

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 4 2025
Том
Vol. 38

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

Особенности организации скорой
медицинской помощи для старших
возрастных групп

Повышение роли цифровых технологий
в жизни пожилых людей

Профилактика когнитивного старения

Замедление процессов старения:
изучение особенностей новых
геропротекторов



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



Пептидные биорегуляторы в сублингвальной форме применения

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



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, № 4

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)
Kolosova 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, № 4

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, № 4. 176 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 02.12.2025 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Усл. печ. л. 22.

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

<p><i>Иванова М.А., Барсукова И.М., Стародубов В.И., Голубев Н.А., Огрызко Е.В.</i> Организация скорой медицинской помощи старшим возрастным группам населения</p>	466	<p><i>Ivanova M.A., Barsukova I.M., Starodubov V.I., Golubev N.A., Ogryzko E.V.</i> Organization of emergency medical care for older age groups of the population</p>
<p><i>Григорьева И.А.</i> Развитие цифровых сервисов для пожилых в Санкт-Петербурге: плюсы и минусы. «Серебряная» единая карта петербуржца (ЕКП)</p>	472	<p><i>Grigoryeva I.A.</i> Development of digital services for the elderly in Saint-Petersburg: Advantages and disadvantages. The «Silver unified card»</p>
<p><i>Мозалев А.Ю., Добрынина И.С., Прощаев К.И., Сергеев В.В.</i> Эффективность программ комплексной профилактики когнитивного старения у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий</p>	480	<p><i>Mozalev A.Yu., Dobrynina I.S., Prashchayeu K.I., Sergeev V.V.</i> Effectiveness of comprehensive cognitive aging prevention programs in elderly patients with atrial fibrillation</p>
<p><i>Агарков Н.М., Агаркова В.Н., Лысенко А.С., Мезенцев Ю.А., Курзин М.Л., Шарпов И.Ю., Османов Р.Э., Ибиев А.С.О.</i> Прогностическая способность когнитивного резерва в формировании синдрома моторно-когнитивного риска</p>	488	<p><i>Agarkov N.M., Agarkova V.N., Lysenko A.S., Mezentsev Yu.A., Kurzin M.L., Sharapov I.Yu., Osmanov R.E., Ibiev A.S.O.</i> Predictive ability of cognitive reserve in the formation of motor cognitive risk syndrome</p>
<p><i>Иванова А.А., Смирнова А.А., Тайгибова А.Ю., Софиева Г.Э., Гагулина О.М., Михалёв П.А., Раевский К.П.</i> Когнитивные нарушения при метаболическом синдроме (обзор литературы)</p>	494	<p><i>Ivanova A.A., Smirnova A.A., Taigibova A.Yu., Sofieva G.E., Gagulina O.M., Mikhalev P.A., Raevskii K.P.</i> Cognitive impairments in metabolic syndrome</p>
<p><i>Осипова О.А., Гостева Е.В., Попов С.Ю., Осипов П.Г., Купцов М.А., Ключников Н.И., Мезенцев Ю.А.</i> Инфламеджинг у пациентов пожилого возраста с саркопеническим ожирением</p>	503	<p><i>Osipova O.A., Gosteva E.V., Popov S.Yu., Osipov P.G., Kuptsov M.A., Klyushnikov N.I., Mezentsev Yu.A.</i> Inflamaging in elderly patients with sarcopenic obesity</p>
<p><i>Первышин Н.А.</i> Автоматизированная система персонализации терапевтической тактики ведения коморбидных пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа</p>	510	<p><i>Pervyshin N.A.</i> Automated system for personalization of therapeutic management tactics for comorbid elderly patients with type 2 diabetes mellitus</p>
<p><i>Яковлев Н.Н., Козлов К.Л., Китачев К.В., Лукьянов Н.Г., Завацкий В.В., Сусанин Н.В., Кудрявцев О.И., Магафуров В.Л., Устименко А.Ю.</i> Диагностика и лечение атеросклероза периферических артерий у пациентов пожилого и старческого возраста (патофизиологические аспекты, аналитический обзор)</p>	520	<p><i>Yakovlev N.N., Kozlov K.L., Kitachev K.V., Lukyanov N.G., Zavatsky V.V., Susanin N.V., Kudryavtsev O.I., Magafurov V.L., Ustimenko A.Yu.</i> Diagnosis and treatment of atherosclerosis of peripheral arteries in elderly and senile patients (pathophysiological aspects, analytical review)</p>
<p><i>Галушин А.Н., Поскотинова Л.В., Кригер Е.А., Харьковская О.А., Кривоногова Е.В., Кривоногова О.В., Зеленцов Р.Н., Моисеева А.А., Новикова И.А., Кудрявцев А.В.</i> Взаимосвязь депрессивного синдрома и функциональных нарушений у пожилых жителей Европейского Севера России</p>	528	<p><i>Galushin A.N., Poskotinova L.V., Krieger E.A., Kharkovskaya O.A., Krivonogova E.V., Krivonogova O.V., Zelensov R.N., Moiseeva A.A., Novikova I.A., Kudryavtsev A.V.</i> Association between depression syndrome and functional disorders in elderly residents of the European North of Russia</p>
<p><i>Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Райимжанов З.Р., Абдурахманов И.У., Солижонов Ж.И., Юсупов А.Ф., Юсупова Т.Ф., Юсупова З.Ф., Юсупов Ф.А., Сабирова А.И.</i> Связь структурных изменений позвоночных артерий с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц среднего и пожилого возраста</p>	539	<p><i>Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A., Rayimzhanov Z.R., Abdurakhmanov I.U., Solizhonov J.I., Yusupov A.F., Yusupova T.F., Yusupova Z.F., Yusupov F.A., Sabirova A.I.</i> Association of the vertebral artery with cardiovascular disease risk factors in middle-aged and elderly individuals</p>
<p><i>Вильданов Т.Р., Лукьянов Н.Г., Козлов К.Л., Власенко С.В., Щербак С.Г., Воробьевский Д.А.</i> Сложности реваскуляризации миокарда у пациентов старше 75 лет с острым коронарным синдромом</p>	546	<p><i>Vildanov T.R., Lukyanov N.G., Kozlov K.L., Vlasenko S.V., Shcherbak S.G., Vorobyovskiy D.A.</i> Complexities of myocardial revascularization in patients over 75 years with acute coronary syndrome</p>
<p><i>Делалов Ю.Х., Вагабов И.У., Батаев Х.М., Абдувосидов Х.А., Довгялло Ю.В., Кафаров Э.С., Гусейнова С.Т., Яшина И.Н.</i> Проекционная анатомия почек в старших возрастных группах: сравнительный анализ соматотипов</p>	553	<p><i>Delalov Yu.Kh., Vagabov I.U., Bataev H.M., Abduvosidov Kh.A., Dovgyallo Yu.V., Kafarov E.S., Huseynova S.T., Yashina I.N.</i> Projectional anatomy of the kidneys in older age groups: comparative analysis of somatotypes</p>
<p><i>Гарашченко Н.Е., Смурова Н.Е., Семёнова Н.В., Белькова Н.Л., Немченко У.М., Клименко Е.С., Зугеева Р.Е., Колесников С.И., Мадаева И.М., Колесникова Л.И.</i> Микробиота кишечника при нарушениях сна в менопаузе</p>	562	<p><i>Garashchenko N.E., Smurova N.E., Semenova N.V., Belkova N.L., Nemchenko U.M., Klimenko E.S., Zugeeva R.E., Kolesnikov S.I., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I.</i> Gut microbiome and sleep disturbances in menopause</p>

<p><i>Капралов А.И., Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Базарный В.В.</i> Поиск нового геропротектора: исследование влияния фукоксантина на маркеры старения у мышей</p>	571	<p><i>Kapralov A.I., Maklakova I.Yu., Grebnev D.Yu., Bazarnyi V.V.</i> Search for a new geroprotector: study of the effect of fucoxanthin on the main markers of aging in mice</p>
<p><i>Деркач К.В., Федорчук И.В., Басова Н.Е., Шпаков А.О.</i> Влияние терапии семаглутидом на массу тела и уровень глюкозы, инсулина и тиреоидных гормонов у стареющих крыс с диета-индуцированным ожирением</p>	580	<p><i>Derkach K.V., Fedorchuk I.V., Basova N.E., Shpakov A.O.</i> Effect of semaglutide treatment on the body weight and the glucose, insulin, and thyroid hormone levels in aging rats with diet-induced obesity</p>
<p><i>Горшкова О.П.</i> H₂S как активатор сигнального пути NO–sGC в дилатации мозговых сосудов: изменения при старении</p>	588	<p><i>Gorshkova O.P.</i> H₂S as an activator of the NO–sGC signaling pathway in dilation of cerebral vessels: changes in aging</p>
<p><i>Матвеева Д.К., Каширина Д.Н., Ратушный А.Ю.</i> Внеклеточный матрикс сенесцентных стромальных клеток опосредует снижение секреции SDF-1 и HGF эндотелием</p>	595	<p><i>Matveeva D.K., Kashirina D.N., Ratushnyy A.Yu.</i> The extracellular matrix of senescent stromal cells decreased secretion of SDF-1 and HGF by endothelium</p>
<p><i>Гунин А.Г., Голубцова Н.Н., Денисова Т.Г., Михеева Е.В.</i> Рецепторы 1-го типа фактора некроза опухоли в фибробластах дермы человека в процессе физиологического старения</p>	605	<p><i>Gunin A.G., Golubtzova N.N., Denisova T.G., Miheeva E.V.</i> Tumor necrosis factor receptors-1 in fibroblasts of human dermis in the process of physiological aging</p>
<p><i>Шушпанова Т.В., Бохан Н.А., Смирнова И.Н., Гамеева Е.В., Степанова А.М., Новожеева Т.П., Казенных Т.В., Шушпанова О.В., Сафронов С.М., Боев Р.Г., Гарганеева Н.П., Удут В.В.</i> Васкулярная дисфункция: процессы, обусловленные старением, подходы к восстановительной терапии и профилактике (часть 1)</p>	612	<p><i>Shushpanova T.V., Bokhan N.A., Smirnova I.N., Gameeva E.V., Stepanova A.M., Novozheeva T.P., Kazennykh T.V., Shushpanova O.V., Safronov S.M., Boev R.G., Garganeeva N.P., Udut V.V.</i> Vascular dysfunction: processes due to aging, approaches to restorative therapy and prevention (part 1)</p>
<p><i>Безменова И.Н., Аверьянова И.В.</i> Полиморфизм –786T>C (rs2070744) гена NOS3 как фактор риска нарушения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в возрастном аспекте</p>	624	<p><i>Bezmenova I.N., Averyanova I.V.</i> Polymorphism –786T>C (rs2070744) of the NOS3 gene as a potential risk factor for impaired autonomic regulation of the cardiovascular system in the age aspect</p>

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 авторы 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		

М.А. Иванова¹, И.М. Барсукова^{2,3}, В.И. Стародубов¹, Н.А. Голубев¹, Е.В. Огрызко¹

ОРГАНИЗАЦИЯ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ СТАРШИМ ВОЗРАСТНЫМ ГРУППАМ НАСЕЛЕНИЯ

¹ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11, e-mail: maisa961@mail.ru; ² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, 197002, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242, Санкт-Петербург., ул. Будапештская, 3

Увеличение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет — целевой показатель политики государства. Скорая медицинская помощь (СМП) является важным звеном в обеспечении долголетия граждан старшего возраста. Цель исследования — изучение частоты и структуры вызовов СМП старшим возрастным группам населения. В работе проведен анализ обращаемости за СМП лиц среднего и пожилого возраста — женщин 55 лет и старше и мужчин 60 лет и старше по данным отраслевого статистического наблюдения за 2010–2013 гг. и федерального статистического наблюдения по РФ за 2014–2023 гг. Применяли статистический и аналитический методы исследования. Для обработки данных использовали электронные таблицы MS Office Excel 2016. Лица старшего возраста составляют 19,2±0,8 млн, получивших СМП. Это 42,6±1,3 % от общего числа пациентов и 51,4±1,5 % от числа взрослых (18 лет и старше) пациентов СМП. Увеличение числа обращений было зафиксировано в период пандемии COVID-19. Число умерших в автомобиле СМП в 2010–2023 гг. составило 4,1±0,9 тыс. человек, из них 51,1±1 % женщин 55 лет и старше и 48,9±1 % мужчин 60 лет и старше. Структура летальности отличается более высокой долей внезапных заболеваний и состояний (88,2±2,3 и 78,5±5,2 % соответственно) и низкой долей несчастных случаев (7,5±2,4 и 17,5±5,3 % соответственно) в вызовах бригад СМП к этим пациентам. СМП является востребованным видом помощи для населения старших возрастных групп. Результаты исследования показывают, что в данной категории пациентов преобладают женщины 55 лет и старше и мужчины 60 лет и старше. При этом в структуре вызовов преобладают «внезапные заболевания и состояния», что свидетельствует о необходимости своевременной организации медицинской помощи, в том числе с госпитализацией в специализированные медицинские учреждения.

Ключевые слова: скорая медицинская помощь, пациенты старшего возраста

Указ президента РФ № 309 от 07.05.2024 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года» ставит целью к 2030 г. увеличение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет.

Стартовавший в 2025 г. Национальный проект «Продолжительная и активная жизнь» направлен на опережающий рост показателей ожидаемой продолжительности здоровой жизни. В то же время, «Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения до 2030 года» отмечает увеличение абсолютной численности и доли граждан старшего поколения в населении страны (распоряжение Правительства РФ № 830-р от 07.04.2025). Она констатирует, что к 2024 г. число граждан старше трудоспособного возросло и составило 36,4 млн, а граждан 55 лет и старше — 30%, причем число женщин старшего возраста в 1,9 раза превысило число мужчин [12, 14].

Старение населения выступает одним из главных демографических трендов современности. Учитывая его необратимость в условиях современной России, закономерными видятся усилия органов государственной власти по поддержанию ресурсного потенциала лиц старшего возраста и созданию условий для здоровой и активной жизни в старости [1, 3–6].

Совершенствование экстренной медицинской помощи — одно из направлений государственной политики. В него гармонично вписывается скорая медицинская помощь (СМП) — один из самых доступных, оперативных, массовых, бесплатных, многопрофильных видов медицинской помощи, широко используемых гражданами старшего поколения страны. Действуя в соответствии с приказом Минздрава России № 388н от 20.06.2013 «Об утверждении порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи», она оказывает медицинскую помощь «при заболеваниях, несчастных случаях, травмах, отравлениях и других состояниях, требующих срочного медицинского вмешательства» в экстренной и неотложной формах [2, 8, 9].

Цель исследования — изучение частоты и структуры вызовов СМП старшим возрастным группам населения.

Материалы и методы

Были использованы данные отраслевого статистического наблюдения — форма № 40 «Отчет станции (отделения) больницы скорой медицинской помощи» за 2010–2013 гг. и данные федерального статистического наблюдения — форма № 30 «Сведения о медицинской организации» по РФ за период 2014–2023 гг.

Применяли нормативный правовой, статистический и аналитический методы исследования. Для обработки данных использовали электронные таблицы MS Office Excel 2016.

Результаты и обсуждение

По данным Росстата за 2010–2023 гг., медицинские организации СМП (станции, отделения) выполнили $44,9 \pm 2$ млн выездов в год (без учета безрезультатных выездов, которых насчитывали $2,3 \pm 0,3$ млн) с динамикой снижения показателя на 15,2% за исследуемый период. При этом число лиц, получивших СМП, составило $45,1 \pm 2$ млн. Отмечено снижение показателя на 15,2% за период наблюдения.

В структуре вызовов на первом месте — внезапные заболевания и состояния (71,1%; $31,9 \pm 1,5$ млн выездов в год), на втором — несчастные случаи (8,7%; $3,9 \pm 0,5$ млн выездов), на третьем — роды и патология беременности (1,1%; $0,5 \pm 0,07$ млн выездов), рис. 1.

Лица среднего и пожилого возраста (женщины 55 лет и старше и мужчины 60 лет и старше)

составляют $19,2 \pm 0,8$ млн, получивших СМП. Это $42,6 \pm 1,3\%$ от общего числа пациентов СМП и $51,4 \pm 1,5\%$ от числа взрослых (18 лет и старше) пациентов СМП. Отмечали снижение их числа на 16,6% за период наблюдения, что коррелирует с общим снижением числа пациентов СМП ($r=0,940$). Увеличение числа обращений пациентов старшего возраста было зафиксировано в период пандемии COVID-19 (на 0,9 млн, 4,8% в 2021 г. по сравнению с 2019 г.) с последующим снижением показателей (рис. 2).

В этой возрастной группе женщины 55 лет и старше составляют $1/3$ часть — $13,4 \pm 0,6$ млн, $29,7 \pm 0,7\%$ от общего числа пациентов СМП и $35,8 \pm 0,9\%$ от числа взрослых пациентов СМП. Их число уменьшилось на 13,2% за 2010–2023 гг., что коррелировало как со снижением общего числа пациентов СМП ($r=0,831$), так и со снижением числа взрослых пациентов СМП ($r=0,856$). При этом доля этих пациентов в общей структуре вызовов СМП оставалась высокой и практически неизменной.

Мужчин 60 лет и старше было почти в 2 раза меньше, чем женщин старшего возраста, — $5,8 \pm 0,3$ млн, $13 \pm 0,6\%$ от числа пациентов СМП и $15,6 \pm 0,6\%$ от числа взрослых пациентов СМП. Их число снизилось на 9,7% за период наблюдения, а доля в общей структуре вызовов не имела значимой динамики (рис. 3).

Один из показателей, учитываемых в ФСН № 30, — число лиц, умерших в автомобиле СМП. Анализ летальности различных по возрасту пациентов СМП свидетельствует о более высоких показателях у лиц старшего возраста, что вполне закономерно (рис. 4). В абсолютных значени-



Рис. 1. Структура вызовов бригад скорой медицинской помощи в РФ в динамике за 2010–2023 гг.

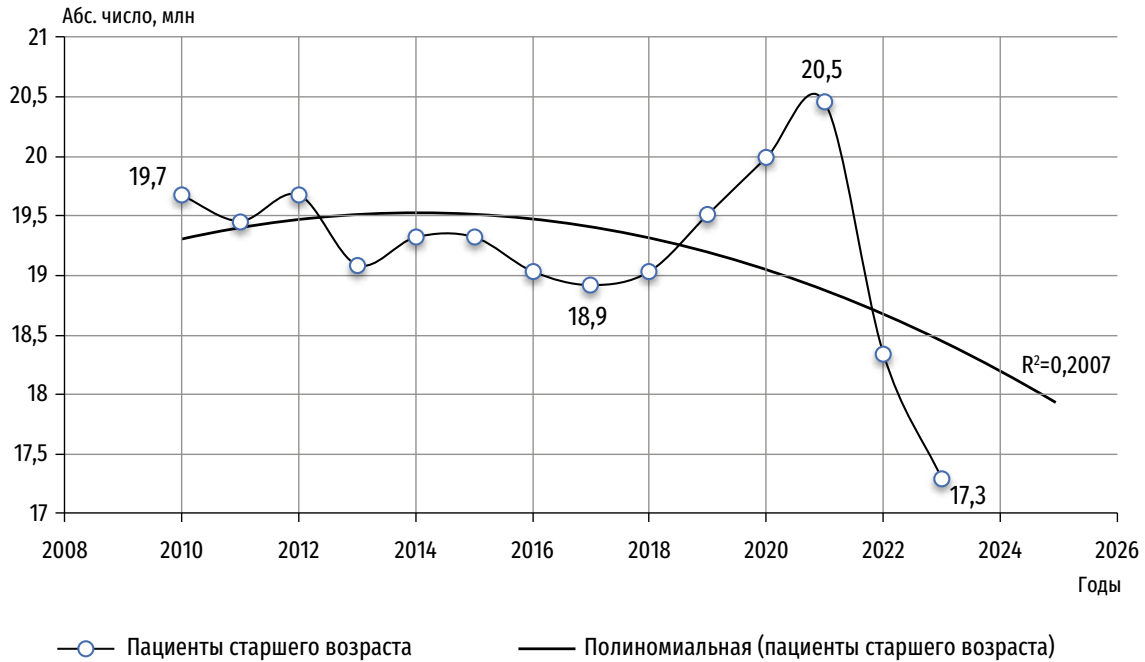


Рис. 2. Численность лиц старшего возраста среди пациентов скорой медицинской помощи в РФ в динамике за 2010–2023 гг.

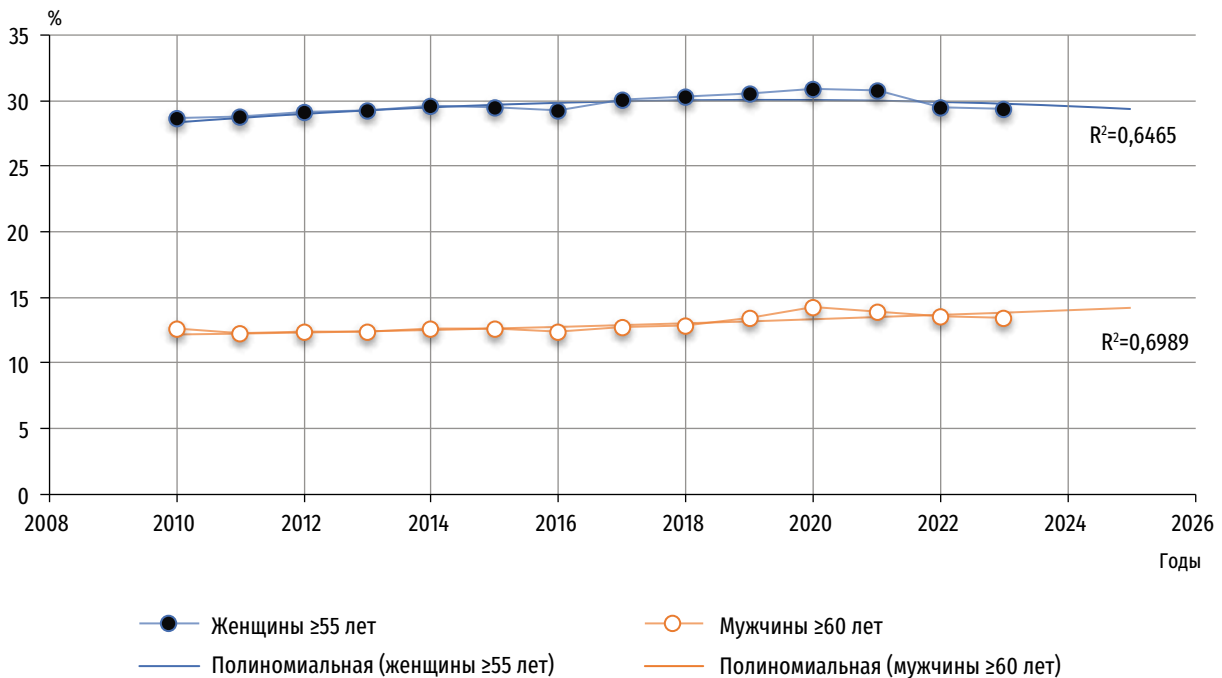


Рис. 3. Доля женщин 55 лет и старше и мужчин 60 лет и старше среди пациентов скорой медицинской помощи в РФ в динамике за 2010–2023 гг.

ях — это $4,1 \pm 0,9$ тыс. человек (2010–2023 гг.), среди которых $51,1 \pm 1\%$ женщин 55 лет и старше и $48,9 \pm 1,0\%$ мужчин 60 лет и старше. Отмечена динамика увеличения на 60,2% количества лиц старшего возраста, умерших в автомобиле СМП, за период наблюдения.

Детальный анализ гендерных особенностей летальности в автомобиле СМП выявил, что

при близких значениях числа умерших, доли женщин и мужчин старшего возраста существенно отличались (более чем в 2 раза): женщин 55 лет и старше умерло $2,1 \pm 0,5$ тыс., летальность — $0,016 \pm 0,004\%$, в 2023 г. она составила 0,020%; мужчин 60 лет и старше умерло $2 \pm 0,4$ тыс., летальность — $0,034 \pm 0,007\%$, в 2023 г. она составила 0,043%.

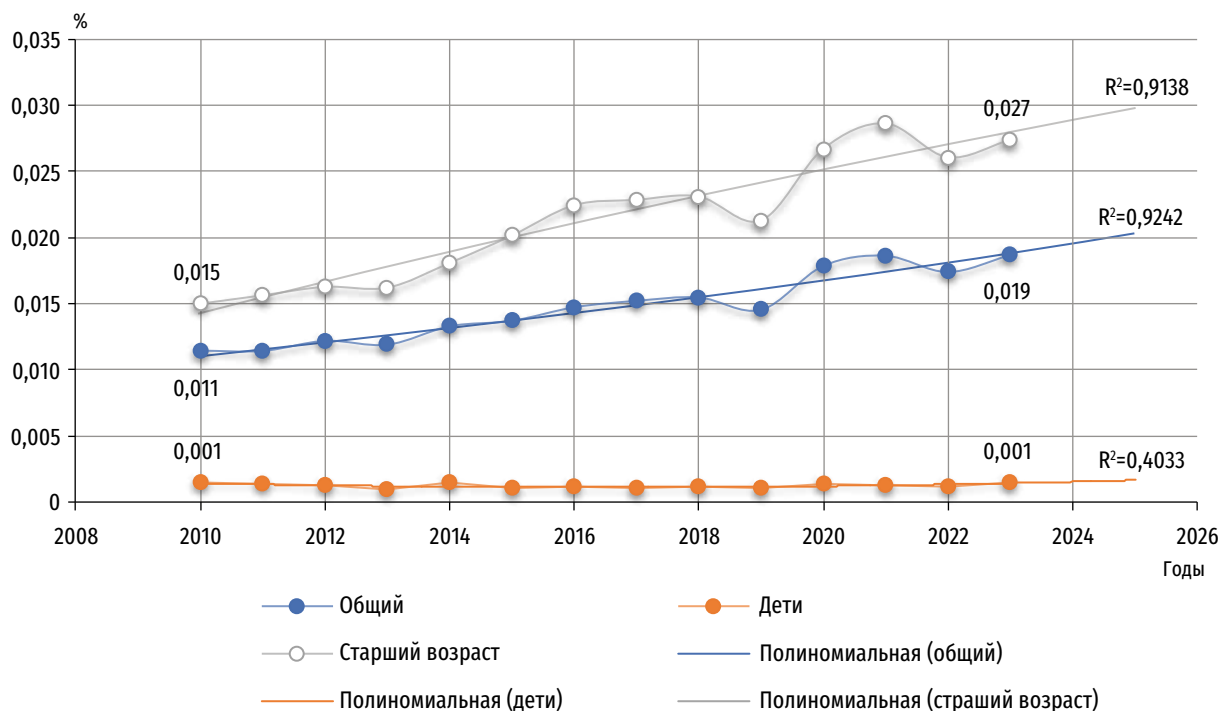


Рис. 4. Показатели летальности различных по возрасту пациентов скорой медицинской помощи в РФ среди лиц, умерших в автомобиле скорой помощи (2010–2023 гг.)

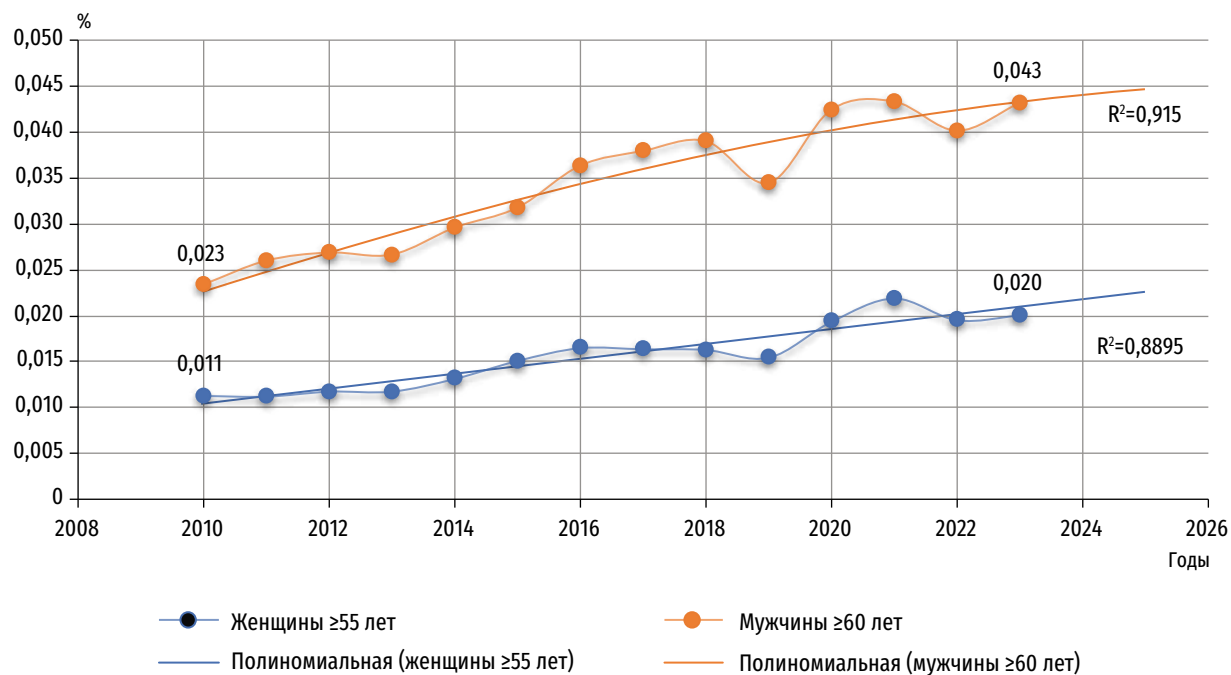


Рис. 5. Показатели летальности пациентов старшего возраста в автомобиле скорой медицинской помощи в РФ (2010–2023 гг.)

Отчетливо выделяются показатели периода пандемии COVID-19: число женщин и мужчин старшего возраста, умерших в автомобиле СМП, увеличилось в 2021 г. на 47,4 и 34,2% соответственно, по сравнению с 2019 г. (рис. 5).

Структура летальности пациентов старшего возраста в автомобиле СМП отличается от таковой

по всем контингентам пациентов СМП отсутствием заболеваний (состояний), связанных с беременностью, более высокой долей внезапных заболеваний и состояний ($88,2 \pm 2,3$ и $78,5 \pm 5,2\%$ соответственно) и низкой долей несчастных случаев ($7,5 \pm 2,4$ и $17,5 \pm 5,3\%$ соответственно) в вызовах бригаад СМП к этим пациентам. На фоне панде-

мии COVID-19 (2020–2021 гг.) число женщин и мужчин старшего возраста, умерших в автомобиле СМП от внезапных заболеваний и состояний, увеличилось в 2021 г. на 47 и 36,1% соответственно, по сравнению с 2019 г.

Продолжающийся процесс старения населения в мире связан с увеличением продолжительности жизни и снижением рождаемости даже в развитых странах [2, 5, 11, 13, 14]. Лица старшего возраста представляют огромную когорту населения страны. В значительной доле это работоспособные лица, обладающие большим опытом и знаниями, составляющие ценный кадровый ресурс в различных сферах деятельности. Вместе с тем, они в большей степени подвержены различным заболеваниям, особенно сердечно-сосудистой системы, что повышает риски для здоровья [7, 10] и необходимость повышения доступности СМП. В связи с этим данная группа населения нуждается в особом внимании и заботе государства. Известно, что важным фактором долголетия граждан старшего возраста является их здоровье, и достижение заявленных государством показателей возможно только при мобилизации всех ресурсов страны, создания условий для поддержания их жизнедеятельности. СМП стоит на страже здоровья старшего поколения граждан. Результаты нашего исследования показывают, что в период пандемии COVID-19 наблюдали увеличение числа обращений за СМП (на 0,9 млн пациентов, 4,8% в 2021 г. по сравнению с 2019 г.) с последующим снижением показателя. Это подтверждает наибольшую уязвимость к коронавирусной инфекции данной возрастной группы населения, вероятно, в связи с наличием полиморбидного фона, о чем свидетельствуют данные научных исследований [7].

Выводы

Скорая медицинская помощь является востребованным видом помощи для населения старших возрастных групп. Результаты исследования показывают, что среди данной категории пациентов преобладают женщины 55 лет и старше и мужчины 60 лет и старше. При этом в структуре вызовов преобладают внезапные заболевания и состояния, что свидетельствует о необходимости своевременной организации медицинской помощи, в том чис-

ле с госпитализацией в специализированные медицинские организации.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Алексеевская Т. И., Софронов О. Ю., Киндрат Д. О., Гайдаров Г.М. Методические подходы к исследованию социально-экономического благополучия старших возрастных групп населения. Аналитический обзор // Соц. аспекты здоровья населения. 2023. Т. 69, № 3. С. 3–9.
2. Багненко С.Ф., Петриков С.С., Миннуллин И.П. и др. Скорая медицинская помощь: Национальное рук. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025. С. 1032.
3. Барышева Г.А., Рождественская Е.М., Хаперская А.В. Анализ реальных потребностей старшего поколения посредством мониторинга веб-ресурсов // Успехи геронтол. 2023. Т. 36, № 1. С. 22–28.
4. Белехова Г.В., Шматова Ю.Е., Нацун Л.Н., Соловьева Т.С. Проблемы обеспечения благополучия старшего поколения в контексте региональной социальной политики // Народонаселение. 2024. Т. 27, № 3. С. 180–192.
5. Видясова Л.А., Кузнецова Е.М., Григорьева И.А. Интеграция пожилых людей в информационное пространство: исследовательский кейс Санкт-Петербурга // Успехи геронтол. 2022. Т. 35, № 5. С. 668–678.
6. Власова А.В., Каракулина Е.В., Мартынов А.А. Состояние и перспективы совершенствования гериатрической помощи в Российской Федерации // Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 2. С. 168–174.
7. Иванова М.А., Одинец А.В. Медицинская помощь пациентам старшей возрастной группы с хроническими дерматозами на фоне полиморбидной патологии // Соврем. пробл. здравоохран. и мед. статистики. 2021. № 3. С. 565–576.
8. Мануковский В.А., Барсукова И.М. Современные основы организации скорой медицинской помощи в Российской Федерации // В сб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе: 90 лет на службе Отечеству. СПб.: Русский ювелир, 2022. С. 214–228.
9. Мануковский В.А., Вишняков Н.И., Барсукова И.М. и др. Основы организации скорой медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах: Учеб. пособие. СПб.: НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, 2023.
10. Огрызко Е.В., Иванова М.А., Одинец А.В. и др. Динамика заболеваемости взрослого населения острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них в Российской Федерации в 2012–2017 гг. // Проф. мед. 2019. Т. 22, № 5. С. 23–26.
11. Парфенова О.А. Здоровьесберегающие практики пожилых горожан в условиях отложенного старения // Успехи геронтол. 2022. Т. 35, № 5. С. 679–685.
12. Правительство утвердило Стратегию действий в интересах граждан старшего поколения, включая медпомощь. Официальный сайт Правительства России. <http://government.ru/news/54753/> (дата обращения 17.04.2025).
13. Сафарова Г.Л., Сафарова А.А. Ожидаемая продолжительность жизни в регионах Северо-Западного федерального округа. Часть 1: Динамика ожидаемой продолжительности жизни в старших возрастах // Успехи геронтол. 2023. Т. 36, № 5. С. 608–618.
14. Шарифулина Ю. Глава офиса ВОЗ в РФ: медицина идет к победе над возрастом. ТАСС. <https://tass.ru/interviews/23611797> (дата обращения 17.04.2025).

Поступила в редакцию 04.06.2025

После доработки 04.06.2025

Принята к публикации 16.06.2025

M.A. Ivanova¹, I.M. Barsukova^{2,3}, V.I. Starodubov¹, N.A. Golubev¹, E.V. Ogryzko¹

ORGANIZATION OF EMERGENCY MEDICAL CARE FOR OLDER AGE GROUPS OF THE POPULATION

¹ Russian Research Institute of Health, 11 Dobrolyubova str., Moscow 127254, e-mail: maisa961@mail.ru; ² I.I. Janelidze Saint-Petersburg Research Institute of Ambulance, 6–8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg 197002; ³ I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 3 Budapeshtskaya str., St. Petersburg 192242

Increasing life expectancy up to 78 years is a target indicator of the state policy. Emergency medical care is an important link in ensuring longevity of elderly citizens. The aim of the study: to study the frequency and structure of emergency medical care for older age groups of the population. The study analyzed the frequency of emergency medical aid calls for women 55 years and older and men 60 years and older according to the data of sectoral statistical observation for 2010–2013 and federal statistical observation for the Russian Federation for 2014–2023. Statistical and analytical methods of research were applied. Spreadsheets MS Office Excel 2016 were used for data processing. Older individuals (women aged 55 years and older and men aged 60 years and older) accounted for 19,2±0,8 million emergency medical services, representing 42,6±1,3% of the total number of patients and 51,4±1,5% of adult (18 years and older) emergency medical services patients. An upsurge in the number of referrals was recorded during the COVID-19 pandemic. The number of deaths in the ambulance is 4,1±0,9 thousand, 2010–2023, of which 51,1±1% were women aged 55 years and older and 48,9±1% were men aged 60 years and older. The structure of mortality is characterized by a higher proportion of «sudden diseases and conditions» (88,2±2,3 and 78,5±5,2%, respectively) and a low proportion of «accidents» (7,5±2,4 and 17,5±5,3%, respectively) in the reasons for calling ambulance crews to these patients. Emergency care is a demanded type of medical care for older people. The results of the study show that among this category of patients who applied for emergency medical care, women aged 55 and older and men aged 60 and older prevail. At the same time, the structure of ambulance calls is dominated by «sudden diseases and conditions», which indicates the need for timely organization of medical care, including hospitalization in specialized medical organizations.

Key words: *emergency medical care, elderly patients*

И.А. Григорьева

РАЗВИТИЕ ЦИФРОВЫХ СЕРВИСОВ ДЛЯ ПОЖИЛЫХ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ: ПЛЮСЫ И МИНУСЫ. «СЕРЕБРЯНАЯ» ЕДИНАЯ КАРТА ПЕТЕРБУРЖЦА (ЕКП)

Центр социальных исследований старения, Социологический институт РАН — филиал Федерального научно-исследовательского социологического центра РАН, 190005, Санкт-Петербург, ул. 7-я Красноармейская, 25, e-mail: soc28@yandex.ru

В настоящее время дискурс старения уходит от некогда популярной идеи десоциализации, зеркальной к социализации молодежи, в направлении сохранения пожилыми людьми достигнутых социальных статусов и разнообразия ролей. В то же время, законодательство о пожилых, даже относительно новый Закон о социальном обслуживании, вступивший в силу 01.01.2015 г., определяет их как нуждающихся в заботе, слабых, не владеющих необходимыми информационными навыками. Социальная группа пожилых составляет значительную часть населения Санкт-Петербурга (более 20 % по данным 2023/2024 гг.). Понимание значимости этой социальной группы для города, региона находит отражение в планах развития инфраструктуры и социальной политики, направленной на улучшение условий для пожилых людей в Санкт-Петербурге, в том числе доступа к услугам в цифровой форме. Наиболее востребованным цифровым сервисом сегодня является Единая карта петербуржца (ЕКП), с помощью которой был проведен опрос пожилых пользователей летом 2024 г. Быстро растет число пожилых, использующих разнообразные информационно-цифровые ресурсы, и в то же время число пожилых, исключенных из цифрового мира или овладевших только минимальными цифровыми навыками. Их опасения вполне резонны в сложившейся ситуации, поэтому сопоставление плюсов и минусов ЕКП, которая является частью ускоренной цифровизации в повседневной жизни пожилых, является задачей данной статьи.

Ключевые слова: пожилые, статус, цифровизация, городские цифровые сервисы, Единая карта петербуржца (ЕКП), пользователи

В сложившемся поле социологии социально-возрастных групп преобладает интерес к молодежи, а пожилые пока находятся на периферии внимания. Но эти две группы часто сопоставляют или выступают как противоположные. Молодёжь и пожилые люди в повседневной жизни, в фольклоре и в научном дискурсе часто характеризовались противоположными эпитетами: например, молодежь находится в процессе социализации, а пожилые —

десоциализации, молодежь приобретает образование и входит в рынок труда, образование же пожилых устареваает и они уходят с рынка труда, снижая свой социальный статус. Характерно, что в настоящее время подчеркивается владение молодежью цифровыми навыками «с пеленок», а пожилые объявлены тотально отстающими в этом отношении. В настоящее время дискурс старения уходит от некогда популярной идеи старения как десоциализации [14], подхода, симметричного или зеркального к социализации молодежи. Современность требует сохранения достигнутых во взрослом периоде социальных статусов и разнообразия ролей как можно дольше [15]. При этом и на уровне повседневности, и в научных публикациях отмечают низкий социальный статус пожилых, довольно заметно отличающийся от их статуса в советское время [10, 16]. Детерминанты снижения социального статуса различаются от страны к стране. При этом сохранение социального статуса пожилыми чрезвычайно важно, поскольку статус является интегральной характеристикой их положения в социальной иерархии. Статус успешно стареющих пожилых может отражать их жизненные достижения, роль в обществе и степень контроля собственной жизни [17]. Последнему моменту придается недостаточно внимания, хотя он тесно связан с развитием цифровизации, на чем ниже мы остановимся подробнее.

Городские цифровые сервисы в Санкт-Петербурге

Демографические прогнозы показывают, что население развитых стран, и России в том числе, продолжает стареть, что является естественным следствием послевоенного бэби-бума, а теперь еще и снижения рождаемости во всех развитых странах. Существующие исследования концентрируются на здоровьесберегающих технологиях [1, 8, 13]

и проблемах досуговой активности пожилых, а в последние годы еще и волонтерства пожилых, часто называемого «серебряным волонтерством» [3, 12]. Прочно забыто, что еще в 1980-х гг. занятость рассматривали не только как компенсацию выпавших доходов вследствие выхода на пенсию, но как важнейшее средство реабилитации пожилых [4]. Для современных пожилых сохранение как доходов, так и социального статуса имеет существенное значение и, как правило, связано с высоким уровнем образования, успешной занятостью, а в последние 15–20 лет еще и с овладением информационно-компьютерными технологиями, ИКТ (ИСТ) [5].

Но для продолжения занятости, интересного досуга, получения значительного спектра социальных услуг и даже сохранения независимости, как правило, требуются устройства для выхода в интернет и владение навыками формирования запроса необходимой информации или заказа услуг [9]. Сегодня громоздкая терминология ИКТ часто заменяется понятиями «цифра» или «цифровизация», и кажется очевидным, что цифровые навыки, хотя бы минимальные, пожилым нужны. Как уже было сказано в цитируемой статье автора, для петербуржцев предпенсионного и пенсионного возраста работает сервис «Активное долголетие»: vk.cc/ctRqеG. Его обозначили как маркетплейс городских услуг для пожилых [2]. Сейчас пользователям доступны три раздела — «Досуг», «Карта» и «Полезное». Сервис доступен на смартфонах с ОС Android/iOS, а также в веб-версии приложения «Я здесь живу». Сервис «Активное долголетие» постепенно пополняется новой информацией. В этой статье мы не будем возвращаться к критике данного сервиса, это сделано в статье с соавтором М. Равчиком [9].

Наиболее востребованным массовым цифровым сервисом сегодня является Единая карта петербуржца (ЕКП), которым пользуется более 1,6 млн горожан. С ее помощью был проведен опрос пожилых пользователей летом 2024 г. Чтобы стать держателем ЕКП, необязательно быть петербуржцем. Решение выдавать карту всем гражданам РФ было принято на старте проекта в 2019 г. для социальной интеграции иногородних студентов и жителей Ленинградской обл. (https://vk.com/wall-25882042_1240237). Это очень важная мера для выравнивания возможностей и снижения неравенства в доступе к электронным сервисам жителей Санкт-Петербурга и Ленинградской обл., поскольку такое неравенство для жителей сельской местности или небольших городов все же существует. Карту выдают бесплатно шесть крупней-

ших банков, она именная, с фотоидентификатором. Поскольку карта совмещает ряд важных функций, таких как дебетовая и проездная карта, а также содержит значительное, может быть даже чрезмерное количество информации, она удобна своим совмещением функций. Правда, и потерять ЕКП вдвойне неприятно.

Для пожилых петербуржцев была внедрена особая ЕКП — «Серебряный возраст», функционал которой включает значительный массив информации о правах и льготах различных категорий пожилых. С 1 сентября 2024 г. ЕКП стала частью программы губернатора Санкт-Петербурга «Серебряный возраст» (<https://ekp.spb.ru/silver-age>). Функционал ЕКП для пожилых был дополнен электронным сертификатом номиналом в 1500 руб. Этот электронный сертификат можно потратить на покупку билетов в музеи Санкт-Петербурга федерального (14 музеев) и регионального значения (25 музеев). И, что важно, электронный сертификат начисляется ежегодно.

В начале августа 2024 г. губернатор Санкт-Петербурга А.Д. Беглов инициировал проект «Серебряный возраст», нацеленный на «создание нового петербургского стандарта организации жизни старшего поколения»¹. В этой связи изучение рисков и барьеров привлечения данной социальной группы к использованию цифровых сервисов является стратегической задачей. Ее решение дает возможность пожилым людям быстрее и удобнее получать необходимую им обратную связь о востребованных сервисах или новых возможностях города, а с другой — город, взаимодействуя с пожилыми людьми в онлайн-формате, может получать информацию, необходимую для своего социального развития.

Материалы и методы

Для изучения аудитории нами был проведен опрос об использовании цифровых сервисов пожилыми пользователями ЕКП. Опрос проведен методом онлайн-анкетирования пользователей ЕКП. Интерфейс опроса и приглашение к нему были размещены на портале ЕКП (<https://ekp.spb.ru/>) через сервис Личного кабинета пользователей. Опрос был проведен в июне 2024 г., его цель — оценка уровня использования цифровых сервисов пожилыми. К сожалению, сервис ЕКП

¹ Александр Беглов: Проект «Серебряный возраст» создает новый петербургский стандарт организации жизни старшего поколения. <https://www.gov.spb.ru/press/governor/283884/> (дата обращения 27.06.2025).

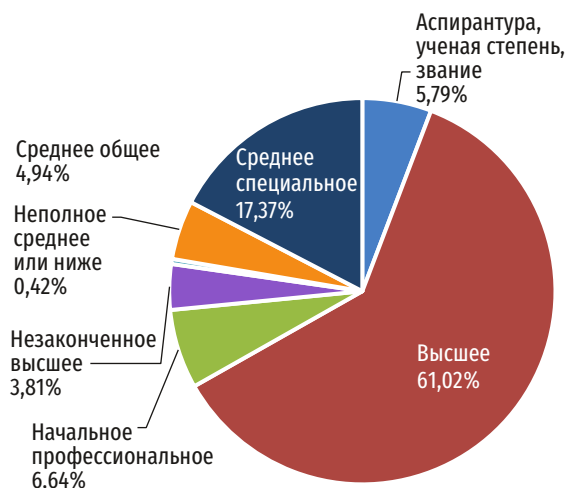


Рис. 1. Уровень образования респондентов

устроен так, что при опросе можно задать только 10 вопросов. Естественно, часть из них касается социально-экономического положения пожилых («паспортичка»).

Из собранного массива согласившихся пройти опрос пользователей была осуществлена выборка респондентов 60 лет и старше, которых мы считали пожилыми. По результатам отбора в выборку исследования попали 708 пользователей ЕКП. В данном массиве 50,6% составляли женщины, 49,4% — мужчины, то есть в выборке мужчин было несколько больше, чем в демографическом срезе 60+. Также необходимо отметить отсутствие смещения выборки в сторону хорошо образованных пожилых, поскольку принятым допущением является, что хорошее образование — предпосылка интереса к цифровым сервисам, и в том числе к ЕКП. Таким образом, в выборке почти 67% ответивших имели высшее образование, ученое звание и степень, что показано на рис. 1. Это пока что даже ниже общегородского уровня в относительном, процентном, выражении. В Петербурге, по результатам Переписи 2021 г., 284 204 жителя с высшим образованием и «кадров высшей квалификации»¹ — старше 60 лет. Но корректно посчитать, какой процент населения старше 60 лет имеет ЕКП, затруднительно. Тут привычная путаница, ЕКП — государственный сервис с заданным возрастом опроса, но Всероссийская перепись при этом предлагает в качестве нетрудоспособного населения в 2021 г. мужчин 61,5 лет и более, женщин

¹ Население по возрастным группам и ученым степеням. Основные итоги Всероссийской переписи населения на территории Санкт-Петербурга. Статистический доклад. СПб., 2022. <https://78.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Основные%20итоги%20Всероссийской%20переписи%20населения%20на%20территории%20Санкт-Петербурга.pdf> (дата обращения 31.05.2025).

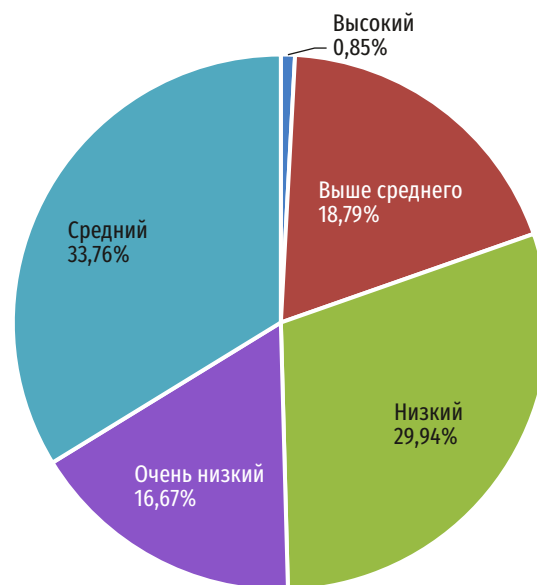


Рис. 2. Уровень дохода респондентов

Таблица 1

Сфера занятости респондентов, %

Бизнесмен, предприниматель	2,1
Военнослужащий в армии	0,3
Временно не работаю, безработный	1,8
Государственный служащий	3
Занят(а) домашним хозяйством, нахожусь в декретном отпуске, отпуске по уходу за ребенком	0,1
Квалифицированный рабочий	7,3
Неквалифицированный рабочий	0,7
Неработающий пенсионер (в том числе по инвалидности)	58,2
Неработающий учащийся, студент	0,1
Служащий без высшего образования	2,8
Сотрудник органов внутренних дел, силовых ведомств	0,4
Специалист с высшим образованием в бюджетном секторе	11
Специалист с высшим образованием в коммерческом секторе	12

56,5 лет и более. Таким образом, выборку можно охарактеризовать как стихийную, что вполне допустимо в опросах такого рода.

Результаты и обсуждение

Данные о доходах пожилых держателей ЕКП показывают, что больше 54% населения старше 60 лет имеют доходы высокие, выше среднего и средние, но весьма значительная часть, около 30%, — низкие. Понятно, что это самооценка, но вместе с 16,7% тех, кто имеет «очень низкие»

доходы, все же очень много малообеспеченных, или так себя маркирующих, пожилых. Эти данные видны на рис. 2.

Контринтуитивными, на наш взгляд, оказались ответы о сфере занятости пожилых (табл. 1). Правда, уровень образования указывали только в двух позициях специалистов, работающих в бюджетном или коммерческих секторах, их оказалось только 23%, а вот неработающих пенсионеров — 58,2%, хотя при том уровне образования, который был указан на рис. 1, можно было предположить, что значительная часть владельцев ЕКП, имея высшее образование, продолжают работать после наступления пенсионного возраста.

Взаимосвязь использования цифровых городских сервисов (различных) и уровня образования респондентов выявить не удалось ввиду преобладания (61%) среди опрошенных людей с высшим образованием и разным уровнем дохода. Среди тех пожилых респондентов, кто не пользуется сервисами, несколько больше людей со средними доходами и ниже (табл. 2).

По результатам опроса, наиболее популярными цифровыми сервисами/ресурсами являются Городские цифровые сервисы, которыми пользо-

вались более $\frac{3}{4}$ опрошенных, а также социальные сети органов власти, что видно по данным рис. 3.

Обычно репрезентируемые достоинства свойств цифровых сервисов, как повышение прозрачности и скорости различных взаимодействий, подтвердились. По результатам анализа данных были обнаружены факторы, характеризующие связь пользователей цифровых сервисов с отношением к указанным качествам сервисов в данной выборке пожилых. Во-первых, те, кто пользовался сервисами, склоняются к более позитивным оценкам положительных эффектов использования сервисов (быстрота, удобство, повышение прозрачности). Среди пожилых, которые не пользуются сервисами и не могут оценить степень их удобства, большинство — это неработающие пенсионеры (56%), которые затрудняются с ответом о пользе сервисов, что видно из данных табл. 3, 4.

Наше (и не только наше) предположение, что среди пользователей ЕКП и других цифровых сервисов больше людей с высшим образованием, не совсем подтвердилось. Удивительно, но уровень образования высок как среди тех, кто пользуется цифровыми сервисами, так и тех, кто ими не пользуется. В данном опросе связь уровня образова-

Таблица 2

Соотношение уровня использования цифровых городских сервисов и дохода респондентов, %

Параметр	Высокий доход	Доход выше среднего	Средний доход	Низкий доход	Очень низкий доход
Пользовались	0,8	19,4	34,3	30,3	15,1
Не пользовались	1,2	14,1	29,4	27,1	28,2

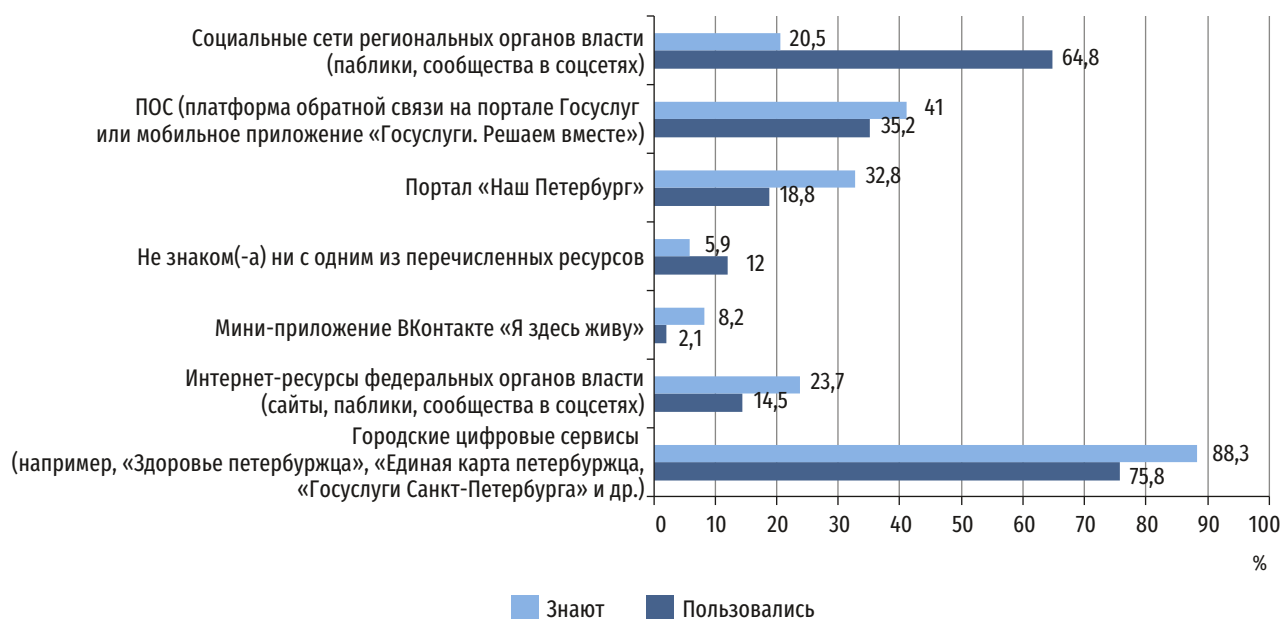


Рис. 3. Распределение ответов на вопрос: «Какие из перечисленных цифровых ресурсов Вам известны?»

Распределение респондентов по использованию цифровых городских сервисов и оценке их влияния на прозрачность органов власти, %

Параметр	«Развитие цифровых сервисов взаимодействия граждан и власти повышает степень прозрачности органов власти и их подотчетности гражданам»		
	Скорее, согласен	Скорее, не согласен	Затрудняюсь ответить
Пользовались	66,5	14,9	18,6
Не пользовались	40	17,6	42,4

Таблица 4

Распределение респондентов по использованию цифровых городских сервисов и оценке их удобства и скорости решения возникающих проблем, %

Параметр	«Развитие цифровых сервисов взаимодействия граждан и власти в последние три года позволяет быстрее и удобнее решать возникающие проблемы»		
	Скорее, согласен	Скорее, не согласен	Затрудняюсь ответить
Пользовались	70,6	12,8	16,5
Не пользовались	37,6	11,8	50,6

Таблица 5

Распределение респондентов по использованию цифровых городских сервисов и уровню их образования, %

Параметр	Аспирантура, ученая степень	Высшее	Незаконченное высшее	Неполное среднее или ниже	Среднее общее	Среднее специальное
Пользовались	5,5	61,8	3,9	0,5	5,1	23,3
Не пользовались	8,2	55,3	3,5	0	3,5	29,5

ния и включенности в цифровые сервисы пожилых пользователей просматривается слабо (табл. 5).

Интерес к цифровым сервисам у пожилых есть, но насколько он велик, у всех ли пожилых, или достаточно много тех, кто считает, что «ничего, кроме кнопочного телефона, пожилому человеку не надо» (это цитата из беседы с пожилым мужчиной)? Как мы уже отметили, сервис ЕКП в некоторых отношениях избыточен. Когда-то, в 2019 г. для организации информационной поддержки проекта начал работу интернет-портал ЕКП (ekp.spb.ru), а в мае того же года начался прием заявок на массовый выпуск карт. Обслуживание ЕКП бесплатное, но до сих пор используются они в основном как проездные и банковские карты тех банков, у которых они были получены. Это удобное совмещение функций. Набор цифровых сервисов, через которые жители Санкт-Петербурга получают быстрый доступ к государственным услугам, объектам городской инфраструктуры, а также могут пользоваться различными льготами, скидками и бонусами, практически не используется¹, хотя предполагалось, что это очень удобно. И здесь мы видим минус, так

как карта нагружена удобствами, которые оказались пока не востребованы. На тыльной стороне ЕКП размещается фото клиента, его инициалы на кириллице, дата рождения, номер полиса ОМС (обязательного медицинского страхования), транспортного приложения, QR-код и другая информация. Дизайн карт различается, зависит от банка, выпустившего карту.

ЕКП, как любую другую банковскую карту, необходимо активировать и назначить ей ПИН-код. Удобнее всего сделать это сразу при получении на месте через банкомат, следуя инструкциям на экране, но можно и позже через банковское приложение. Для доступа к небанковским сервисам необходимо зарегистрироваться в Личном кабинете на портале ЕКП или установить мобильное приложение «Единая карта петербуржца» (доступно в AppStore и RuStore). Все эти в целом несложные операции вызывают те же эмоции у пожилых людей, как призывы получать пенсию только на карту или зарегистрироваться в личном кабинете ПФР. Все же пожилые предпочитают получать большинство услуг в многофункциональных сервисах (МФЦ), даже если они не рядом с домом. Зато там все объясняют и даже помогают... Сервис, который действительно заинтересовал пожилых, — это сер-

¹ Подробнее: Banki.ru. <https://www.banki.ru/news/daytheme/?id=10981867>.

тификат на 1,5 тыс. руб. на посещение федеральных и местных музеев, что было воспринято с энтузиазмом, а число держателей ЕКП-Серебряный возраст сразу увеличилось. Но и тут сразу появились недовольные, которые предпочли бы не музеи, а театры, пусть не федеральные, но все же. Можно сделать вывод, что, как и в сервисе «Я здесь живу» в следующем проекте администрации города, пожилые сразу отмечают, что их не спросили, что им нужно, а за них придумали нужные услуги...

При этом предполагается, что самые пожилые жители города все же будут пользоваться ЕКП и другими цифровыми сервисами, а не отказываться от них, старея. Но это дискуссионная точка зрения. Некоторые авторы отмечают, что для пожилых людей старше 70 лет связь между возрастом и использованием интернета является экспоненциальной — с каждым дополнительным годом вероятность использования интернета людьми 65–90 лет снижается на 8%. Оснований для столь точных прогнозов все же нет. При этом в России в последние годы мы видим практически принудительную цифровизацию услуг для пожилых. Это особенно ярко проявляется в доступе к медицинским услугам и услугам Пенсионного фонда. Негативным последствием цифрового неравенства является невозможность получения и оказания медицинской помощи в дистанционном формате. Но все же цифровые технологии здравоохранения непосредственно влияют на возможность получения качественной и справедливой, то есть доступной для каждого вне зависимости от социального статуса, медицинской помощи. В доступе к медицинским услугам в поликлиниках ситуация не так сильно зависит от цифровых навыков: можно прийти в поликлинику за номерком к врачу или можно записаться на прием в интернете. Правда, сервис записи часто висит, и тогда наличие традиционного способа оказывается крайне важным.

С вопросами о получении пенсии или пенсионных баллах и других ситуация была драматической. До объединения Пенсионного и Социального фондов в единую структуру, доступ к справкам о начислении пенсий и другим пенсионным вопросам был возможен после записи на прием, в разговоре со служащим фонда. Таким образом, объединение двух фондов, возможно, принесло некоторую экономию затрат на содержание персонала, но стало источником постоянного стресса для пожилых людей. Приходя в СФР за справкой, они слышат: «Заходите в свой личный кабинет на сайте ПФР, пусть Вам помогут его завести родственники или

знакомые и пользуйтесь впредь им для поиска ответов на ваши вопросы». Эта ситуация повергает старых женщин в шок, как наблюдала в реальном времени автор.

Но все же в России идет процесс увеличения присутствия в Сети представителей старших поколений. Доля интернет-пользователей 35–59 лет незначительно возросла (на 5,1 п. п. до 48,7%), тогда как доля активных пользователей старшего возраста (от 60 лет) выросла в 2,5 раза (до 13,6%)¹. Это обусловлено не только увеличением возраста активных пользователей, но и ростом популярности интернета у зрелой и возрастной аудитории, а также повышением уровня общей компьютерной грамотности. Повышение роли цифровых технологий в повседневной жизни сделало необходимостью цифровое участие индивидов разных поколений.

Описывая позитивные стороны цифровизации, мы не можем обойти ряд тревожных моментов. Отказ использования людьми старшего поколения интернет-продуктов обуславливается, в первую очередь, отсутствием интереса, боязнью анонимности, отсутствием безопасности, опасением сделать ошибку при использовании программ. Все это связано еще и с очень быстрым темпом цифровизации, на котором настаивает государство и руководство регионов. Но для пожилых людей эта сверхскорость очень болезненна. Аналогии между сверхнастойчивым внедрением цифровых сервисов и назойливой рекламой ненужных товаров, характерной для потребительского общества, видят многие авторы, в частности известный экономист В.Н. Лексин [6]. Безусловно, для квалифицированной работы цифровые сервисы полезны, но все коммуникации переводить в цифровой режим, в том числе медицинские или образовательные, в предлагаемом государством темпе, особенно для пожилых, излишне.

Выводы

Развитие цифровизации государственного управления сталкивается с недостаточным владением пожилыми людьми важными навыками коммуникации с Социальным фондом, Госуслугами, банками и т. д. Мы не отрицаем, что число цифровых сервисов растет и они становятся удобнее. Государство требует ускоренной адаптации, не регу-

¹ Finexpertiza (2022). Количество активных интернет-пользователей в России выросло на треть с 2017 года. Доступно по ссылке: <https://finexpertiza.ru/press-service/researches/2022/kolich-inter-polz-vyroslo/> (дата обращения 9 января 2025). Официальный сайт аудиторской сети Finexpertiza.

лируя пока право пожилых на отказ, на сохранение традиционного доступа к медицинским, социальным и культурным услугам. Но доступ к банковским сервисам, к информации о назначении и размере пенсии уже полностью переведен в цифровой формат. Самых пожилых отсутствие доступа к сети интернет или пользовательских навыков может привести к социальной изоляции и ограничению возможностей для общения с другими индивидами.

Однако существуют опасения более фундаментального свойства. Безальтернативное требование использовать цифровые сервисы все же очевидным образом нарушает право пожилых решать, что они хотели бы использовать — традиционный доступ или цифровой. Так, оптимальных социально-правовых регуляторов для того, чтобы цифровизация не нарушала комфорт тех пожилых, кто не желает включаться в цифровую среду, пока еще нет [11]. И если четверть века назад казалось, что цифровизация несет именно блага для всего человечества, то сегодня активно обсуждаются новые формы неравенства, которые она приносит.

Так, более четверти века назад немецкий социолог D. Rosenthal высказал опасения, что интернет угрожает разделить общество на два класса — информационную элиту, с одной стороны, и тех, кто не связан с Сетью, с другой [18]. Сегодня более актуальным, на наш взгляд, является предположение российского юриста В.Б. Наумова, что привилегированными группами окажутся те, кто в основном будет общаться с людьми без посредничества цифры [7]. Все остальные, то есть большинство населения, будут общаться в интернете, их цифровые следы будут сохраняться, и жизнь окажется под полным контролем техники. Это явление уже известно как «цифровой концлагерь», и кое-где он уже вполне эффективно работает. Понятно, что многие пожилые, да не только они, хотят сохранить прежнюю, без электронных посредников жизнь. Как будет идти процесс в реальности, покажет время.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Видясова Л.А., Григорьева И.А. Предметное поле исследований активного/отложенного старения: результаты наукометрического анализа и картирования // Вестн. СПбГУ.

Социология. 2023. Т. 16, № 1. С. 4–26. <https://doi.org/10.21638/spbu12.2023.101>

2. В Петербурге создан «маркетплейс» городских услуг [электронный ресурс]: РБК. 2021. https://www.rbc.ru/spb_sz.26.03.2021.605db3339a7947a083ab5ec6 (дата обращения 07.05.2024).

3. Галкин К.А. Цифровизация волонтерства пожилых людей в период пандемии: возможности и барьеры в контексте искусственного интеллекта // Журн. исследований соц. политики. 2022. Т. 20, № 3. С. 377–392. <https://doi.org/10.17323/727-0634-2022-20-3-377-392>

4. Геронтология и гериатрия. Трудовая реабилитация пожилых. Ежегодник. Киев, 1988.

5. Григорьева И.А., Петухова И.С. Интернет-практики пожилых: 10 лет развития и изучения // Государство и граждане в электронной среде. 2019. № 3. С. 78–90.

6. Лексин В.Н. Синтез общества потребления и информационного общества // Контуры глобальных трансформаций: политика, экономика, право. 2020. Т. 13, № 2. С. 195–211. <https://doi.org/10.23932/2542-0240-2020-13-2>

7. Наумов В.Б. Право и «батлерианский джихад»: размышления об угрозах использования искусственного интеллекта // Информ. общество. 2025. № 2. С. 131–147.

8. Парфенова О.А. Здоровьесберегающие практики пожилых горожан в условиях отложенного старения // Успехи геронтол. 2022. Т. 35, № 5. С. 679–685. <https://doi.org/10.34922/AE.2022.35.5.003>

9. Равчик М.И., Григорьева И.А. Приоритетные потребности старшего поколения в социальных (электронных) услугах // Успехи геронтол. 2024. Т. 37, № 3. С. 170–177. <https://doi.org/10.34922/AE.2024.37.3.002>

10. Руднев М.Г. Социальный статус людей старшего возраста в сравнительной перспективе: особенности посткоммунистических стран // Социол. журн. 2021. Т. 27, № 4. С. 8–31. <https://doi.org/10.19181/socjour.2021.27.4.8641>

11. Федотов М.А., Наумов В.Б., Дейнеко А.Г., Тютюк Е.В. Право на отказ от цифровых технологий: результаты экспертного опроса // Works Intellect. Property. 2024. S. B48. UB1. L.B8–28. <https://doi.org/10.17323/tis.2024.19813>

12. Хворостьянова Н.И. Волонтерство в российском обществе и в российской социологии: взгляд из-за рубежа // Социол. журн. 2017. Т. 23, № 2. С. 136–152. <https://doi.org/10.19181/socjour.2017.23.2.5162>

13. Estebansari F., Dastoorpoor M., Khalifehkandi Z.R. et al. The concept of successful aging: a review article // Curr. Aging Sci. 2020. Vol. 13, № 1. P. 4–10. <https://doi.org/10.2174/1874609812666191023130117>

14. Cummings E., Henry W. Growing Old. N.Y., 1961.

15. Havighurst R.J. Successful aging // Gerontologist. 1961. № 1. P. 8–13. <https://doi.org/10.1093/geront/1.1.8>

16. Gilleard C., Higgs P. Cultures of ageing: Self, citizen and the body. Routledge, 2014.

17. Vauclair C.-M., Marques S., Lima M.L. et al. Subjective social status of older people across countries: The role of modernization and employment // J. Gerontol. Ser. B: Psychol. Sci. Soc. Sci. 2015. Vol. 70. Iss. 4. P. 650–660. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbu074>

18. Rosenthal D. Internet — Schöne neue Welt? Der Report über die sichtbaren Risiken. Hrsg: Schweizerischer Wissenschaftsrat, Technology Assessment, Orell Füssli Verlag, Zürich 1999. <https://www.insider.ch/ipd/risiko/pressematerial.html> (дата обращения 26.02.2025).

Поступила в редакцию 02.06.2025

После доработки 27.06.2025

Принята к публикации 23.07.2025

I.A. Grigoryeva

**DEVELOPMENT OF DIGITAL SERVICES FOR THE ELDERLY IN SAINT-PETERSBURG:
ADVANTAGES AND DISADVANTAGES. THE «SILVER UNIFIED CARD»**

The Sociological Institute of the RAS — Branch of the Federal Center of Theoretical and Applied Sociology of RAS, 25 str. 7-ya Krasnoarmeyskaya, St. Petersburg 190005, e-mail: Soc28@yandex.ru

Currently, the discourse of aging is moving away from the once popular idea of de-socialization, mirroring the socialization of youth, in the direction of preserving the achieved social statuses and diversity of roles for the elderly. At the same time, legislation on the elderly, even the relatively new Law on Social Services, which entered into force on 01.01.20215, sees them as needing care, weak, and lacking the necessary information skills. The social group of the elderly makes up a significant part of the population of Saint-Petersburg (more than 20% according to 2023/2024). Understanding the importance of this social group for the city of the region is reflected in infrastructure development plans and social policy aimed at improving conditions for the elderly in Saint-Petersburg, including access to services in digital form. The most in-demand digital service today is the Unified Map of Saint-Petersburg, which was used to conduct a survey of older users in the summer of 2024. The number of elderly people using a variety of digital information resources is growing rapidly, and at the same time, the number of elderly people who are excluded from the digital world or have only minimal digital skills. Their concerns are quite reasonable in the current situation, so comparing the pros and cons of accelerated digitalization in the daily lives of the elderly is the task of this article.

Key words: *elderly, status, digitalization, urban digital services, Unified resident's card of Saint-Petersburg, users*

А.Ю. Мозалев¹, И.С. Добрынина², К.И. Прощаев³, В.В. Сергеев³

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КОГНИТИВНОГО СТАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

¹ Городская больница № 26, 196247, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2, e-mail: mozalev.doc@mail.ru;

² Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; ³ Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91

Когнитивное старение представляет собой естественный процесс снижения высших психических функций у лиц пожилого и старческого возраста. Одним из факторов, обуславливающих ускорение когнитивного старения, является фибрилляция предсердий (ФП). Этому способствуют нейрпатологические механизмы, лежащие в основе ФП, — хроническое низкоинтенсивное воспаление, гипоперфузия головного мозга, церебральные сосудистые нарушения, микроэмболия. Данные механизмы приводят к прогрессированию атрофии мозга, в том числе области гиппокампа и лобных долей, в значительной степени ухудшая консолидацию памяти, исполнительные и моторные функции, рабочую память и эмоциональную регуляцию. Цель статьи — анализ современных подходов комплексной профилактики когнитивного старения у лиц пожилого и старческого возраста с ФП, включающих физические нагрузки, нутритивную поддержку, нормализацию сна и циркадных ритмов, когнитивные тренировки, и их влияние на нейропротекцию и улучшение когнитивных функций.

Ключевые слова: когнитивное старение, когнитивные нарушения, фибрилляция предсердий, комплексная профилактика, гериатрия

Когнитивное старение — это постепенный и естественный процесс снижения когнитивных функций, наблюдаемый у большинства людей по мере их старения. В отличие от патологических состояний, таких как деменция, когнитивное старение не ведёт к полной утрате способности к самостоятельной жизни. Однако оно может значительно ухудшать качество жизни, снижая скорость обработки информации, рабочую память, нарушая исполнительные функции, способность к концентрации и пространственной ориентации.

Физиологические изменения, происходящие в головном мозге с возрастом, включают атрофические изменения — снижение объёма серого и белого вещества, уменьшение плотности синап-

тических соединений, снижение нейропластичности и нейрогенеза, ухудшение митохондриальной активности [3]. Нарушение церебральной микроциркуляции, системная воспалительная реакция и оксидативный стресс также играют значительную роль в когнитивном старении.

Старение также индуцирует активацию микроглии и астроцитов, что приводит к обширному нейровоспалению с последующей нейродегенерацией [5]. Исследования показывают, что возрастное снижение когнитивных функций может ускоряться под влиянием различных факторов, таких как сердечно-сосудистые заболевания, метаболические нарушения, гиподинамия, дисрегуляция циркадных ритмов и отсутствие регулярных умственных тренировок.

Одним из значимых факторов, влияющих на когнитивное старение, является фибрилляция предсердий (ФП). Это наиболее распространённая форма наджелудочковой тахикардии, характеризующаяся хаотической несинхронизированной электрической активностью предсердий с частотой 350–600 импульсов в минуту, которая приводит к нерегулярному сокращению предсердий и желудочков, на фоне чего повышается риск тромбообразования. По данным эпидемиологических исследований, ФП встречается у 1–2% населения Земли. У лиц старше 65 лет распространённость достигает 5–10%, у лиц старше 85 лет — до 10–15%. По оценкам ESC, в 2019 г. в мире насчитывали 59,7 млн человек с ФП. В США по меньшей мере 3–6 млн человек страдают ФП и, по прогнозам, к 2050 г. это число достигнет 6–16 млн. В Европе распространённость ФП к 2010 г. составляла 9 млн лиц старше 55 лет и, как ожидается, достигнет 14 млн к 2060 г. К 2050 г. ФП

будет диагностирована по меньшей мере у 72 млн человек в Азии [15]. В последние годы всё больше данных свидетельствует о том, что ФП не только повышает вероятность инсульта, но и связана с развитием когнитивных нарушений, даже при отсутствии эпизодов церебральной ишемии [11, 18]. ФП сопровождается хроническим низкоинтенсивным воспалением, что играет одну из ключевых ролей в когнитивном старении.

Связь фибрилляции предсердий с когнитивным старением

Пациенты с ФП демонстрируют более выраженное когнитивное снижение по сравнению с людьми того же возраста с синусовым ритмом. Исследования показывают, что ФП может приводить к активации воспалительных процессов, ухудшению церебральной перфузии, микротромбозам и ускоренному развитию нейродегенеративных изменений [2]. Согласно исследованию, анализ данных более чем 10 тыс. пациентов показал, что ФП увеличивает риск развития деменции на 40% по сравнению с людьми без аритмии [8]. В исследовании D. Sagnis и соавт. было выявлено, что ФП может способствовать снижению когнитивных способностей и служить потенциальным фактором риска развития деменции [19]. В систематическом обзоре и метаанализе Y.H. Koh и соавт., включившем 2 822 974 пациента, в период наблюдения 3,8–25 лет было показано, что в общей популяции ФП ассоциируется с увеличением риска развития когнитивных нарушений на 39% [14].

На фоне продолжающегося старения населения и повышения распространённости ФП растёт необходимость в разработке способов улучшения когнитивных функций у лиц пожилого и старческого возраста. Одним из таких способов может быть разработка комплексных профилактических программ, включающих оптимальный режим физической активности, нутритивную поддержку, нормализацию сна, циркадных ритмов и когнитивные тренировки. Указанные профилактические способы могут положительно влиять на когнитивное здоровье, оказывая противовоспалительное и антиоксидантное действие, регулируя сосудистый тонус, улучшая церебральную микроциркуляцию, а также активируя нейропластичность.

Физическая активность в рамках профилактики когнитивного старения у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий

Физическая активность является одним из немедикаментозных методов профилактики когни-

тивного старения и играет значительную роль в снижении когнитивной дисфункции у пациентов с ФП. Регулярные аэробные физические нагрузки и комбинированные тренировки, например скандинавская ходьба, улучшают мозговую перфузию, способствуют снижению воспалительного фона и активации нейропластичности, что особенно важно для пациентов с ФП на фоне протекающей хронической церебральной гипоперфузии, эндотелиальной дисфункции и хронического низкоинтенсивного воспаления.

Наличие прямых исследований, связанных с влиянием физической активности на замедление когнитивного старения у пациентов старше 60 лет с ФП, ограничено. Однако существуют исследования, которые косвенно подтверждают эффективность физической активности для улучшения когнитивного здоровья у этой когорты пациентов.

По данным исследования, проведённого университетом Пенсильвании (Penn State University) и опубликованного J.G. Hakun и соавт. в журнале «Annals of Behavioral Medicine», было обнаружено, что ежедневная физическая активность, даже на уровне повседневных дел, может значительно улучшить когнитивные функции и замедлить процессы старения мозга [13]. Повседневные движения различной интенсивности, начиная от обычной ходьбы до быстрой езды на велосипеде, показали увеличение скорости когнитивной обработки информации, что эквивалентно уменьшению возраста на 4 года. J.M. Cancela-Carral и соавт. опубликовали в «Journal of Exercise Rehabilitation» метаанализ, включающий пациентов с наличием аполипопротеина (Apo) E4 — генетического фактора риска развития когнитивных нарушений — и пациентов без носительства данного гена [7]. Объём выборки составил 2025 человек (901 носитель ApoE4). Было выявлено, что аэробные и многокомпонентные физические нагрузки, сочетающие силовые упражнения любой длительности от 30 до 150 мин в неделю, благоприятно влияют на когнитивные функции у пожилых людей.

Оценка влияния нутритивной поддержки в рамках программы комплексной профилактики когнитивного старения у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий

Особый интерес представляет роль питания как фактора, влияющего на замедление когнитивного старения за счет осуществления нескольких механизмов — оптимизации метаболических процессов, регуляции сосудистого тонуса и защиты

нейронов от повреждения. Рацион, богатый нутриентами, необходимыми для поддержания метаболического здоровья головного мозга, может оказывать нейропротективное действие, положительно влиять на хроническую гипоперфузию, снижать низкоинтенсивное воспаление. Основными продуктами питания, влияющими на когнитивные функции, являются продукты с противовоспалительным (омега-3) и антиоксидантным (продукты с содержанием витамина С и Е, каротиноиды, полифенолы, флавоноиды) действием, способствующие снижению уровня гомоцистеина (продукты с содержанием витаминов группы В — В₆, В₉, В₁₂), улучшающие регуляцию сосудистого тонуса и церебральную микроциркуляцию (продукты, содержащие нитраты, — оксид азота и магний), влияющие на кишечный микробиом и, как следствие, улучшающие взаимодействие оси кишечник—мозг (пребиотики и пробиотики).

В настоящее время нет прямых исследований, посвященных влиянию нутритивной поддержки на сохранение когнитивных функций у пожилых пациентов с ФП. Однако в литературе есть данные, свидетельствующие о положительном влиянии определенных диетических подходов на когнитивное здоровье пожилых людей, что может быть применимо и к пациентам пожилого возраста с ФП.

В исследовании М.В. Королева и соавт. продемонстрировано, что средиземноморская диета, богатая фруктами, овощами, цельнозерновыми продуктами, орехами и оливковым маслом, способствует поддержанию когнитивного здоровья у пожилых людей [1]. Этот диетический подход обеспечивает организм необходимыми нутриентами, поддерживающими метаболизм мозговой ткани, тем самым снижая риск развития деменции и когнитивных нарушений. Исследование Р. Agarwal и соавт., опубликованное в 2024 г., подтверждает связь между соблюдением MIND-диеты и когнитивными функциями у пожилых людей. Более высокая оценка диеты MIND была связана с более медленным снижением когнитивных способностей [4]. В исследовании Y. Gu и соавт., опубликованном в журнале «National Library of Medicine», была проведена оценка типов питания — средиземноморской и DASH-диеты с их влиянием на проявление системного воспаления [12]. Выявлено, что следование диетам с низким воспалительным потенциалом (средиземноморская и DASH-диета) имеет положительную корреляцию с уровнем провоспалительных цитокинов — С-РБ, IL-6, TNF- α согласно лабораторным данным. Это свидетельствует о сни-

жении риска проявлений нейродегенеративных нарушений и когнитивного старения.

Польза сна и регуляции циркадных ритмов в профилактике когнитивного старения у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий

При нарушении режима сна — недостаточной его продолжительности и фрагментации, совместно с дисрегуляцией циркадных ритмов, снижается активность фазы медленного сна (SWS), что приводит к ухудшению консолидации памяти, изменению глимфатического тока. В связи с этим нарушается эвакуация нейровоспалительных белков — бета-амилоида и тау-белка, что, в свою очередь, ведёт к их накоплению в ЦНС и нейродегенерации. Вследствие дисрегуляции автономной нервной системы возникает ухудшение церебрального кровотока. Происходит дефицит мелатонина, снижаются антиоксидантная защита и иммунные реакции организма. При хроническом нарушении режима сна происходит дисфункция циркадной регуляции воспалительных генов (CLOCK, BMAL1) с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α , IL-1b), обуславливающих усиление системного воспаления, оксидативного стресса и гипоперфузии. На гормональном уровне отмечают нарушение функционирования нейромедиаторных систем — снижается активность ацетилхолина, что ведёт к ухудшению кратковременной памяти и внимания. Наблюдают гиперактивацию гипоталамус-гипофизарно-надпочечниковой оси, что сопровождается повышением уровня кортизола и угнетением синаптической пластичности с развитием нейрональной атрофии. Эти явления усугубляют нейродегенеративные процессы в головном мозге, что приводит к ухудшению когнитивных функций и ускорению когнитивного старения.

Сохранение структуры сна (slow-wave sleep) важно для регуляции системного воспаления и восстановления нейронных связей. Качественный здоровый сон способствует консолидации памяти, улучшению нейропластичности, устранению плазменных и нейротоксичных белков через глимфатическую систему. Стабилизируется выработка мелатонина, регулируется уровень нейромедиаторов, обуславливая антиоксидантный и противовоспалительный эффекты, приводящие к улучшению внимания, эмоциональной регуляции и когнитивной гибкости. В исследовании S. Ouanes и соавт. показано, что снижение уровня кортизола у пожилых пациентов способствует поддержанию когнитивного здоровья и повышению нейропластичности [16].

Также для улучшения качества сна и его положительного влияния на здоровье организма целесообразно подключение нутритивной поддержки и разумного графика тренировок в рамках профилактики когнитивного старения. В качестве нутритивной поддержки — употребление в пищу триптофансодержащих продуктов (индейка, яйца, молочные продукты), способствующих улучшению синтеза серотонина и мелатонина, продуктов, содержащих магний (листовая зелень, киноа, бананы, орехи, тёмный шоколад 85% какао, йогурт), — для расслабления нервной системы и улучшения функции сна, а также продуктов с содержанием омега-3 (лосось, форель, тунец, семена чиа, грецкие орехи, возможно использование масла криля в капсулах), обладающих противовоспалительным эффектом и улучшающих выработку мелатонина. Регуляция физической активности также положительно сказывается на нормализации режима сна. Целесообразно сочетать аэробные, силовые и расслабляющие тренировки. Для предотвращения чрезмерной стимуляции нервной системы силовые нагрузки необходимо выполнять в утреннее или дневное время до 17:00. В вечернее время рекомендовано выполнение растяжки и дыхательных упражнений. Стабилизация режима физических нагрузок способствует поддержанию необходимого уровня нейромедиаторов, снижению интенсивности воспаления и регуляции циркадных ритмов. Все эти профилактические меры способствуют значительному замедлению когнитивного старения.

Когнитивные тренировки у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий в рамках программ комплексной профилактики когнитивного старения

Когнитивные тренировки направлены на улучшение памяти, внимания, скорости обработки информации, исполнительных функций и других аспектов когнитивной активности. Они способствуют активации нейропластичности — созданию новых нейронных связей, что особенно важно для пожилых пациентов, чьи когнитивные ресурсы ослаблены возрастными изменениями. Включение когнитивных тренировок, особенно в групповых формах, может способствовать улучшению социальной активности пожилых пациентов, что в свою очередь снижает риск развития астении, депрессии и социальной изоляции, положительно сказываясь на психическом здоровье.

В исследовании E.A.L. Stine-Morrow и соавт., проведённом на базе Beckman Institute, выявлено,

что группа, участвовавшая в разнообразных когнитивных тренировках, то есть выполнявшая несколько видов упражнений на рабочую память (Lexical-Decision Span — лексическое решение задач совместно с запоминанием букв, Category Span — семантическая категория и запоминание букв, присоединение Reading Span с 11-го дня), показала лучшие результаты в повышении когнитивных функций — вербальной рабочей памяти (Reading Span $52,9 \pm 9$) в сравнении с группой, участвовавшей в выполнении однотипных повторяющихся заданий (Reading Span — семантическая правдоподобность предложений и запоминание букв, где Reading Span $38,3 \pm 9,6$, $\rho=0,04$) [21]. Другое исследование Y. Chen и соавт. выявило, что активное социальное взаимодействие в пожилом возрасте может снизить риск развития деменции на 38%, лёгких когнитивных нарушений — на 21%, на 5 лет отсрочить вероятность развития умеренных когнитивных нарушений и время начала развития деменции [9]. В исследовании D.P. Devanand и соавт. оценивали эффективность влияния на когнитивные функции решения кроссвордов — crossword-arm: «computerized crossword puzzles», онлайн-кроссворды средней сложности, эквивалент кроссвордам «New York Times», публикуемых по четвергам (в газете «New York Times» каждому дню недели присвоена определённая сложность кроссворда; традиционно в этой газете кроссворды по понедельникам самые лёгкие, с каждым днём недели сложность кроссворда растёт; кроссворды по четвергам считаются среднесложными). Также оценивали применение компьютеризированного обучения с использованием когнитивных игр — Games arm: «Web-based cognitive games», 18 модулей Lumosity (память, сопоставление, пространственное распознавание, скорость обработки); в каждой 30-минутной сессии случайно выдаётся шесть игр; сложность адаптируется по Lumosity Performance Index, результаты оценивали в течение 78 нед [10]. Результаты по шкале ADAS-Cog (шкала оценки болезни Альцгеймера) показали улучшение когнитивных функций у пациентов из группы, решавшей кроссворды. Балл по шкале FAQ (шкала оценки повседневной активности) был больше в группе больных, занимавшихся компьютерными когнитивными играми, — $3,4 \pm 4,1$, чем в группе решавших кроссворды — $3,2 \pm 3,9$ ($\rho=0,012$), что говорит о большем уровне возможности развития функциональных нарушений при занятии компьютерным видом тренировок. Снижение объема гиппокампа на 78-й неделе было больше в группе

пациентов, занимавшихся компьютерным обучением, — 2987 ± 415 против 3083 ± 386 у пациентов, решавших онлайн-кроссворды ($p=0,048$), что напрямую связано с ухудшением когнитивных функций. Учитывая вышесказанное, можно сделать вывод, что тренировки с использованием кроссвордов, в том числе на бумажных носителях, приводят к более выраженному улучшению когнитивных функций. Также кроссворды привычнее в плане адаптивности и узнаваемости у пожилых людей, нежели компьютерные игры.

Как мы видим, когнитивные тренировки могут замедлить процесс когнитивного старения, повышая уровень нейропластичности и компенсируя возрастные изменения в структуре головного мозга. Программы, включающие разнообразные когнитивные тренировки, в том числе мультимодальные подходы, приводят к стабилизации исполнительных функций, улучшению качества рабочей памяти, повышают скорость обработки информации и гибкость мышления. Данные техники снижают риск развития деменции, способствуя поддержанию благоприятного когнитивного здоровья, приводя к улучшению качества жизни человека и продлению времени активного долголетия у лиц пожилого и старческого возраста.

В исследовании G. Bubbico и соавт. было выявлено, что при изучении второго языка (курсы английского «absolute beginners» — 16 очных занятий по 120 мин с подключением домашних упражнений, общая сложность — 23 ч) отмечено улучшение по шкале MMSE согласно баллам: контрольная группа — с 29,35 до 28,28 ($-1,07$; $p=0,017$), испытуемая группа — с 27,23 до 27,81 ($+0,68$; ns), межгрупповая разница в $+1,65$ балла в пользу обучения, $p=0,009$. Также отмечен статистически значимый прирост связности у изучавших язык участников в правой нижней и верхней лобной извилинах — с 0,01 до 0,08 и с 0 до 0,07 соответственно, в сравнении с пациентами, не изучавшими язык, — с 0,02 до 0,01 и с 0,03 до 0,02 соответственно. Измерение происходило посредством МРТ-исследования на аппарате «МРТ Philips 3 Achieva» (Нидерланды) с 8-канальной головной катушкой. Правая нижняя лобная извилина является узлом языковой сети — улучшает моторное реагирование, избирательно внимание, речевая беглость, повышается устойчивость внимания. Правая верхняя лобная извилина отвечает за контроль семантики, ёмкость рабочей памяти и лучшую сохранность исполнительных функций [6].

В исследовании H. Shimanda и соавт. сравнивали две группы: 1-я — опытная, 154 человека combined activity, выполнявшая разнообразные физические и когнитивные задачи 1 раз по 90 мин в неделю, в течение 40 нед проводили 30-минутные занятия аэробикой stair stepping/bris walk совместно с упражнением на баланс шагов (balance step) — динамическая square-stepping exercise (SSE) — ходы вперёд-назад и по диагонали по мату 30×250 с нанесённой на него клеткой, где шаговые рисунки усложнялись (два—четыре направления, смена ритма шага), 20 мин силовых упражнений с эластичными лентами, 20 мин ходьба со счётом (dual task walking) — инструктор давал случайное двузначное число от 80 до 98, от которого нужно было отсчитывать 7, или ходьба с тестом серийные «семёрки» (классический тест рабочей памяти, когда испытуемый считает от 100 обратно с шагом 7), или ходьба с проведением словесной инфлюэнции, с использованием двух моделей: phonemic fluency (COWAT, F-A-S) — за 60 с необходимо назвать как можно больше слов на заданную букву, и semantic fluency (Animal name) — за 60 с необходимо перечислить животных, и 20-минутная работа с текстом: блок-1 — чтение вслух коротких текстов, 1–4 листа А4 из «learning-therapy» набора: 17-знаковые хайку; бытовые диалоги с использованием одной-двух фраз; мини-сказка из 110 знаков, каждый участник читает абзац, затем передаёт другому; блок-2 — произношение и раздача кандзи: 25 слов теста JART — задача правильно прочитать редкие либо неправильно фонетизированные иероглифические слова; блок-3 — логическое запоминание рассказа — параграф А и В из WMS-R Logical Memory (25–30 смысловых единиц) — происходит первое чтение вслух, затем мгновенный пересказ всей группой; вторичное чтение каждым участником молча с мгновенным пересказом; блок-4 — выдача тексто-арифметических листов; блок-5 — групповое обсуждение смысла текста; после блока 1–3 исследователь задаёт три вопроса: «кто герой?», «какова мораль?», «как закончилась история?», обсуждение до 5 мин, и групповые когнитивные игры: работа с текстом или когнитивные тренировки word-chain Shiritoti — назвать слово, начинающееся на последнюю букву, или поиск кратных трёх (clap on 3's) — хлопок руками на каждом числе, кратном 3, или речитация стихотворений, поговорок, или счёт вперёд-назад от 1 до 100 или от 100 к 1 с шагом 1, или обратное повторение предложений, или арифметические примеры — ± 1 или 2,

деление пополам. 2-я группа — контрольная ($n=154$), им проводили три 90-минутные лекции с мастер-классами о питании, гигиене сна, профилактике падений, выдавали на руки домашние памятки. Физические или когнитивные тренировки не проводили. По данным шкалы MMSE, в опытной группе $+0,02 \pm 1,3$, в контрольной $-0,78 \pm 1,2$ ($\rho=0,012$); Logical Memory II (WMS-R): опытная группа $+0,93 \pm 2,4$, контрольная группа $-0,07 \pm 2,3$ ($\rho=0,004$), улучшена отсроченная вербальная память (+4% к полноте пересказа); RVALT, слова (0–15), опытная группа — $1,29 \pm 3,1$, контрольная группа — $0,01 \pm 3$; улучшение долговременной памяти в опытной группе; скорость обычной ходьбы: опытная группа $+0,09 \pm 0,13$, контрольная группа $+0,01 \pm 0,12$ ($\rho=0,021$), –15% госпитализация у пожилых; Timed-Up-and-Go: опытная группа $-0,92 \pm 1,6$, контрольная группа $0,02 \pm 1,5$ ($\rho=0,019$), –0,9 с — 15% снижение риска падений; Dual-task cost: опытная группа $7,1 \pm 10,5$, контрольная группа $-0,7 \pm 10,1$ ($\rho=0,028$); лучшее удержание шага при счёте «100–7» в опытной группе; MTL-атрофия (VSRAD Z), опытная группа $0,31 \pm 0,55$, контрольная группа $+0,02 \pm 0,54$ ($\rho < 0,05$), на 27% медленнее сжатие гиппокампа в опытной группе. Отмечено статистически значимое улучшение эпизодической памяти, скорости обработки информации, походки и баланса в опытной группе, чего не наблюдали в контрольной [20].

В исследовании J. Park и соавт. изучали, может ли домашняя компьютерная программа тренировки памяти и внимания улучшить когнитивные показатели метаболизма мозга у пожилых людей с лёгкими когнитивными расстройствами. В эксперименте приняли участие 57 участников: 30 человек — основная группа (группа HCl), каждому участнику выдавали ноутбук с предварительно установленной платформой «Neuroreac-MCI» (15% выбыли из группы: 5 человек пропустили более 20% программы, с четырьмя был потерян контакт, шесть отказались от повторного тестирования); 27 человек контрольной группы наблюдались у невролога. Исследование длилось 12 нед. Работу с платформой проводили 5 дней в неделю по 30 мин (60 сеансов ~30 ч). Структуру одной сессии автоматически формировали из семи модулей: Модуль 1 Word Memory — на экране поочередно показывали 12 слов (2,5 с на слово). Затем 25 с — отвлекающий счёт вперёд. Участник вводит как можно больше слов в любом порядке. Через 5 мин повторный ввод слов. Модуль 2 Paired Association — на экране появлялась кар-

точка «слово + изображение». После 10 пар экран делили пополам: слева слова, справа три картинки, мышью нужно было соединить пару. Модуль 3 Visual Span — на решётке 5×5 в течение 2 с загорались квадраты мишени (3–9 штук). После этого квадраты исчезали. Нужно было нажать на те клетки, где появлялись мишени. Модуль 4 Rapid Visual Processing — в центре экрана шёл поток цифр (100 цифр за 1 мин). Цель — нажать пробел, когда появляется любая трёхзначная последовательность 2–4–6 или 3–6–9. Модуль 5 Selective Attention (Stroop Go/No-Go) — появляется цветное слово («RED», «BLUE»), если цвет и слово совпадают, нужно нажать на мышшь. Модуль 6 Processing speed (Digit-Symbol Sort) — на левой панели располагались цифры с «уникальным» символом (нолик, крестик, треугольник и так далее), на правой панели — только цифра. В течение 60 с нужно было перетянуть в каждую пустую ячейку символ, соответствующий цифре на правой панели. Модуль 6 Problem Solving (Picture-Sequencing) — 4–10 картинок из библиотеки бытовых сценариев («заварить кофе», «посадить растение», «перейти через дорогу»). Мышь нужно было перетаскать картинки в такой последовательности, чтобы действия шли в хронологическом порядке. В контрольной группе первый визит осуществляли в первый день исследования, повторный визит — на 12-й неделе, где по согласию проводили те же когнитивные тесты, что и в основной группе. Также проводили 18F-FDG-ПЭТ, между визитами участники вели обычный образ жизни без дополнительных сеансов. Каждому участнику контрольной группы выдавали две брошюры-памятки объемом около 20 страниц: «Здоровый образ жизни для мозга» и «Сигналы раннего снижения памяти», участники могли читать их дома, но отчётность об этом не вели. По данным опросников, при контроле через 12 нед были получены следующие результаты: ADAS-Cog — контрольная группа $+0,32 \pm 2,19$, основная $-1,83 \pm 2,45$ ($\rho=0,028$), CERAD-K Word List total — контрольная группа $+0,13 \pm 2,19$, основная $+2,42 \pm 3,10$ ($\rho=0,011$), CDR-Sum of Boxes — контрольная группа $+0,02 \pm 0,45$, основная $-0,26 \pm 0,49$ ($\rho=0,037$), MMSE-DS — контрольная группа $0,05 \pm 1,25$, основная $+0,71 \pm 1,12$. Видно, что в основной группе улучшился вербальный эпизодический компонент декларативной памяти, а именно кодирование, консолидация и извлечение памяти. При исследовании SUVr отношения локального поглощения глюкозы к усреднённому кортикальному фону в задней по-

ясной коре, левом и правом гиппокампе были выявлены следующие изменения в основной группе: $+0,045 \pm 0,07$; $+0,037 \pm 0,06$ и $+0,028 \pm 0,06$, а также $-0,011 \pm 0,06$; $-0,004 \pm 0,05$ и $-0,007 \pm 0,05$ в контрольной соответственно ($\rho=0,031$, $\rho=0,044$, $\rho=0,071$, n. s.). Это говорит об улучшении функции воспроизведения памяти, параметров вербальной эпизодической памяти и визуально-пространственного мышления у пациентов основной группы [17].

Заключение

На фоне ускоряющегося процесса старения населения разработка комплексных программ профилактики когнитивного старения, включающих регулярные физические нагрузки вкупе с оптимальным графиком тренировок, рациональное питание с нутритивной поддержкой, оптимизацию сна и циркадных ритмов, а также подключение когнитивных тренировок, является актуальным направлением в современной медицине. Физическая активность способствует улучшению церебрального кровотока и снижению оксидативного стресса. Разумный режим тренировок помогает минимизировать потенциальные риски и адаптировать нагрузку к индивидуальным возможностям пациента. Рациональный режим питания с достаточным потреблением полиненасыщенных жирных кислот, продуктов с антиоксидантными свойствами, витаминами группы В, магния, калия, нитратов, пре- и пробиотиков также ведёт к снижению оксидативного стресса, улучшая микроциркуляцию головного мозга и повышая когнитивный статус. Оптимизация сна и циркадных ритмов позволяет снизить уровень хронического низкоинтенсивного воспаления, стабилизировать выработку мелатонина и нейромедиаторов, что, в свою очередь, ведёт к улучшению внимания, консолидации памяти и снижению нейродегенерации. Когнитивные тренировки приводят к активации нейропластичности, формированию новых синаптических связей и увеличению резервов головного мозга. Всё это способствует предотвращению когнитивного старения, эффективному использованию интеллектуальных ресурсов, сохранению функциональной независимости и обеспечению процессов здорового старения.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Королева М.В., Прощаев К.И., Голованов А.И. и др. Старение мозга и роль питания для сохранности когнитивных функций // Клинический геронтолог. 2018. Т. 5, № 6. С. 60–64.
2. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Остроумова Т.М. Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: распро-

страненность и патогенетические механизмы взаимосвязи // Неврология, нейропсихиатрия, нейросоматика. 2020. Т. 12, № 3. С. 105–110.

3. Третьякова В.Д. Возрастные изменения в мозге и факторы, влияющие на них // Бюл. науки и практики. 2022. Т. 8, № 7. С. 151–191.

4. Agarwal P., Barnes L.L., Dhana K. et al. Association of MIND diet with cognitive decline among Black and White older adults // *Alzheimer's & Dementia*. 2024. Vol. 20, № 12. P. 8461–8469.

5. Azzolini F., Gilio L., Pavone L. et al. Neuroinflammation is associated with GBAF and sTREM2 levels in multiple sclerosis // *Biomolecules*. 2022. Vol. 12, № 222. P. 1–13.

6. Bubbico G., Chiacchiaretta P., Parenti M. et al. Effects of second language learning on the plastic aging brain: functional connectivity, cognitive decline, and reorganization // *Frontiers in Neurosciences*. 2019. Vol. 13. P. 418–423.

7. Cancela-Carral J.M., Lopez-Rodriguez A., Mollinedo-Cardalda I. Effect of physical exercise on cognitive function in older adults' carriers versus noncarriers of apolipoprotein E4: systematic review and meta-analysis // *J. Exercise Rehabil.* 2021. Vol. 17. № 2. P. 69–80.

8. Chen L.Y., Norby F.L., Gottesman R.F. et al. Association of atrial fibrillation with cognitive decline and dementia over 20 years: The ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study) // *J. Amer. Heart Ass.* 2018. Vol. 7. № 6. P. e007301.

9. Chen Y., Grodstein F., Capuano A.W. et al. Late-life social activity and subsequent risk of dementia and mild cognitive impairment // *Alzheimer's & Dementia*. 2024. Vol. 21, № 1. P. e14316.

10. Devanand D.P., Goldberg T.E., Qian M. et al. Computerized Games versus Crosswords Training in Mild Cognitive Impairment // *NEJM Evidence*. 2022. Vol. 1, № 12. P. 1–12.

11. Diener H.S., Hart R.G., Koudstaal P.J. et al. Atrial fibrillation and cognitive function: jacc review topic of the week // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2019. Vol. 73, № 5. P. 612–619.

12. Gu Y., Manly J.J., Mayeux R.P., Brickman A.M. An inflammation-related nutrient pattern is associated with both brain and cognitive measures in a multiethnic elderly population // *Curr. Alzheimer's Res.* 2018. Vol. 15, № 5. P. 493–501.

13. Hakun J.G., Benson L., Qiu T. et al. Cognitive health benefits of everyday physical activity in a diverse sample of middle-aged adults // *Ann. Behav. Med.* 2025. Vol. 59. № 1. P. kaee059.

14. Koh Y.H., Lew L.Z.W., Franke K.B. et al. Predictive role of atrial fibrillation in cognitive decline: A systematic review and meta-analysis of 2,8 million individuals // *EP Europace*. 2022. Vol. 24, № 8. P. 1229–1239.

15. Kornej J., Börschel C., Benjamin E.J., Schnabel R.B. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century, novel methods and new insights // *Circulation Res.* 2020. Vol. 127, № 1. P. 4–20.

16. Ouanes S., Popp J. High cortisol and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A review of the literature // *Front. Aging Neurosci.* 2019. Vol. 11, № 43. P. 1–11.

17. Park J., Kim S.E., Kim E.J. et al. Effects of 12-week home based cognitive training on cognitive function and brain metabolism in patients with amnesic mild cognitive impairment // *Clin. Intervent. Aging*. 2019. Vol. 14. P. 1167–1175.

18. Rivard L., Friberg L., Conen D. et al. Atrial fibrillation and dementia: A report from the AF-SCREEN International Collaboration // *Circulation*. 2022. Vol. 145, № 5. P. 392–402.

19. Sagris D., Lip G.Y.H. Atrial fibrillation and cognitive decline: It takes more than an irregular heart beat, to beat the brain // *Age Ageing*. 2021. Vol. 50, № 6. P. 1891–1893.

20. Shimada H., Makizako H., Doi T. et al. Effects of combined physical and cognitive exercises on cognition and mobility in patients with mild cognitive impairment: A randomized clinical trial // *J. Amer. Med. Dir. Ass.* 2018. Vol. 19, № 7. P. 584–591.

21. Stine-Morrow E.A.L., Manavbasi I.E., Ng S. et al. Looking for transfer in all the wrong places: How intellectual abilities can be enhanced through diverse experience among older adults // *ScienceDirect*. 2024. Vol. 104, № 101829. P. 1647–1665.

Поступила в редакцию 17.04.2025

После доработки 27.06.2025

Принята к публикации 08.07.2025

A.Yu. Mozalev¹, I.S. Dobrynina², K.I. Prashchayeu³, V.V. Sergeev³

EFFECTIVENESS OF COMPREHENSIVE COGNITIVE AGING PREVENTION PROGRAMS IN ELDERLY PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

¹ City Hospital №26, 2 Kostyushko str., St. Petersburg 196247, e-mail: mozalev.doc@mail.ru;

² N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, 10 Studencheskaya str., Voronezh 394036;

³ Academy of Postgraduate Education of Federal state Budgetary Intuition «Federal Research and Clinical Center of Specialized Care and Medical Technologies of the Federal Medical-Biological Agency of Russia», 91 Volokolamskoe highway, Moscow 125371

Cognitive aging is a natural process of declining higher mental functions in elderly and senile individuals. One of the factors contributing to the acceleration of cognitive aging is atrial fibrillation (AF). It is facilitated by neuropathophysiological mechanisms underlying AF, including chronic low-grade inflammation, cerebral hypoperfusion, cerebrovascular disorders, and microembolism. These mechanisms lead to progression of brain atrophy, particularly in the hippocampus and frontal lobes, significantly impairing memory consolidation, executive and motor functions, working memory and emotional regulation. The aim of this article is to analyze modern approaches to the comprehensive prevention of cognitive aging in elderly and senile individuals with AF. These approaches include physical activity, nutritional support, sleep and circadian rhythm normalization, cognitive training, and their impact on neuroprotection and cognitive function improvement.

Key words: *cognitive aging, cognitive impairment, atrial fibrillation, comprehensive prevention, geriatrics*

Н.М. Агарков^{1, 2, 3}, В.Н. Агаркова¹, А.С. Лысенко², Ю.А. Мезенцев²,
М.Л. Курзин³, И.Ю. Шарпанов³, Р.Э. Османов³, А.С.О. Ибиев²

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ СПОСОБНОСТЬ КОГНИТИВНОГО РЕЗЕРВА В ФОРМИРОВАНИИ СИНДРОМА МОТОРНО-КОГНИТИВНОГО РИСКА

¹ Юго-Западный государственный университет, 305040, Курск, ул. 50 лет Октября, 94, e-mail: vitalaxen@mail.ru;

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, пр. Победы, 85;

³ Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Фёдорова, 392000, Тамбов, Рассказовское шоссе, 1

Когнитивный резерв позволяет организму человека справляться с последствиями заболеваний и травм мозга. Однако прогностическая способность когнитивного резерва у пациентов с травмами мозга и патологией органа зрения относительно синдрома моторно-когнитивного риска практически не изучена. Цель исследования — оценка прогностической значимости когнитивного резерва в распространённости синдрома моторно-когнитивного риска после перенесенной черепно-мозговой травмы, травмы глаза и офтальмопатологии в пожилом возрасте. Для достижения цели были сформированы три репрезентативные группы пациентов 60–74 лет: 1-я ($n=108$) — пациенты с травмой глаза и офтальмопатологией; 2-я ($n=112$) — пациенты с черепно-мозговой травмой; 3-я ($n=105$) — пациенты с сочетанной черепно-мозговой травмой, травмой глаза и офтальмопатологией. Во всех группах были определены уровень когнитивного резерва и распространённость синдрома моторно-когнитивного риска в первые 3 дня, через 1 мес, через 3 мес и через 6 мес после травматизации. Регрессионным методом и с использованием программы Statistica 10.0 разработаны математические модели для прогнозирования распространённости синдрома моторно-когнитивного риска в зависимости от уровня когнитивного резерва. Установлено, что в первые 3 дня после получения травмы глаза, черепно-мозговой травмы и сочетанной черепно-мозговой травмы, травмы глаза и офтальмопатологии уровень когнитивного резерва составлял $81,5 \pm 2,3$; $64,1 \pm 1,9$ и $60,8 \pm 1,5$ балла соответственно, а распространённость синдрома моторно-когнитивного риска в этот период составляла $23,1 \pm 1,4$; $48,2 \pm 2,7$ и $58,1 \pm 2,3$ на 100 обследованных соответственно ($p < 0,01$). В последующие периоды наблюдения происходило статистически значимое повышение величины когнитивного резерва в 1-й и 2-й группах, но распространённость синдрома моторно-когнитивного риска статистически значимо уменьшилась только через 3 мес у пациентов 1-й и 2-й групп, осталась высокой и без изменений у пациентов 3-й группы ($p > 0,05$). Для прогнозирования распространённости синдрома моторно-когнитивного риска в зависимости от уровня когнитивного резерва разрабо-

таны регрессионные модели для пациентов всех трех групп. Следовательно, уровень когнитивного резерва позволяет прогнозировать формирование синдрома моторно-когнитивного риска.

Ключевые слова: когнитивный резерв, синдром моторно-когнитивного риска, пожилые, прогнозирование, патология органа зрения, черепно-мозговая травма, офтальмопатология

По мере увеличения населения 65 лет и старше ожидается рост распространённости деменции. Она является наиболее распространённой причиной снижения когнитивных функций у пожилых людей с неврологическими заболеваниями, которые вносят различный вклад в снижение когнитивных функций [7]. Согласно последним оценкам, только около 50% межиндивидуальных различий в снижении когнитивных функций в среднем могут быть объяснены наиболее распространёнными возрастными неврологическими патологиями. Это позволяет предположить, что другие факторы также могут влиять на когнитивные функции у людей, не страдающих деменцией [7]. В свете этого, ученые всё чаще фокусируются на выявлении факторов, которые могут отсрочить начало когнитивных нарушений или повлиять на их исход [1, 2, 6]. Одним из таких факторов является концепция когнитивного резерва — теоретическая конструкция, используемая для описания индивидуальных различий в восприимчивости к когнитивным, функциональным или клиническим нарушениям, вызванным старением или заболеваниями головного мозга [13].

Когнитивный резерв, на наш взгляд, может влиять на распространённость проявления синдрома моторно-когнитивного риска, частота которого увеличивается во многих странах мира [8, 10, 14]. Глобальный показатель распространённости данно-

го синдрома составляет 10% [9] и установлено, что этот дефицитарный синдром позволяет выявлять пожилых людей с повышенным риском синдрома падений [17], снижения активности в повседневной жизни и когнитивных нарушений. Однако изучение прогностической значимости когнитивного резерва в развитии синдрома моторно-когнитивного риска у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму, и у лиц с травмами глаза и офтальмопатологией не осуществлялось.

Цель исследования — оценка прогностической значимости когнитивного резерва в распространённости синдрома моторно-когнитивного риска после перенесённой черепно-мозговой травмы, травмы глаза и офтальмопатологии в пожилом возрасте.

Материалы и методы

В исследовании 2024 г. изучены уровень когнитивного резерва и распространённость синдрома моторно-когнитивного риска в трех достаточных по объёму клинических группах: 1-я ($n=108$) — пациенты 60–74 лет с травмой глаза и офтальмопатологией; 2-я ($n=112$) — пациенты такого же возраста с черепно-мозговой травмой; 3-я ($n=105$) — пациенты аналогичного возраста с сочетанной черепно-мозговой травмой, травмой глаза и офтальмопатологией. Всех пациентов обследовали в стационарных условиях Курской городской больницы № 1 им. Н.С. Короткова в одинаковые временные интервалы — в первые 3 дня после травматизации, через 1 мес, через 3 мес и через 6 мес после получения травмы по единой методике, включающей оценку когнитивного резерва и синдрома моторно-когнитивного риска.

В исследование были включены пациенты с лёгкой и средней степенью тяжести черепно-мозговой травмы, не включали пациентов с тяжёлой черепно-мозговой травмой, болезнью Альцгеймера, перенесённым в последние полгода ОНМК, с выраженными когнитивными нарушениями, синдромом старческой астении, декомпенсированной соматической патологией. При анализе травм глаза рассматривали закрытые травмы 1-й и 2-й степени тяжести. Среди офтальмологических заболеваний изучены возрастная катаракта и первичная открытоугольная глаукома.

Уровень когнитивного резерва определяли в соответствии с методическими критериями, предложенными О.Ю. Стрижицкой [4]. По результатам опроса пациентов, выполненного авторами данной публикации, определяли общую сумму баллов для каждого пациента, затем рассчитывали средний

уровень когнитивного резерва для каждой выделенной группы пациентов. В зависимости от величины когнитивного резерва в соответствии с методикой М. Нусси и соавт. [12] уровень когнитивного резерва дифференцировали как низкий при <70 баллов, средненизкий — при 70–84 баллах, средний — при 85–114 баллах, средневысокий — при 115–130 баллах, высокий — при >130 баллов.

Синдром моторно-когнитивного риска определяли с учётом двух критериев: объективного — медленная походка у пациентов, и субъективного — наличие когнитивных жалоб у самих пациентов [3]. Пороговыми значениями медленной походки у мужчин 60–74 лет считали скорость походки 0,60 м/с и 0,50 м/с для женщин. Распространённость синдрома моторно-когнитивного риска рассчитывали на 100 обследованных лиц в каждый выделенный временной интервал.

Исследование проводили с соблюдением этических норм и принципов «Надлежащей клинической практики» («Good Clinical Practice»), от каждого пациента было получено письменное согласие на участие в исследовании.

При статистическом анализе использовали стандартный статистический пакет Statistica 10.0 и программный модуль «Регрессионный анализ». При обработке данных после установления нормальности распределения Шапиро–Уилка рассчитывали среднеарифметические величины когнитивного резерва, распространённости синдрома моторно-когнитивного риска и стандартное отклонение. Для оценки статистической значимости различий использовали непараметрический критерий χ^2 , а различие считали значимым при $p < 0,05$. Для разработки математических моделей использовали метод регрессионного анализа.

Результаты и обсуждение

Установлено, что средний балл величины когнитивного резерва у пациентов 1-й группы с травмой глаза и офтальмопатологией в первые 3 дня после её получения был статистически значимо выше, чем в двух других группах, и соответствовал средненизкому когнитивному резерву (табл. 1). У пациентов 2-й группы с черепно-мозговой травмой в первые 3 дня после её получения когнитивный резерв соответствовал низкому когнитивному резерву. Величина последнего оказалась минимальной у пациентов 3-й группы в первые 3 дня после получения сочетанной черепно-мозговой травмы, травмы глаза и офтальмопатологии и соответствовала низкому когнитивному резерву.

Показатели когнитивного резерва у пожилых пациентов с травмой глаза и офтальмопатологией, с черепно-мозговой травмой и сочетанием черепно-мозговой травмы, травмы глаза и офтальмопатологии (M±SD), баллы

Контрольная точка	Пациенты 1-й группы (1)	Пациенты 2-й группы (2)	Пациенты 3-й группы (3)
Через 3 дня (4)	81,5±2,3 $p_{1-2}<0,01$	64,1±1,9 $p_{2-3}>0,05$	60,8±1,5 $p_{1-3}<0,001$
Через 1 мес (5)	93,6±3,5 $p_{1-2}<0,01$ $p_{4-5}<0,001$	76,4±2,7 $p_{2-3}<0,001$ $p_{4-5}<0,05$	65,3±2,2 $p_{1-3}<0,05$ $p_{4-5}>0,05$
Через 3 мес (6)	92,8±3,1 $p_{1-2}<0,001$ $p_{4-6}<0,01$ $p_{5-6}>0,05$	79,7±2,4 $p_{2-3}<0,05$ $p_{4-6}<0,05$ $p_{5-6}>0,05$	71,8±2,5 $p_{1-3}<0,001$ $p_{4-6}<0,01$ $p_{5-6}>0,05$
Через 6 мес (7)	107,8±3,6 $p_{1-2}<0,05$ $p_{4-7}<0,001$ $p_{5-7}<0,01$ $p_{6-7}<0,01$	86,2±2,9 $p_{2-3}>0,05$ $p_{4-7}<0,001$ $p_{5-7}<0,01$ $p_{6-7}<0,05$	82,5±2,7 $p_{1-3}<0,001$ $p_{4-7}<0,001$ $p_{5-7}<0,01$ $p_{6-7}<0,05$

Через 1 мес после травматизации показатель когнитивного резерва у пациентов 1-й группы статистически значимо повысился до среднего уровня ($p<0,01$) и оказался наивысшим в сравнении с двумя другими группами. При этом у пациентов 2-й группы он соответствовал средненизкому уровню, а у пациентов 3-й группы — низкому уровню. По сравнению с первоначальным обследованием, у пациентов 3-й группы уровень когнитивного резерва спустя 1 мес после травматизации имел лишь тенденцию к повышению ($p>0,05$).

При наблюдении пациентов с различными травмами спустя 3 мес после их получения выявлено, что уровень когнитивного резерва у пациентов 1-й группы был статистически значимо выше и соответствовал среднему уровню, тогда как у пациентов 2-й группы он был существенно ниже ($p<0,001$) и соответствовал средненизкому уровню. У пациентов 3-й группы данный показатель был статистически значимо ниже величин предыдущих групп, но соответствовал средненизкому уровню когнитивного резерва, как и во 2-й группе. Однако уровень когнитивного резерва как у пациентов 2-й группы, так и в 3-й группе через 3 мес оставался без изменений по сравнению с наблюдением через 1 мес после травматизации, но существенно повысился в обеих группах относительно первого периода наблюдения — в первые 3 дня после травматизации.

По прошествии 6 мес после получения травм уровень когнитивного резерва оказался статистически значимо выше у пациентов 1-й группы, достигнув среднего уровня; у пациентов 2-й группы

он также соответствовал среднему уровню; в 3-й группе он соответствовал средненизкому уровню. По сравнению с рассматриваемыми предыдущими периодами наблюдения, уровень когнитивного резерва через 6 мес после травматизации во всех группах статистически значимо повысился, в том числе по сравнению с величинами через 3 мес получения травм, и наиболее существенно именно за период 3—6 мес после травматизации.

При изучении распространённости синдрома моторно-когнитивного риска в рассмотренные временные периоды установлена наибольшая частота его выявления у пациентов 3-й группы в первые 3 дня после их получения с наибольшим различием в 2,5 раза относительно лиц 1-й группы, имевших травму глаза и офтальмопатологию (табл. 2).

Спустя 1 мес после травматизации распространённость синдрома моторно-когнитивного риска осталась практически прежней по отношению к предыдущему периоду наблюдения с наибольшей распространённостью у пациентов 3-й группы со статистически значимой разницей во всех группах.

Через 3 мес распространённость синдрома моторно-когнитивного риска статистически значимо снизилась относительно периода 1 мес у пациентов 1-й и 2-й групп, но осталась без изменений в 3-й группе ($p>0,05$). Через 6 мес она продолжала снижаться во всех группах и к завершению наблюдения была минимальной со статистически значимым различием у пациентов 1-й группы, а наибольшей — у пациентов 3-й группы. Это указывает на то, что

Распространённость синдрома моторно-когнитивного риска у пожилых пациентов с травмой глаза и офтальмопатологией, черепно-мозговой травмой и сочетанием черепно-мозговой травмы, травмы глаза и офтальмопатологии (P±SD), на 100 человек

Контрольная точка	Пациенты 1-й группы (1)	Пациенты 2-й группы (2)	Пациенты 3-й группы (3)
Через 3 дня (4)	23,1±1,4 $p_{1-2}<0,001$	48,2±2,7 $p_{2-3}<0,05$	58,1±2,3 $p_{1-3}<0,001$
Через 1 мес (5)	21,2±1,5 $p_{1-2}<0,001$ $p_{4-5}>0,05$	52,7±2,3 $p_{2-3}<0,05$ $p_{4-5}>0,05$	60,9±2,6 $p_{1-3}<0,001$ $p_{4-5}>0,05$
Через 3 мес (6)	14,8±1,1 $p_{1-2}<0,001$ $p_{4-6}<0,05$ $p_{5-6}<0,05$	41,1±2,4 $p_{2-3}<0,05$ $p_{4-6}<0,05$ $p_{5-6}<0,05$	53,3±2,3 $p_{1-3}<0,001$ $p_{4-6}>0,05$ $p_{5-6}>0,05$
Через 6 мес (7)	12,9±0,8 $p_{1-2}<0,05$ $p_{4-7}<0,05$ $p_{5-7}<0,01$ $p_{6-7}>0,05$	20,5±1,3 $p_{2-3}<0,01$ $p_{4-7}<0,001$ $p_{5-7}<0,001$ $p_{6-7}<0,001$	27,6±1,7 $p_{1-3}<0,001$ $p_{4-7}<0,001$ $p_{5-7}<0,001$ $p_{6-7}<0,001$

именно сочетанная черепно-мозговая травма, травма глаза и офтальмопатология в большей степени влияет на распространённость синдрома моторно-когнитивного риска.

Для прогнозирования распространённости синдрома моторно-когнитивного риска у пациентов 3-й группы в зависимости от когнитивного резерва была разработана математическая модель: $y_1=88,192-0,502x_1$, где y_1 — распространённость данного синдрома у пациентов 3-й группы; x_1 — величина когнитивного резерва у пациентов 3-й группы.

Проверка адекватности созданной модели показала, что диагностическая чувствительность математической модели 87,2%, а диагностическая специфичность — 91,8%.

Для прогнозирования распространённости данного синдрома у пациентов 2-й группы в зависимости от когнитивного резерва была разработана математическая модель: $y_2=86,012-0,589x_2$, где y_2 — распространённость данного синдрома у пациентов 2-й группы; x_2 — величина когнитивного резерва у пациентов 2-й группы.

При проверке адекватности разработанной прогностической модели установлены высокая диагностическая чувствительность — 88,6% и диагностическая специфичность — 89,4%.

Для прогнозирования распространённости данного синдрома у пациентов 1-й группы в зависимости от величины когнитивного резерва была создана математическая модель: $y_3=57,269-0,421x_3$, где y_3 — распространённость данного синдрома

у пациентов 1-й группы; x_3 — величина когнитивного резерва у пациентов 1-й группы.

Проверка адекватности созданной синтезированной регрессионной модели свидетельствует о приемлемом для медицинских целей качестве модели с диагностической чувствительностью 86,4% и диагностической специфичностью 87,9%.

В настоящее время когнитивный резерв рассматривают как теоретическую концепцию, предложенную для объяснения этих наблюдений в клинических, эпидемиологических и когнитивно-здоровых когортах [16]. Люди с более высокими показателями когнитивного резерва демонстрируют более высокие когнитивные способности и более низкий уровень распространённости и заболеваемости деменцией [13]. Отсутствует единое мнение о наилучшем способе измерения когнитивного резерва [11]. Обычно его определяют как уровень образования, но есть и другие переменные, такие как уровень владения профессией, уровень чтения, коэффициент интеллекта, вовлечённость в когнитивно-стимулирующую деятельность, совокупность образования, труда, досуга и социальной активности. Предполагают, что когнитивный резерв накапливается в течение жизни и состоит из различных компонентов, но относительная важность влияния каждого из них на когнитивные функции и предотвращение или замедление позднего снижения когнитивных функций не была всесторонне изучена [15]. Взаимосвязь уровня когнитивного резерва и синдрома моторно-когнитивного риска не рассматривали до настоящего времени [13].

Синдром моторно-когнитивного риска связан с повышенным риском развития деменции по сравнению с отдельными компонентами, такими как субъективные когнитивные нарушения или медленная походка, что делает его полезным инструментом для выявления лиц, подверженных риску нарушений [3, 5]. Данный синдром привлекает внимание во всем мире благодаря простоте оценки походки, которая практически не требует затрат и обучения [8]. Кроме того, такой маркер риска развития деменции, как скорость ходьбы, считают менее затратным с точки зрения культуры, чем стандартные инструменты нейропсихологической оценки, которые часто используют для выявления и отслеживания нейрокогнитивных расстройств [10, 14]. Таким образом, синдром моторно-когнитивного риска позволяет преодолеть многие препятствия на пути оценки риска развития деменции у пациентов с различной патологией, в том числе с черепно-мозговой травмой и травмой глаза.

Заключение

У пациентов пожилого возраста при изолированной черепно-мозговой травме и сочетанной черепно-мозговой травме, травме глаза с офтальмопатологией наблюдают низкий уровень когнитивного резерва в первые 3 дня после их получения, тогда как у пациентов такого же возраста с травмой глаза и офтальмопатологией в эти сроки — средненизкий уровень когнитивного резерва. Это способствует высокой распространённости синдрома моторно-когнитивного риска у лиц с черепно-мозговой травмой и сочетанной травмой как в первые 3 дня, так и в течение 1 мес после травматизации.

С повышением уровня когнитивного резерва через 1 мес после получения травмы глаза, офтальмопатологии и черепно-мозговой травмы и через 3 мес при сочетанной черепно-мозговой травме и травме глаза с офтальмопатологией распространённость синдрома моторно-когнитивного риска статистически значимо снизилась через 3 мес у пациентов 1-й и 2-й групп, за исключением пациентов 3-й группы с сочетанной черепно-мозговой травмой, травмой глаза и офтальмопатологией, по сравнению с исходными показателями. На основании полученных данных были разработаны адекватные математические модели для прогнозирования распространённости синдрома моторно-когнитивного риска при травме глаза и офтальмопатологии, черепно-мозговой травме и сочетании черепно-мозговой травмы с травмой глаза и офтальмопатоло-

гией в зависимости от уровня когнитивного резерва пациентов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Агарков Н.М., Яблоков М.М., Коняев Д.А., Попова Н.В. Когнитивные и тревожно-депрессивные нарушения у пациентов, страдающих возрастной макулярной дегенерацией и катарактой // Вестн. Рос. ВМА. 2021. Т. 23, № 2. С. 83–90. <https://doi.org/10.17816/brmma71307>
2. Ерема В.В., Мамчур А.А., Каштанова Д.А. и др. Связь между когнитивным статусом долгожителей Центрального федерального округа Российской Федерации и социоэкономическими факторами: анализ ассоциаций // Науч. результаты биомед. исследований. 2024. Т. 10, № 2. С. 303–319. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-2-1-0>
3. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В. и др. Взаимосвязь синдрома моторно-когнитивного риска и синдрома старческой астении у людей пожилого и старческого возраста // Соврем. пробл. здравоохран. и мед. статистики. 2024. № 5. С. 455–470. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2024-5-455-470>
4. Стрижицкая О.Ю. Когнитивный резерв как детерминанта позитивного старения // Мир педагогики и психол. 2019. № 1. С. 200–210.
5. Турушева А.В., Фролова Е.В. Влияние хронических заболеваний на развитие синдрома моторно-когнитивного риска // Рос. журн. гериат. мед. 2023. № 3. С. 195–202. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2023-195-202>
6. Фабрикантов О.Л., Лев И.В., Агарков Н.М. и др. Психологический домен пожилых пациентов с диабетической ретинопатией // Офтальмология. 2023. Т. 20, № 1. С. 151–156. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-1-151-156>
7. Boyle P.A., Yu L., Wilson R.S. et al. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age // Ann. Neurol. 2018. Vol. 83, № 1. P. 74–83. <https://doi.org/10.1002/ana.25123>
8. Huang C., Wu B., Zhang C. et al. Motoric cognitive risk syndrome as a predictor of adverse health outcomes: A systematic review and meta-analysis // Gerontology. 2024. Vol. 70, № 7. P. 669–688. <https://doi.org/10.1159/000538314>
9. Maggio M., Lauretani F. Prevalence, incidence, and clinical impact of cognitive–motoric risk syndrome in Europe, USA, and Japan: facts and numbers update 2019 // J. Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019. № 10. P. 953–955. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12476>
10. Nester C.O., Gao Q., Wang C. et al. «Cognitive» criteria in older adults with slow gait speed: implications for motoric cognitive risk syndrome // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2024. Vol. 79, № 4. P. 38–45. <https://doi.org/10.1093/gerona/glga038>
11. Nogueira J., Gerardo B., Santana I. et al. The assessment of cognitive reserve: a systematic review of the most used quantitative measurement methods of cognitive reserve for aging // Front. Psychol. 2022. № 13. P. 847186. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.847186>
12. Nucci M., Mapelli D., Mondini S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve // Aging Clin. Exp. Res. 2012. № 24. P. 218–226. <https://doi.org/10.3275/7800>
13. Pettigrew C., Soldan A. Defining cognitive reserve and implications for cognitive aging // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2019. Vol. 19, № 1. P. 1–10. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0917-z>
14. Rivan N.F., Ludin A.F., Clark B.C., Shahar S. Predictors for the development of motoric cognitive risk syndrome in older adults // BMC Geriatr. 2024. Vol. 24, № 1. P. 575–581. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05179-8>
15. Rouillard M., Audiffren M., Albinet C. et al. Contribution of four lifelong factors of cognitive reserve on late cognition in normal aging and Parkinson's disease // J. clin. Exp. Neuropsychol. 2017. № 39. P. 142–162. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1207755>

16. Stern Y., Arenaza-Urquijo E.M., Bartres-Faz D. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance // *Alzheimer. Dement.* 2020. Vol. 16, № 9. P. 1305–1311. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.219>

17. Yuan J.L., Zhao R.X., Ma Y.J. Prevalence/potential risk factors for motoric cognitive risk and its relationship to falls in elderly Chinese people: a cross-sectional study // *Europ. J. Neurol.* 2021. № 28. P. 2680–2687. <https://doi.org/10.1111/ene.14884>

Поступила в редакцию 01.07.2025
После доработки 07.08.2025
Принята к публикации 18.08.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 4. P. 488–493

N.M. Agarkov^{1,2,3}, V.N. Agarkova¹, A.S. Lysenko², Yu.A. Mezentsev², M.L. Kurzin³,
I.Yu. Sharapov³, R.E. Osmanov³, A.S.O. Ibiev²

PREDICTIVE ABILITY OF COGNITIVE RESERVE IN THE FORMATION OF MOTOR COGNITIVE RISK SYNDROME

¹ Southwest State University, 94 50 let Oktyabrya str., Kursk 305040, e-mail: vitalaxen@mail.ru; ² Belgorod State National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod 308015; ³ S.N. Fedorov National Medical Research Center «Interdisciplinary Scientific and Technical Complex “Eye Microsurgery”», 1 Rasskazovskoe highway, Tambov 392000

The cognitive reserve allows the human body to cope with the consequences of diseases and brain injuries. However, the predictive ability of cognitive reserve among patients with brain injuries and visual organ pathology regarding motor-cognitive risk syndrome has not been studied in practice. The aim of the study was to evaluate the prognostic significance of cognitive reserve in the prevalence of motor-cognitive risk syndrome after traumatic brain injury and eye injury and ophthalmopathy in old age. To achieve this goal, three representative groups of patients aged 60–74 years were formed: group 1 — patients with eye injury and ophthalmopathy ($n=108$), group 2 — patients with traumatic brain injury ($n=112$), group 3 — patients with combined traumatic brain injury and eye injury and ophthalmopathy ($n=105$). In all groups of patients, the level of cognitive reserve and the prevalence of motor cognitive risk syndrome were determined in the first three days, 1 month later, 3 months later, and 6 months after injury. Regression method and using the program Statistica 10.0 mathematical models have been developed to predict the prevalence of motor cognitive risk syndrome depending on the level of cognitive reserve. It was found that in the first three days after receiving eye injury and ophthalmopathy, traumatic brain injury and combined traumatic brain injury and eye injury and ophthalmopathy, the level of cognitive reserve was $81,5 \pm 2,3$; $64,1 \pm 1,9$ and $60,8 \pm 1,5$ points, respectively, and the prevalence of motor cognitive risk syndrome during this period was $23,1 \pm 1,4$; $48,2 \pm 2,7$ and $58,1 \pm 2,3$ per 100 subjects, respectively ($p < 0,01$). In subsequent follow-up periods, there was a significant increase in cognitive reserve in the first and second groups, but the prevalence of motor-cognitive risk syndrome significantly decreased only after 3 months among patients with eye injury and ophthalmopathy and with traumatic brain injury and remained high and unchanged among patients with combined traumatic brain injury and eye injury and ophthalmopathy ($p > 0,05$). Regression models have been developed for patients with eye injury and ophthalmopathy, traumatic brain injury, combined traumatic brain injury and eye injury and ophthalmopathy to predict the prevalence of motor cognitive risk syndrome depending on the level of cognitive reserve. Consequently, the level of cognitive reserve makes it possible to predict the formation of motor-cognitive risk syndrome.

Key words: cognitive reserve, motor-cognitive risk syndrome, elderly, prognosis, pathology of the organ of vision, traumatic brain injury, ophthalmopathy

А.А. Иванова¹, А.А. Смирнова², А.Ю. Тайгибова², Г.Э. Софиева³,
О.М. Гагулина¹, П.А. Михалёв¹, К.П. Раевский⁴

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ (обзор литературы)

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: ivanovaanna681@gmail.com; ² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47; ⁴ Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119192, Москва, Ломоносовский пр., 27, к. 10

В работе проведен анализ важной для здравоохранения темы — связь метаболического синдрома (МС) и развития когнитивной дисфункции. С каждым годом проблема когнитивных нарушений становится более актуальной в связи с увеличением продолжительности жизни и ростом распространенности таких хронических заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь и ожирение. В данном обзоре литературы рассматривали как сам МС, так и его отдельные компоненты, анализируемые как независимые факторы риска. Особое внимание было уделено изучению потенциальных механизмов, посредством которых МС может воздействовать на когнитивную сферу. В частности, обсуждались такие аспекты, как инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение, каждый из которых способен влиять на мозговую деятельность. На основе анализа данных, полученных из различных научных публикаций, было установлено, что имеющиеся исследования дают неоднозначную картину взаимосвязи МС и ухудшения когнитивных функций. Однако, опираясь на результаты приведенных исследований, можно сделать вывод, что составляющие МС играют важную роль в развитии когнитивных расстройств.

Ключевые слова: метаболический синдром, когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, сахарный диабет

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплексное нарушение обмена веществ, которое проявляется сочетанием различных сосудистых и метаболических нарушений, таких как инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение [42]. Это состояние ассоциировано с увеличенным риском возникновения сахарного диабета 2-го типа (СД2), изменений в обмене жиров, жирового гепатоза и сердечно-сосудистых патологий [22].

Распространенность как МС, так и когнитивных нарушений увеличивается с возрастом. Согласно международной статистике, распространенность МС колеблется от 37 до 60% у пожилого населения [26]. Прогнозируют, что она будет увеличиваться во всем мире из-за повышения уровня ожирения и диабета в развивающихся странах [16].

МС клинически диагностируют при наличии трех критериев и более из пяти, определяющих абдоминальное ожирение, гипертензию, инсулинорезистентность, дисгликемию и дислипидемию. Предполагаемые механизмы, лежащие в основе МС, включают провоспалительные и протромботические нарушения, дефектную эндокринную и нейротрансмиттерную сигнализацию и автономную дисрегуляцию, спровоцированную избыточным поступлением питательных веществ и недостаточным их выведением. Долгое время считали, что в первую очередь страдает метаболизм глюкозы и липидов. Более поздние данные свидетельствуют о вовлечении множества путей обмена, включая дисрегуляцию аминокислот и нуклеотидов [24].

Одним из органов, на который воздействует МС, является головной мозг. Его поражение приводит к нарушению когнитивных функций, что существенно снижает качество жизни больных [7]. На сегодняшний день нейрокогнитивные расстройства у пожилых пациентов с МС являются значимой проблемой здравоохранения. Ухудшение когнитивных функций не позволяет людям самостоятельно справляться с повседневными делами, организовывать свой быт [37].

В рамках настоящего исследования были проанализированы данные научной литературы для выявления воздействия отдельных компонентов МС на развитие когнитивных нарушений.

Метаболический синдром и когнитивные нарушения

В настоящее время взаимосвязь МС и когнитивных нарушений продолжает оставаться спорной темой. В некоторых исследованиях МС рассматривают как независимый фактор риска развития когнитивных расстройств, тогда как другие работы не смогли выявить статистически значимую связь этих состояний. Противоречивость результатов может объясняться различиями в выборках, наличием сопутствующих осложнений у части испытуемых, а также ограниченностью длительных наблюдений. Однако многие ученые считают, что МС действительно играет роль в возникновении когнитивных нарушений и может увеличивать вероятность перехода умеренных когнитивных расстройств в деменцию [1].

Возникновение когнитивных нарушений у людей с МС изучают во многих странах. При оценке мыслительных функций с использованием краткой шкалы оценки психического состояния MMSE пришли к выводу, что при МС нарушаются внимание, скорость обработки информации, исполнительные функции и вербальная память, но не глобальная когнитивная функция [14, 15, 17, 24, 26, 35]. Отдельные исследования доказывают влияние МС на скорость движений, психомоторную координацию и кратковременную зрительную память [12, 16]. Также было выявлено, что наличие МС и его когнитивные осложнения снижают приверженность пациентов к терапии, что значительно влияет на возможности коррекции патологического состояния и снижает качество жизни [2, 7, 20]. И даже если пациенты начинают лечение соматической патологии, когнитивные нарушения выявляют с той же частотой, что и у людей, не принимающих терапию. Это говорит о длительности и сложности восстановления когнитивной функции [31].

Различные теории механизма возникновения когнитивных нарушений при МС будут рассмотрены в отношении каждого его компонента.

Влияние отдельных факторов метаболического синдрома на когнитивные нарушения

Артериальная гипертензия

МС характеризуется рядом клинических особенностей, связанных с артериальной гипертензией (АГ). К ним относятся высокая частота резистентности к лечению и быстрое развитие поражений органов-мишеней, таких как гипертрофия ЛЖ,

почечная гиперфилтрация, альбуминурия и снижение эластичности сосудов. Суточное мониторирование АД у пациентов с АГ и МС выявляет значительные отклонения в ритме, увеличение АД ночью и высокую вариабельность показаний. Эти пациенты наиболее подвержены развитию серьезных осложнений, включая инсульт (как геморрагический, так и ишемический), инфаркт миокарда, ХБП и ретинопатию [3].

Высокое АД оказывает негативное влияние на церебральный кровоток, приводя к адаптивным изменениям в сосудах. Основная причина этих нарушений кроется в дисфункции эндотелия. Последний играет ключевую роль в процессах ауторегуляции: нейроны выделяют глутамат и другие стимулирующие нейромедиаторы, воздействующие на стенки сосудов и инициирующие выработку оксида азота, эффектом которого является вазодилатация и, как следствие, увеличение притока крови к нервным клеткам. Таким образом, чем интенсивнее работают нейроны, тем больше кровоснабжения они получают. Когда функция эндотелия нарушена, эти сигнальные механизмы разрушаются, что ведет к функциональным дефицитам и увеличению риска окислительного стресса. Так как мыслительные способности зависят от нормальной работы нейронов, в результате нарушения их кровоснабжения возникают когнитивные расстройства [1]. Кроме того, АГ способствует формированию крупных атеросклеротических бляшек, развитию артериосклероза и деформации мелких сосудов. Эти изменения приводят к гипоперфузии тканей головного мозга, которая, в свою очередь, играет важную роль в развитии болезни Альцгеймера путем дестабилизации нейронов и синапсов. Наибольшему воздействию подвергаются такие области мозга, как префронтальная кора, гиппокамп, нижняя часть височной доли и нижняя теменная доля [4].

Исследования показывают, что АГ особенно сильно воздействует на исполнительные функции, скорость психомоторной реакции и способность концентрироваться — домены, связанные с сосудистыми подкорковыми патологиями. Замедление когнитивных процессов проявляется при выполнении интеллектуальных задач и увеличении времени, необходимого для умственного труда. Пациенты могут испытывать проблемы с усидчивостью и вниманием, терять нить разговора и прерывать собеседников. Нарушение исполнительных функций включает трудности с планированием, постановкой целей, достижением результатов и коррекцией действий. Такие пациенты часто демонстрируют узкий

круг интересов и испытывают беспокойство в новых для себя условиях. Характерными признаками этих нарушений являются повторяющиеся движения и высказывания (персеверации), импульсивные поступки, сниженная критика к собственным действиям, потеря чувства дистанции, плоскость юмора и эмоциональная нестабильность [4, 15]. Важно отметить, что при длительной сосудистой патологии без соответствующего лечения врачи могут наблюдать появление симптомов органического поражения коры головного мозга, таких как амнезия, зрительно-пространственные нарушения и речевые расстройства [10].

В 2021 г. были опубликованы результаты исследования, проведенного S.E. Wu и соавт., в котором изучали взаимодействие отдельных компонентов МС и когнитивных областей. Ученые выявили взаимосвязь высокого АД, абдоминального ожирения, низкого уровня ЛПВП и развития деменции [43]. При оценке когнитивных нарушений у больных пожилого возраста с АГ и МС исследователи выявили, что в данной выборке пациентов чаще всего встречалась деменция легкой степени, которая была верифицирована почти в 70% случаев [6].

Ожирение

По оценкам специалистов ВОЗ, сегодня избыточная масса тела отмечается почти у половины взрослых жителей планеты, тогда как более чем у 10% диагностируют ожирение. Оно находится на пятом месте среди факторов, вызывающих преждевременную смертность. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что около 30% смертельных случаев связано с болезнями, обусловленными ожирением [8].

Ожирение является важным компонентом МС и также широко распространено — примерно 1/3 населения мира имеют избыточную массу тела или страдают ожирением. Высокие значения ИМТ связаны с повышенным риском развития МС на протяжении жизни из-за значительного влияния лишней массы тела на сердечно-сосудистую систему. Кроме того, есть данные, свидетельствующие о том, что ожирение связано с когнитивными нарушениями на протяжении всей жизни [20].

Ожирение стало всемирной эпидемией, и ожидается, что его распространенность будет неуклонно расти в будущем. Известно, что избыточная масса тела оказывает негативное влияние на метаболические нарушения, такие как СД2 и сердечно-сосудистые заболевания. При этом существует относительно меньшее количество сообщений о на-

рушении структуры и функций мозга в форме амнезии и исполнительной дисфункции, а также нейродегенеративных заболеваний. Имеются новые данные, которые указывают на то, что не только само ожирение, но и избыточное питание вызывает когнитивные нарушения с помощью различных механизмов [44].

Жировая ткань является крупнейшим эндокринным органом и вырабатывает широкий спектр биоактивных веществ, которые служат медиаторами, синергически взаимодействующими с периферическими органами и ЦНС. Различные факторы, такие как лептин и адипонектин, которые секретируются жировой тканью, воздействуют на нейроны гипоталамуса и служат регуляторами метаболической активности. Помимо этого, лептин способствует пресинаптическому и постсинаптическому высвобождению трансммиттеров и повышению чувствительности в нейронах гиппокампа, отвечающего за кратковременную память и последующий перенос информации в долговременную. Более того, провоспалительные факторы, такие как IL-1 и IL-6, способны вызывать хроническое нейровоспаление, которое нарушает синаптическую функцию в гиппокампе и способствует когнитивным нарушениям. Исследования показали, что внеклеточные везикулы, полученные из жировой ткани, и их грузовые микросомальные РНК опосредуют межорганную связь жировой ткани и мозга, также микросомальные РНК могут быть перенесены в мозг мембранно-белковым образом и воздействовать на нейроны, особенно в гиппокампе. Внеклеточные везикулы, полученные из жировой ткани, от мышечной, питающихся продуктами с высоким содержанием жиров (HFD), или у пациентов с диабетом, вызывают дестабилизацию синапсов и когнитивные нарушения [40].

Ожирение приводит к нарушению регуляции распада белка в гиппокампе, что коррелирует с пространственной памятью. Высокий уровень свободных жирных кислот и триглицеридов ухудшает долгосрочный баланс *N*-метил-*D*-аспартат в гиппокампе, опосредующий когнитивные нарушения [36]. При анализе когнитивного статуса госпитализированных больных пожилого возраста в Ярославле (2022 г.) исследователи пришли к выводу, что пациенты с ожирением чаще страдали деменцией, чем люди с нормальной массой тела [5]. Также высокую корреляцию ожирения и нарушений когнитивных функций выявили при исследовании 28 486 лиц старше 60 лет с МС, проживающих на Тайване [22].

Ожирение оказывает влияние на головной мозг, вызывая такие гистологические эффекты, как уменьшение объема серого вещества, нарушение целостности белого вещества и увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера. У пожилых людей с высоким ИМТ и уменьшением объема серого вещества мозга были выявлены снижение производительной функции, расстройства памяти и нарушение скорости обработки информации. В частности, ухудшение памяти было связано со снижением объема серого вещества в лобных и таламических областях, связанных с повышенным ИМТ [44].

Таким образом, исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что ожирение является одним из факторов развития когнитивных нарушений, поэтому требуется больше внимания к данной теме и дальнейшее изучение механизмов, приводящих к снижению когнитивных функций у людей с избыточной массой тела.

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность характеризуется пониженной чувствительностью тканей к действию инсулина, что играет решающую роль в патогенезе СД2. Этот нарушенный инсулиновый ответ может быть вызван различными механизмами, включая ингибирование активности рецепторов инсулина, неспособность этих рецепторов эффективно связывать инсулин или дефекты в сигнальном пути инсулина. Прогрессирующая центральная инсулинорезистентность ассоциирована с серьезными нарушениями функций мозга. В ЦНС инсулин играет важную роль в стимуляции нейрогенеза, регуляции высвобождения и обратного захвата катехоламинов, контроле экспрессии и локализации ГАМК-рецепторов, а также в поддержании нормального уровня метаболизма глюкозы, обеспечивая тем самым оптимальные условия для поддержания нейрональной пластичности [1]. МС и резистентность к инсулину связаны с изменениями микроструктуры белого и серого вещества, отвечающими за скорость восприятия информации [24].

Основные клинические признаки инсулинорезистентности характеризуются уменьшением чувствительности мышц, жировых клеток и печени к инсулину. Снижение способности мышечных волокон усваивать и использовать глюкозу ведет к повышению ее уровня в крови. В жировой ткани резистентность к подавляющему эффекту инсулина на распад жира вызывает увеличение количества свободных жирных кислот, что может

привести к липотоксичности. Повышенный уровень этих кислот, попадающих в печень, играет двойную роль — они не только становятся сырьем для образования атерогенных липидных частиц, но и стимулируют синтез глюкозы путем активации глюконеогенеза [9].

Обнаружено, что дополнительные факторы, секретируемые гепатоцитами (наиболее распространенными клетками печени), связаны с познавательной способностью, например ингибитор активатора плазминогена 1 (РАI-1) и фетуин. Действительно, в присутствии повышенного содержания жирных кислот циркулирующий фетуин-А может обнаруживать резистентность к инсулину и воспалительную сигнализацию, которые могут вызывать повреждение мозга, приводящее к когнитивным нарушениям [13].

В целом основными факторами, способствующими снижению когнитивных способностей при МС, являются резистентность к инсулину, воспаление, атеросклероз и ишемическое повреждение головного мозга. Инсулинорезистентность связана с ускоренным ухудшением памяти, глобальным познанием и снижением функции лобной доли. Компенсаторная гиперинсулинемия при состояниях резистентности к инсулину уменьшает уровень инсулина, транспортируемого через гематоэнцефалический барьер, и приводит к снижению уровня инсулина, используемого в ЦНС. Инсулин действует как нейромодулятор, контролирующей концентрацию амилоида. Нарушенная сигнализация может в конечном итоге способствовать развитию слабоумия, затрагивая ключевые когнитивные области. Инсулинорезистентность и воспаление играют центральную роль в связи между МС и когнитивными нарушениями [45].

Было доказано, что люди с сосудистыми нарушениями и нарушениями метаболизма показывают худшие результаты в вербальном и числовом мышлении и имеют замедленную скорость обработки информации [18].

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия при МС вызывают снижение использования глюкозы и энергетического обмена в коре головного мозга по сравнению с другими тканями [35].

У пациентов с преддиабетом было обнаружено, что инсулинорезистентность может негативно влиять на когнитивные функции, особенно на память. Механизмы, лежащие в основе влияния инсулинорезистентности на когнитивное снижение, остаются недостаточно изученными. Наряду с нарушением углеводного обмена, свою роль могут играть и дру-

гие факторы, включая изменения в метаболизме предшественника бета-амилоида (APP), повышение уровня тау-белка, воспаление в головном мозге, наличие аллеля *ApoE ε4* и ухудшение пластичности гиппокампа вследствие инсулиновой резистентности. Поскольку инсулин играет важную роль в долговременной защите нервных клеток, резистентность к нему может потенциально провоцировать развитие нейродегенерации [1].

Также объяснение можно найти в периферической гиперинсулинемии и дефиците инсулина в головном мозге, что снижает проницаемость гематоэнцефалического барьера для инсулина, а также в дисфункции рецепторов инсулина, низком уровне транспортеров глюкозы-3 (GLUT3) и компонентов сигнального пути инсулина, а также IGF-1 в ЦНС [36].

Один из механизмов, описывающих влияние МС на функцию мозга, предполагает, что у людей с МС церебральная сосудистая реактивность, основополагающая для поддержания энергозависимых процессов, очистки от метаболических «отходов» и вовлечения капилляров, является дисфункциональной. Это может быть результатом резистентности к инсулину и воспаления, связанного с ожирением, которое влияет на микрососудистое русло. При МС резистентность к инсулину также является следствием устойчивого воспаления в периферической ткани. Инсулин оказывает нейропротекторное действие и, регулируя синаптическую пластичность, имеет основополагающее значение для оптимального когнитивного функционирования [18].

Возможные механизмы, лежащие в основе связи МС и снижения когнитивных функций, могут быть обусловлены связанным с МС атеросклерозом сонных артерий с нарушением цереброваскулярной реактивности, повышенной жесткостью сонных артерий и увеличением толщины интимедиа, что приводит к снижению кровоснабжения ЦНС. Нарушение сосудистой реактивности связано с инсулинорезистентностью и ассоциированным с ожирением воспалением микрососудов, что приводит к снижению эффективности удаления метаболических «отходов» (таких как углекислый газ, избыток лактата, другие метаболиты и тепло), а также к другим потенциально вредным последствиям, таким как дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышенный окислительный стресс, которые могут ухудшать функцию мозга [22].

Другое исследование также пришло к выводу, что гипергликемия значительно усугубляет когнитивные нарушения у пожилых лиц со старческой астенией и АГ. Возможным объяснением этих результатов является то, что гипергликемия связана с клеточной резистентностью к инсулину, это может еще больше увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний. Было показано, что сигнальная система инсулиновых рецепторов в ЦНС оказывает серьезное воздействие на регуляцию нейродегенерации, синаптогенез, обучение и память, а также инсулин играет важную роль в восстановлении нейронов после травмы посредством активации путей выживания [33].

Следует отметить, что резистентность к инсулину, как известно, увеличивает риск воспаления, атеросклероза, эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса, которые часто встречаются при гипертензии и преддиабете, что приводит к неблагоприятным последствиям, таким как физические и когнитивные нарушения в процессе старения, а также старческая астения [34].

В целом резистентность к инсулину и воспаление являются фундаментальными факторами взаимосвязи МС и когнитивных нарушений. Однако необходимы дальнейшие исследования для более полного представления об этих механизмах.

Сахарный диабет 2-го типа и когнитивные нарушения

СД2, или инсулинонезависимый тип, — это совокупность эндокринных и метаболических нарушений, характеризующихся хронической гипергликемией и нечувствительностью клеток к инсулину.

Распространенность диабета растет во всем мире. Согласно десятому атласу Международной федерации диабета, 537 млн взрослых (20–79 лет) страдают диабетом [19]. Ожидается, что к 2030 г. число людей увеличится до 643 млн [18]. СД2 как самостоятельное патологическое состояние, или же как элемент МС, является крайне важным фактором риска развития когнитивной дисфункции, а также ассоциируется с увеличением вероятности возникновения деменции или легких когнитивных расстройств. Многочисленные исследования подтверждают данную зависимость. Так, у пациентов с СД2 риск развития деменции или снижения когнитивных функций в 1,5 раза выше по сравнению с людьми, не страдающими диабетом. При МРТ у таких пациентов обнаруживают признаки атрофии мозга и микрососудистых заболеваний.

В Китае распространенность легких когнитивных нарушений, продромальной стадии болезни Альцгеймера составляет 45% (колеблется от 21,8 до 67,5%) у пожилых пациентов с СД2, что существенно выше, чем у пожилого населения без СД2 (14,71%) [42]. Существуют данные, указывающие на сходство механизмов развития когнитивного дефицита при СД2 и болезни Альцгеймера, а также на то, что в процессе старения мозга задействованы те же патологические механизмы, что и при появлении осложнений инсулинонезависимого диабета [9].

Гипергликемию рассматривают как важный фактор, способствующий развитию когнитивных нарушений. В ходе обширного японского исследования, в котором приняли участие 12 219 лиц 40–59 лет, было установлено, что СД положительно коррелирует с риском развития деменции. Метаанализы свидетельствуют о том, что наличие СД увеличивает вероятность возникновения выраженных когнитивных нарушений на 25–91% [21].

Поперечный анализ данных испанского исследования PREDIMED-PLUS, в котором участвовали 6 823 человека около 65 лет с ожирением и СД2, показал, что пациенты с более высоким уровнем (>7%) гликированного гемоглобина чаще испытывали когнитивные нарушения по сравнению с теми, у кого этот показатель находился в норме. Пожилые люди с гипергликемией значительно чаще сталкиваются с умеренными когнитивными расстройствами по сравнению с пациентами с нормальным уровнем глюкозы в крови. Результаты теста MMSE демонстрируют обратную зависимость от уровня глюкозы натощак — чем выше уровень гликемии, тем ниже оценка нейропсихологического состояния пациента [28]. Нарушения толерантности к глюкозе и дисгликемия приводят к уменьшению плотности серого вещества, согласно результатам нейровизуализационных исследований, а методы позитронно-эмиссионной томографии указывают на гипометаболизм в лобно-височной области, что объясняет особенности когнитивной дисфункции у этих пациентов [1]. Исследование связи различных компонентов МС и когнитивной функции в сельских районах Северо-Востока Китая, в котором приняли участие 1047 жителей старше 60 лет, подтвердило связь гипергликемии и повышенного риска когнитивных нарушений [41].

В других исследованиях также подчеркивают связь когнитивных функций с уровнем глюкозы. Кроме того, ее повышение обозначают даже как основной предиктор ухудшения когнитивных

способностей [30]. Анализ показал, что связь МС с отрицательной динамикой показателей по задачам внимания и памяти в обследуемой греческой популяции может быть обусловлена повышенным уровнем глюкозы натощак и абдоминальным ожирением. Увеличение уровня глюкозы натощак последовательно сопряжено с ухудшением умственных способностей как в отдельности, так и в рамках МС, даже при неясной корреляции ухудшения когнитивных способностей и наличия МС. Гипергликемия, являясь компонентом МС, связана с ухудшением различных когнитивных функций, включая внимание и память. Соответственно, есть данные о том, что гипергликемия выступает ведущим фактором в развитии когнитивных нарушений у лиц с МС [26]. Вновь в связке с абдоминальным ожирением уровень глюкозы имеет положительную корреляцию со снижением глобального познания [27].

Дислипидемия

Дислипидемия характеризуется повышенным уровнем общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов в плазме крови, сниженным уровнем ЛПВП или комбинациями указанных компонентов. Другими словами, дислипидемия представляет собой метаболические нарушения, связанные с липидным профилем. Распространенность дислипидемии увеличилась за последние годы, и часто именно она является отправной точкой сердечно-сосудистых заболеваний [39].

За последние несколько лет связь уровня липидов в крови и когнитивных нарушений привлекла много внимания. Сообщалось, что гиперлипидемия является независимым фактором риска развития деменции и легких когнитивных нарушений у взрослых 60 лет и старше [23]. Исследования установили прямую связь нарушений липидного профиля — повышенными показателями общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов и когнитивных расстройств при различных заболеваниях [25]. Так, для пациентов с остаточными явлениями после ОНМК и болезнью Паркинсона эта взаимосвязь оказалась особенно выраженной [29]. Более того, уровень аполипопротеина В выявлен как фактор влияния на когнитивные функции у больных шизофренией. Интересно, что аполипопротеин А1 (АpoA1) участвует в самых ранних стадиях болезни Альцгеймера [27]. Обнаружено, что более высокий его уровень в плазме был связан с более быстрым ухудшением когнитивных способностей при легких когнитивных нарушениях. Связь сыво-

роточного ApoA1 и снижения когнитивных способностей была предложена у субъектов с низкой нагрузкой бета-амилоида в мозге [32].

Дислипидемию считают одним из самых значимых факторов риска, которые способствуют возникновению сердечно-сосудистых заболеваний. Повышенные показатели триглицеридов к ЛПВП и высокий уровень ЛПНП, а также другие липидные параметры являются важными предикторами ИБС [11]. Дислипидемия увеличивает вероятность развития системной инсулинорезистентности, что приводит к повреждению эндотелия и способствует формированию атеросклероза. Как следствие, дислипидемия становится фактором риска цереброваскулярных заболеваний, повышая шансы на появление «сосудистых» когнитивных нарушений [1].

Исследования подтверждают, что увеличение соотношения триглицеридов к ЛПВП связано со снижением показателей памяти у людей старше 80 лет. Такую взаимосвязь отмечают и у более молодой возрастной группы. Например, последние китайские исследования обнаружили такую же тенденцию у участников 45 лет и старше. Перспективное исследование ARIC, охватившее 13 997 человек, показало, что повышенный уровень общего холестерина и триглицеридов ассоциируется с более серьезным ухудшением когнитивных функций спустя 20 лет наблюдений. Эти данные акцентируют внимание на важности раннего контроля над дислипидемией для предотвращения не только «коронарных» заболеваний, но и когнитивных нарушений в будущем [1].

ЛПВП воспринимают как липиды с защитными свойствами. Понижение их уровня у пожилых людей может указывать на наличие когнитивных нарушений, тогда как у людей среднего возраста это может служить сигналом возможного будущего ухудшения памяти. Ключевым элементом ЛПВП является ApoA1, который участвует в разрушении липидных комплексов и выведении холестерина из организма. Он обладает антиатерогенными характеристиками, подавляет воспалительные реакции в сосудах и помогает защитить от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта [38].

Кроме того, дислипидемия влияет на развитие нейродегенерации. У пациентов с болезнью Альцгеймера низкая концентрация ApoA1 и ЛПВП в плазме крови коррелирует с усиленным образованием амилоидных отложений и более выраженным когнитивным спадом. Недавний метаанализ установил, что у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями при данном заболевании

четырёхкратное превышение соотношения триглицеридов к ЛПВП связано с ускоренным прогрессированием результатов по шкале MMSE на 1–2 балла в год [1].

Заключение

Одним из важных органов-мишеней всех компонентов метаболического синдрома является головной мозг, поражение которого приводит к развитию нейрокогнитивной дисфункции, значительно снижающей качество жизни пожилых людей и вызывающей социальную дезадаптацию. В данной статье было описано влияние каждого компонента метаболического синдрома на возникновение когнитивных нарушений. Артериальная гипертензия снижает церебральную перфузию, вызывая эндотелиальную дисфункцию, а также ускоряет развитие атеросклероза. Жировая ткань, функционирующая как эндокринный орган, продвигает спектр биоактивных факторов, которые в сочетании с провоспалительными агентами оказывают негативное воздействие на синаптическую передачу в гиппокампе, способствуя когнитивной дисфункции. Низкий уровень ЛПВП и гипергликемия значительно увеличивают риск развития деменции. Прогрессирующая инсулинорезистентность ведет к нарушению стимуляции нейрогенеза, дисрегуляции высвобождения и обратного захвата катехоламинов. Специалисты не пришли к окончательному мнению относительно влияния метаболического синдрома на когнитивные функции, однако наш обзор литературы продемонстрировал значительное влияние артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, дислипидемии и сахарного диабета 2-го типа на нарушение исполнительных функций, снижение скорости психомоторных реакций, ухудшение концентрации внимания, а также на возникновение деменции в пожилом возрасте.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Васенина Е.Е., Ганькина О.А. Метаболический синдром и когнитивные расстройства // Рус. мед. журн. 2024. Т. 5. С. 12–18. https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Metabolicheskiy_sindrom_i_kognitivnye_rasstroystva/# (дата обращения 26.02.2025).
2. Зуева И.Б., Юшкова И.Д. Исследование качества жизни у пациентов с когнитивными расстройствами и метаболическим синдромом // Вестн. биомед. и социол. 2021. Т. 6, № 1 С. 13–22. <https://elibrary.ru/item.asp?id=45587824> (дата обращения 26.02.2025).
3. Резник Е.В., Никитин И.Г. Алгоритм ведения больных с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме // Арх. внутр. мед. 2019. Т. 9, № 5. С. 327–347. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-5-327-347>

4. Старчина Ю.А., Захаров В.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии // *Неврол., нейропсихиат., психосом.* 2021. Т. 13, №1. С. 113–118. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-113-118>
5. Суханов А.В., Мустафина С.В., Денисова Д.В. и др. Когнитивные функции жителей Новосибирска молодого возраста и метаболический синдром // *Атеросклероз.* 2021. Т. 17. №4. С. 55–65. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2021-17-4-55-65>
6. Титов А.А., Митихина М.С. Оценка когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом в пожилом возрасте // *Интегративные тенденции в мед. и образовании.* 2022. Т. 1. С. 140–142. <https://elibrary.ru/item.asp?id=48036558> (дата обращения 26.02.2025).
7. Шевцова В.И., Иващенко Е.С., Тимошина Е.А. Влияние нарушения когнитивных функций на приверженность лечению у пациентов с метаболическим синдромом // *В сб.: Молодежь и медицинская наука: Материалы VII Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием.* Тверь: Тверской ГМУ, 2020. С. 682–685. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44084570> (дата обращения 26.02.2025).
8. Шишкова В.Н. Нейропсихологические характеристики пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом: выбор терапевтической тактики // *Нерв. бол.* 2023. № 2. С. 19–24. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12933>
9. Шишкова В.Н. Вклад ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета в развитие когнитивных нарушений // *Мед. совет.* 2024. Т. 18, № 5. С. 82–88. <https://doi.org/10.21518/ms2024-119>
10. Alban S.L., Lynch K.M., Ringman J.M. et al. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. The association between white matter hyperintensities and amyloid and tau deposition // *NeuroimageClin.* 2023. Vol.38. P.103383. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103383>
11. Alloubani A., Nimer R., Samara R. Relationship between hyperlipidemia, cardiovascular disease and stroke: A systematic review // *Curr. Cardiol. Rev.* 2021. Vol. 17, № 6. P. 051121189015. <https://doi.org/10.2174/1573403X16999201210200342>
12. Alsuwaidi H.N., Ahmed A.I., Alkorbi H.A. et al. Association between metabolic syndrome and decline in cognitive function: A cross-sectional study // *Diabet. Metab. Syndr. Obesity: Targets Ther.* 2023. Vol. 16. P. 849–859. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S393282>
13. Voccaro E., Golan S., Beeri M.S. The association between regional adiposity, cognitive function, and dementia-related brain changes: A systematic review // *Front. Med.* 2023. Vol. 10. P. 1160426. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1160426>
14. Buyo M., Takahashi S., Iwahara A. et al. Metabolic syndrome and cognitive function: Cross-sectional study on community-dwelling non-demented older adults in Japan // *J. Nutr. Hlth Aging.* 2020. Vol. 24, № 8. P. 878–882. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1412-6>
15. Dintica C.S., Hoang T., Allen N. et al. The metabolic syndrome is associated with lower cognitive performance and reduced white matter integrity in midlife: The CARDIA study // *Front. Neurosci.* 2022. Vol. 16. P. 942743. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.942743>
16. El Gaamouch F., Lin H.Y., Wang Q. et al. Peripheral and cognitive benefits of physical exercise in a mouse model of midlife metabolic syndrome // *Sci. Rep.* 2022. Vol. 12, № 1. P. 3260. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07252-x>
17. Foret J.T., Oleson S., Hickson B. et al. Metabolic syndrome and cognitive function in midlife // *Arch. clin. Neuropsychol.* 2021. Vol. 36, № 6. P. 897–907. <https://doi.org/10.1093/arclin/aaaa112>
18. Frentz I., Marcolini S., Schneider C.C.I. et al. Metabolic syndrome status changes and cognitive functioning: insights from the lifelines cohort study // *J. Prev. Alzheim. Dis.* 2024. Vol. 11, № 5. P. 1283–1290. <https://doi.org/10.14283/jpad.2024.90>
19. Gupta A., Goyal A., Rajan R. et al. Validity of montreal cognitive assessment to detect cognitive impairment in individuals with type 2 diabetes // *Diabet. Ther.* 2024. Vol. 15, № 5. P. 1155–1168. <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01549-y>
20. Haase Alasantro L., Hicks T.H., Green-Krogmann E., Murphy C. Metabolic syndrome and cognitive performance across the adult lifespan // *PLoS One.* 2021. Vol. 16, № 5. P. 0249348. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249348>
21. Henn R.E., Noureldein M.H., Elzinga S.E. et al. Glial-neuron crosstalk in health and disease: A focus on metabolism, obesity, and cognitive impairment // *Neurobiol. dis.* 2022. Vol. 170. P. 105766. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105766>
22. Huang S.H., Chen S.C., Geng J.H. et al. Metabolic syndrome and high-obesity-related indices are associated with poor cognitive function in a large Taiwanese population study older than 60 years // *Nutrients.* 2022. Vol. 14, № 8. P. 1535. <https://doi.org/10.3390/nu14081535>
23. Jia L., Du Y., Chu L. et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: A cross-sectional study // *Lancet Publ. Hlth.* 2020. Vol. 5, № 12. P. 661–671. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30185-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30185-7)
24. Kazlauskaitė R., Janssen I., Wilson R.S. et al. Is midlife metabolic syndrome associated with cognitive function change? The study of women's health across the nation // *J. clin. Endocr. Metab.* 2020. Vol. 105, № 4. P. 1093–1105. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa067>
25. Kim K.Y., Shin K.Y., Chang K.A. Potential biomarkers for post-stroke cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis // *Int. J. molec. Sci.* 2022. Vol. 23, № 2. P. 602. <https://doi.org/10.3390/ijms23020602>
26. Koutsonida M., Koskeridis F., Markozannes G. et al. Metabolic syndrome and cognitive deficits in the Greek cohort of epiroc health study // *Neurol. Sci.* 2023. Vol. 44, № 10. P. 3523–3533. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-06835-4>
27. Lai M.M.Y., Ames D.J., Cox K.L. et al. Association between cognitive function and clustered cardiovascular risk of metabolic syndrome in older adults at risk of cognitive decline // *J. Nutr. Hlth Aging.* 2020. Vol. 24, № 3. P. 300–304. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1333-4>
28. Li R., Geng T., Li L. et al. Associations of glucose metabolism status with brain macrostructure and microstructure: Findings from the UK Biobank // *J. clin. Endocr. Metab.* 2023. Vol. 109, № 1. P. 234–242. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad442>
29. Liu H., Huang Z., Zhang X. et al. Association between lipid metabolism and cognitive function in patients with schizophrenia // *Front. Psychiat.* 2022. Vol. 13. P. 1013698. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1013698>
30. Liu Y., Zang B., Shao J. et al. Predictor of cognitive impairment: Metabolic syndrome or circadian syndrome // *BMC Geriat.* 2023. Vol. 23, № 1. P. 408. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-03996-x>
31. Macekova Z., Fazekas T., Krivosova M. et al. Identification of a link between suspected metabolic syndrome and cognitive impairment within pharmaceutical care in adults over 75 years of age // *Healthcare (Basel).* 2023. Vol. 11, № 5. P. 718. <https://doi.org/10.3390/healthcare11050718>
32. Ma L., Yuan Y.X., Cheng F.J. et al. The association between blood lipids and cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus // *Europ. J. Med. Res.* 2024. Vol. 29, № 1. P. 1. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01574-w>
33. Mone P., Gambardella J., Pansini A. et al. Cognitive impairment in frail hypertensive elderly patients: Role of hyperglycemia // *Cells.* 2021. Vol. 10, № 8. P. 2115. <https://doi.org/10.3390/cells10082115>
34. Mone P., De Gennaro S., Morriello D. et al. Insulin resistance drives cognitive impairment in hypertensive pre-diabetic frail elders: The centennial study // *Europ. J. Prevent. Cardiol.* 2023. Vol. 30, № 12. P. 1283–1288. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad173>
35. Oh H.M., Kim S.H., Kang S.G. et al. The relationship between metabolic syndrome and cognitive function // *Korean J. Fam. Med.* 2011. Vol. 32, № 6. P. 358–366. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2011.32.6.358>
36. Opreacu A.C., Grosu C., Bild W. Correlations between cognitive evaluation and metabolic syndrome // *Metabolites.* 2023. Vol. 13, № 4. P. 570. <https://doi.org/10.3390/metabo13040570>
37. Pardo-Moreno T., Mohamed-Mohamed H., Rivas-Dominquez A. et al. Poor cognitive agility conservation in obese aging

- people // *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, № 1. P. 138. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010138>
38. Pillai J.A., Bena J., Bekris L. et al. Metabolic syndrome biomarkers relate to rate of cognitive decline in MCI and dementia stages of Alzheimer's disease // *Alzheim. Res. Ther.* 2023. Vol. 15, № 1. P. 54. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01203-y>
39. Pirillo A., Casula M., Olmastroni E. et al. Global epidemiology of dyslipidaemias // *Nat. Rev. Cardiol.* 2021. Vol. 18, № 10. P. 689–700. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00541-4>
40. Wang J., Li L., Zhang Z. et al. Extracellular vesicles mediate the communication of adipose tissue with brain and promote cognitive impairment associated with insulin resistance // *Cell Metab.* 2022. Vol. 34, № 9. P. 1264–1279. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.08.004>
41. Wang X., Luan D., Xin S. et al. Association between individual components of metabolic syndrome and cognitive function in Northeast Rural China // *Amer. J. Alzheim. Dis. Other Demen.* 2019. Vol. 34, № 7–8. P. 507–512. <https://doi.org/10.1177/1533317519865428>
42. Wu J., Fang Y., Tan X. et al. Detecting type 2 diabetes mellitus cognitive impairment using whole-brain functional connectivity // *Sci. Rep.* 2023. Vol. 13, № 1. P. 3940. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28163-5>
43. Wu S.E., Chen W.L. Longitudinal trajectories of metabolic syndrome on different neurocognitive domains: a cohort study from the Taiwan biobank // *Aging (Albany NY)*. 2021. Vol. 13, № 11. P. 15400–15412. <https://doi.org/10.18632/aging.203099>
44. Zhang Q., Jin K., Chen B. et al. Overnutrition induced cognitive impairment: Insulin resistance, gut-brain axis, and neuroinflammation // *Front. Neurosci.* 2022. Vol. 16. P. 884579. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.884579>
45. Zouridis S., Nasir A.B., Aspichueta P., Syn W.K. The link between metabolic syndrome and the brain // *Digestion*. 2024. Vol. 5. P. 1–9. <https://doi.org/10.1159/000541696>

Поступила в редакцию 03.03.2025

После доработки 13.05.2025

Принята к публикации 22.05.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 4. P. 494–502

A.A. Ivanova¹, A.A. Smirnova², A.Yu. Taigibova², G.E. Sofieva³,
O.M. Gagulina¹, P.A. Mikhalev¹, K.P. Raevskii⁴

COGNITIVE IMPAIRMENTS IN METABOLIC SYNDROME

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Academician Lebedev str., St. Petersburg 194044, e-mail: ivanovaanna681@gmail.com; ² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., St. Petersburg 194100; ³ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47 Piskarevsky pr., St. Petersburg 195067; ⁴ Moscow Research and Education Institute of the Lomonosov Moscow State University, 27 bld. 10 Lomonosovskiy pr., Moscow 119192

In this work, the relationship between metabolic syndrome (MS) and the development of cognitive dysfunction is investigated. Both the syndrome itself as a whole and its individual components, analyzed as independent risk factors, were considered. The main attention is paid to the study of potential mechanisms through which MS can have an impact on the cognitive sphere. In particular, aspects such as insulin resistance, dyslipidemia, hypertension, and abdominal obesity were discussed, each of which is capable of affecting brain activity. Based on the analysis of data obtained from various scientific publications, it was found that the available studies give an ambiguous picture of the relationship between MS and cognitive impairment. The difference in results is due to a variety of factors, such as the sample of participants, the methodology of the experiments, and the duration of observations. This makes it impossible to formulate clear conclusions without additional research. However, the results indicate that certain components of the MS may play an important role in the development of cognitive disorders. To obtain more accurate results, large-scale studies with a large number of subjects are required. Such projects will allow for a deeper study of the mechanisms of the impact of metabolic disorders on brain activity, as well as to assess the degree of influence of each component of MS on the development of cognitive disorders. In addition, they will help develop effective strategies for the prevention and treatment of cognitive impairment in MS patients.

Key words: metabolic syndrome, cognitive impairment, arterial hypertension, insulin resistance, diabetes mellitus

О.А. Осипова¹, Е.В. Гостева^{1,2}, С.Ю. Попов³, П.Г. Осипов^{1,4}, М.А. Купцов⁵,
Н.И. Ключников⁶, Ю.А. Мезенцев¹

ИНФЛАМЕЙДЖИНГ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С САРКОПЕНИЧЕСКИМ ОЖИРЕНИЕМ

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: osipova@bsuedu.ru; ² Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; ³ ООО Медицинский центр «Альдомед», 397500, Воронежская обл., Бутурлиновка, ул. К. Маркса, 55; ⁴ Городская больница № 2, 308036, Белгород, ул. Губкина, 46; ⁵ Воронежская городская больница скорой медицинской помощи № 1, 394065, Воронеж, пр. Патриотов, 23; ⁶ Воронежская городская больница скорой медицинской помощи № 8, 394090, Воронеж, ул. Ростовская, 90

Цель исследования — изучение взаимосвязи С-РБ, соотношения количества тромбоцитов и лимфоцитов (PLR) и наличия саркопенического ожирения (СО) у пациентов пожилого возраста. Из 380 пациентов СО выявлено у 46, что составило 12,1 %, из них 69,6 % женщин и 30,4 % мужчин. Группа сравнения — 52 пациента пожилого возраста без СО. Пациенты с СО статистически значимо чаще имели хронические неинфекционные заболевания, сниженную физическую активность, синдром падений, когнитивные нарушения в виде возрастной забывчивости, чаще курили и реже употребляли алкоголь. Установлено статистически значимое повышение значений индекса PLR и С-РБ, связанное со статусом СО. Определена высокая корреляция индекса PLR и С-РБ ($r=0,735$, $p<0,001$). С-РБ имел отрицательную связь с мышечной массой ($r=-0,487$, $p<0,001$), скоростью ходьбы ($r=-0,632$, $p<0,001$), силой сжатия кисти ($r=-0,792$, $p<0,001$) и общей работоспособностью ($r=-0,732$, $p<0,001$). Индекс PLR имел отрицательную связь с мышечной массой ($r=-0,611$, $p<0,001$), силой сжатия кисти ($r=-0,665$, $p<0,001$), скоростью ходьбы ($r=-0,723$, $p<0,001$) и общей работоспособностью ($r=-0,733$, $p<0,001$). Положительная связь установлена между процентом жировой массы (PBF), С-РБ ($r=0,708$, $p<0,001$) и индексом PLR ($r=0,861$, $p<0,001$). ROC-анализ позволил установить индекс PLR в качестве предиктора СО (AUC=0,862; 95 % ДИ 0,785–0,939, $p<0,001$) с пороговым значением PLR=217, чувствительность модели составила 86,4 %, специфичность — 88,5 %, диагностическая эффективность — 87,5 %. Таким образом, индекс PLR можно использовать как доступный маркер для выявления пациентов с высоким риском СО. Оценка С-РБ в комбинации с PLR повышает диагностическую возможность прогнозирования высокого риска СО у пациентов пожилого возраста.

Ключевые слова: пожилой возраст, инфламейджинг, саркопеническое ожирение

Саркопеническое ожирение (СО) — это клинико-метаболический синдром, характеризующийся сочетанием прогрессирующей потери мышечной массы и избыточного накопления жировой ткани.

Клиническая значимость проблемы СО определяется, с одной стороны, демографической ситуацией последних десятилетий, которая характеризуется увеличением лиц старших возрастных групп, а с другой — прогрессирующим повышением числа лиц с ожирением [2, 6]. Распространенность СО у пожилых пациентов составляет 4–12 %, что способствует риску развития у них осложнений, связанных как с саркопенией, так и с ожирением [2].

Саркопения — гериатрический синдром, характеризующийся прогрессирующей потерей массы и силы скелетных мышц [3]. Это способствует снижению физической активности, функциональности и, как следствие, увеличению жировой массы, в то время как при ожирении происходит повышение продукции провоспалительных цитокинов, что усугубляет саркопению [1, 10].

В настоящее время активно изучается роль инфламейджинга в патогенезе возраст-ассоциированных заболеваний, включая СО, в том числе в процессах, связывающих мышечную атрофию и ожирение [22]. Так, в недавно опубликованном обзоре О.М. Драпкиной и соавт. указано на роль провоспалительных цитокинов в механизме развития и прогрессирования СО [5]. В исследовании J.A. Batsis и соавт. установлены сложные взаимодействия саркопении и иммунной системы, при этом фактором, способствующим возникновению саркопении, признаны именно воспалительные механизмы, влияющие на основные биологические процессы, которые способствуют отложению жира и потере мышечной массы и силы [12].

В последнее время особое внимание привлекают к себе маркеры системного воспаления, которые можно определить с помощью обычного анализа крови. Так, индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (NLR) был признан надёжным

показателем системного воспаления, имеющим прогностическую ценность при различных хронических заболеваниях, и отнесен к предикторам саркопении [15, 17]. В то же время, взаимосвязь соотношения тромбоцитов и лимфоцитов (PLR) и СО в пожилом возрасте остаётся неизвестной. Тромбоциты и лимфоциты играют ключевую роль в воспалительном процессе, индекс PLR считают важным показателем системного воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете [18, 20]. Установлено, что воспалительные цитокины вызывают атрофию мышц и, в конечном итоге, изменяют катаболизм белка, а также подавляют синтез мышечной ткани. Высокий уровень маркеров воспаления в сыворотке крови отрицательно влияет на мышечную силу и массу и играет роль в развитии саркопении [11, 24]. Однако не изучена взаимосвязь индекса PLR и СО у пациентов пожилого возраста.

Цель исследования — изучение взаимосвязи С-РБ, индекса PLR и наличия СО у пациентов пожилого возраста.

Материалы и методы

Исследование было проведено в два этапа: на первом дана клиническая характеристика пациентов пожилого возраста и изучена распространенность коморбидной патологии в зависимости от наличия СО; на втором этапе была изучена взаимосвязь инфлаемиджинга (по индексу PLR и С-РБ) и СО у данных пациентов. В исследовании приняли участие 380 пациентов пожилого возраста, проходивших обследование в отделении реабилитации Воронежской городской больницы скорой медицинской помощи № 1, Воронежской городской больницы скорой медицинской помощи № 8 и МЦ «Альдомед» (Воронеж) в период с сентября 2024 г. по февраль 2025 г. Из них СО выявлено у 46 (12,1%) человек, из них 32 (69,6%) женщины, 14 (30,4%) мужчин. Группу сравнения составили 52 пациента пожилого возраста без СО.

Критерии включения: возраст пациентов 60–74 года; наличие хронических неинфекционных заболеваний вне обострения; отсутствие выраженных когнитивных нарушений; подписанное добровольное информированное согласие. Критерии исключения: сахарный диабет; заболевания печени в стадии декомпенсации; ХБП выше С3 стадии; тяжелые когнитивные нарушения; острое инфекционное заболевание в течение 3 мес до исследования; любое состояние, требующее неотложной помощи.

Все участники обследованы по протоколу EWGSOP2 [13]. Опросник SARC-F был использован для скрининга саркопении, диагности-

чески значимым результатом считали 4 балла и более [16]. Антропометрические измерения и оценку состава тела проводили после 12-часового ночного голодания. С помощью динамометра определяли силу сжатия кисти, нормой считали для мужчин >27 кг, для женщин >16 кг. Биоэлектрический импедансный анализ проводили на анализаторе «ACCUNIO BC300» («Selvas Healthcare», Корея), саркопению определяли при снижении мышечной массы <7 кг/м² у мужчин или 6 кг/м² у женщин [13]. ИМТ рассчитывали как масса тела (кг):рост (м²). Скорость ходьбы оценивали по времени прохождения 6 м (при обычной скорости), низкой считали скорость ≤0,8 м/с. Кроме того, учитывали тест пятикратного вставания со стула: снижение мышечной выносливости определяли при выполнении задания более чем за 15 с. В соответствии с ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) — Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма и EASO (European Association for the Study of Obesity) — Европейской ассоциации по изучению ожирения, процентное содержание жира в организме (PBF), превышающее 25% у мужчин или 35% у женщин, считали показателем ожирения [14]. Индекс PLR оценивали на основе общего анализа крови, уровень С-РБ определяли в сыворотке крови на экспресс-анализаторе «Униплан» («Пикон», Россия).

Для статистического анализа использовали программу StatTech 4.8.0 («Статтех», Россия). Количественные данные описывали как медиану (Me), нижний и верхний квартили (IQR). Категориальные показатели описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения двух групп по количественному показателю использовали U-критерий Манна–Уитни, процентных долей — по критерию χ^2 Пирсона, направление и тесноту корреляции — по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Для оценки дискриминационной способности количественного признака при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая и демографическая характеристики включенных в исследование пациентов пожилого возраста представлены в *табл. 1*.

Таким образом, пациенты при наличии СО статистически значимо чаще имели хронические неинфекционные заболевания, сниженную физическую активность, синдром падений, когнитивные

Таблица 1

Демографическая и клиническая характеристики пациентов в зависимости от саркопенического ожирения

Показатель	Группа с саркопеническим ожирением, n=46	Группа без саркопенического ожирения, n=52	p
Возраст, лет	70,4 [67,8; 72,7]	69,8 [66,3; 72,6]	0,224
Мужчины/женщины, абс. число (%)	14 (30,4)/32 (69,6)	24 (46,2)/28 (53,8)	0,111
ИМТ, кг/м ² Ме [IQR]	37,85 [36,90; 38,98]	24,52 [23,80; 36,35]	<0,001
Окружность талии/окружность бедер, Ме [IQR]	1 [0,97; 1,06]	0,82 [0,79; 0,89]	<0,001
Болезни системы кровообращения, абс. число (%)	0/46 (100)	42 (80,8)	<0,001
Патология ЖКТ, абс. число (%)	20 (43,5)	11 (21,2)	0,018*
Болезни органов дыхания, абс. число (%)	24 (52,2)	13 (25)	<0,001
Патология опорно-двигательного аппарата, абс. число (%)	26 (56,5)	15 (28,8)	0,006**
Гиподинамия, абс. число (%)	33 (71,7)	25(48,1)	0,017*
Синдром падений, абс. число (%)	12 (26,1)	7 (13,5)	0,010*
Когнитивные нарушения, абс. число (%)	35 (76,1)	16 (30,8)	<0,001
Текущие курильщики, абс. число (%)	22 (47,8)	12 (23,1)	0,010*
Текущее потребление алкоголя, абс. число (%)	22 (47,8)	36 (69,2)	0,031*

* p<0,05; ** p<0,01 — между группами.

Таблица 2

Показатели саркопении у пациентов пожилого возраста, Ме [IQR]

Показатель	Группа с саркопеническим ожирением, n=46	Группа без саркопенического ожирения, n=52	p
SARC-F, баллы	5,67 [4,80–6,03]	2,21 [2,13–2,29]	<0,001
Мышечная масса, кг/м ²			
мужчины	6,49 [6,12; 6,67]	7,27 [7,10; 7,62]	
женщины	5,50 [5,40; 5,75]	6,46 [6,05; 6,69]	
Сила сжатия правой кисти, кг			
мужчины	24 [22; 25]	28 [26; 29]	
женщины	15 [14; 15,25]	17,50 [17; 18]	
Скорость ходьбы, м/с	0,77 [0,68; 0,90]	0,95 [0,90; 1]	
Мышечная выносливость, с	15 [12; 17]	10 [8; 13]	
PBF, %	34,50 [29; 39]	24 [22; 31]	
ФУ, °	4,70 [4,40; 5,40]	6,64 [5,30; 6,98]	

Примечание. SARC-F — шкала ФУ — фазовый угол биоимпеданса; PBF — процент жировой массы; NLR — соотношение нейтрофилов и лимфоцитов; PLR — соотношение тромбоцитов и лимфоцитов.

нарушения в виде возрастной забывчивости, чаще курили и реже употребляли алкоголь.

Результаты изучения признаков саркопении у включенных в исследование пациентов представлены в табл. 2.

На рис. 1 даны значения С-РБ и индекса PLR у пациентов в зависимости от наличия СО.

При анализе результатов исследования установлено статистически значимое повышение значений индекса PLR, связанное со статусом СО, — 260 [249; 276,50] при наличии СО против

159,50 [137; 168] у пациентов без СО ($p<0,001$), и значений С-РБ — 5,10 [4,57; 5,60] мг/л при наличии СО и 2 [2; 2,85] мг/л при его отсутствии ($p<0,001$).

Проведен корреляционный анализ и определена теснота корреляции по шкале Чеддока между индексами инфламейджинга и показателями СО у пациентов пожилого возраста. Установлено, что индекс PLR ($\rho=0,735$, $p<0,001$) имел высокую корреляцию с С-РБ. Последний имел умеренную отрицательную связь с мышечной массой

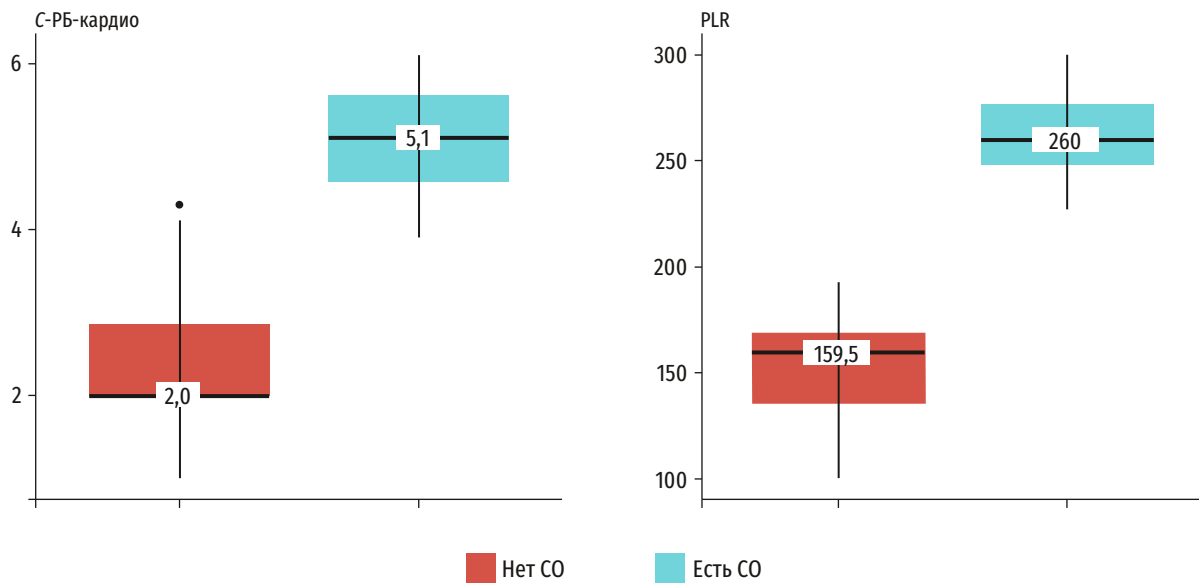


Рис. 1. Показатели инфламейджинга у пациентов пожилого возраста в зависимости от наличия саркопенического ожирения (СО)

($\rho = -0,487$, $\rho < 0,001$), заметную — со скоростью ходьбы ($\rho = -0,632$, $\rho < 0,001$) и высокую — с силой сжатия кисти ($\rho = -0,792$, $\rho < 0,001$). Индекс PLR имел заметную ($\rho = -0,611$, $\rho < 0,001$) отрицательную связь с мышечной массой, силой сжатия кисти ($\rho = -0,665$, $\rho < 0,001$) и высокую — со скоростью ходьбы ($\rho = -0,723$, $\rho < 0,001$). Высокая положительная связь установлена между значением PBF и C-РБ ($\rho = 0,708$, $\rho < 0,001$) и PLR ($\rho = 0,861$, $\rho < 0,001$). Установлено статистически значимое снижение общей работоспособности по показателю фазового угла (ФУ) биоимпеданса у пациентов с СО по сравнению с пациентами без него. Высокая отрицательная связь установлена между ФУ—C-РБ ($\rho = -0,732$, $\rho < 0,001$) и ФУ—PLR ($\rho = -0,733$, $\rho < 0,001$).

Были построены графики регрессионной функции, характеризующей связь индекса PLR и показателей СО (PBF и мышечной массы). На рис. 2, а представлена зависимость индекса PLR от PBF, которая описана уравнением линейной регрессии $Y_{\text{PLR}} = 9,549 \cdot X_{\text{PBF}} - 101,125$: при увеличении PBF на 1% прогнозируется рост значения PLR на 9,549. Данная модель объясняет 73,2% дисперсии PLR. Зависимость индекса PLR от мышечной массы (см. рис. 2, б) описана уравнением $Y_{\text{PLR}} = -54,275 \cdot X_{\text{мыш. масса}} + 541,106$: при увеличении мышечной массы на 1 кг/м² ожидали уменьшение значения PLR на 54,275. Модель объясняла 41,5% наблюдаемой дисперсии значения PLR. C-РБ также имел высокую ассоциацию с СО (по шкале Чеддока — $\rho = 0,867$, $\rho < 0,001$).

Более высокий уровень PLR связан с повышенным риском СО у пожилых людей. Таким образом,

индекс PLR как недорогой и легко измеряемый параметр можно рассматривать как воспалительный биомаркер СО.

При оценке дискриминационной способности наличия СО от индекса PLR с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 3, а, б). Индекс PLR (при пороговом значении 217) является статистически значимым предиктором СО (AUC=0,862; 95% ДИ 0,785–0,939, $\rho < 0,001$). Чувствительность модели — 86,4%, специфичность — 88,5%, диагностическая эффективность — 87,5%.

Современные исследования показывают, что пациенты с СО имеют высокий уровень коморбидности, особенно с сердечно-сосудистой патологией, у них имеет место многократное увеличение риска артериальной гипертензии, дислипидемии, ИБС и ХСН [4, 8]. В нашей работе было установлено, что пациенты с СО статистически значимо чаще имели нарушения со стороны сердечно-сосудистой ($\rho < 0,001$), дыхательной ($\rho < 0,001$), пищеварительной ($\rho = 0,018$) систем, патологию опорно-двигательного аппарата ($\rho = 0,006$). Выявлено, что они имели меньшую мышечную массу ($\rho < 0,001$), силу сжатия правой кисти ($\rho < 0,001$), низкую физическую активность (по скорости ходьбы, $\rho < 0,001$) и мышечную выносливость (по пятикратному вставанию со стула $\rho < 0,001$), снижение общей работоспособности (по показателю ФУ, $\rho < 0,001$) по сравнению с пациентами без СО.

В исследовании был установлен высокий уровень ассоциации C-РБ с СО ($\rho < 0,001$). Современные исследования определили, что с уровнем воспаления напрямую коррелирует повышенное

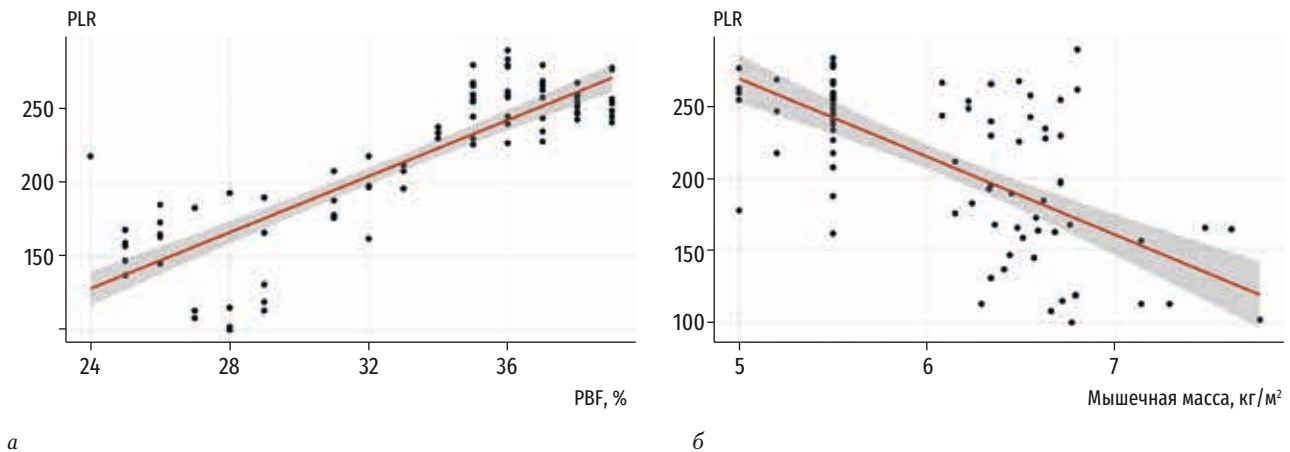


Рис. 2. Графики регрессионной функции, характеризующей зависимость *PLR* от *PBF* (а) и *PLR* от мышечной массы (б)

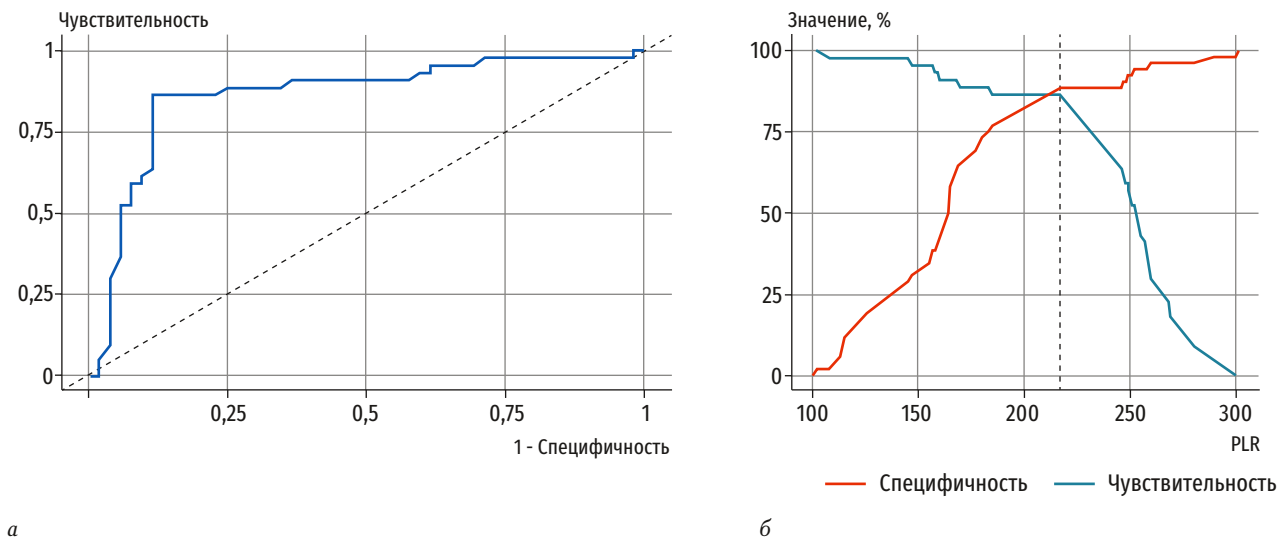


Рис. 3. ROC-кривая индекса *PLR* для прогнозирования саркопенического ожирения у пациентов пожилого возраста (а), чувствительность и специфичность модели (б)

содержание в сыворотке крови *C-РБ*, который синтезируется в печени в ответ на действие провоспалительных цитокинов [9, 26]. В исследовании С.Н. Park и соавт., в котором приняли участие 237 838 пациентов, показано увеличение уровня высокочувствительного *C-РБ* у больных с *СО* [23].

Индекс *PLR* является современным биомаркером для оценки инфламейджинга, отражающим соотношение между протромботическими и иммунными процессами в организме, и превосходит по своему прогностическому значению показатель количества тромбоцитов или лимфоцитов. Индекс *PLR* более стабилен, на него минимально влияют некоторые физиологические и патологические состояния (избыточное потребление жидкости, обезвоживание и др.) [19].

Накопленные данные свидетельствуют, что тромбоциты не только взаимодействуют с эндо-

телиальными клетками и лейкоцитами, но и выделяют провоспалительные цитокины, способствующие фиброзу и атрофии мышц, которые являются основными мишенями саркопении [7]. В исследовании С. Вапо и соавт. (2017) была показана взаимосвязь снижения количества лимфоцитов (как маркера иммунного старения) с саркопенией [11].

При анализе результатов исследования установлено статистически значимое повышение значений *PLR*, связанное со статусом *СО* ($p < 0,001$). В исследовании Y.Z. Nie и соавт. более высокие значения *PLR* были тесно связаны с *СО* и его отдельными компонентами [21]. Несмотря на разные критерии постановки диагноза саркопении у азиатской расы, нами были получены схожие результаты на российской популяции. В работе W. Zhao и соавт. более высокий уровень *PLR* был связан с повышенной распространенностью саркопении. У участников с самыми высокими показате-

телями PLR вероятность развития саркопении была выше, чем у участников с самыми низкими показателями [ОШ (95% ДИ):1,455 (1,177; 1,799)] [28], однако данное исследование не предполагало оценку индекса PLR у пациентов с СО.

Нами установлено, что значение PLR коррелировало с количеством жировой ткани и имело заметную отрицательную связь с мышечной массой, силой сжатия кисти ($\rho < 0,001$) и высокую — со скоростью ходьбы ($\rho = -0,723$, $\rho < 0,001$). В рамках исследования «Здоровье, старение и состав тела» на выборке из 2177 пожилых пациентов L.A. Schaар и соавт. показали, что наличие центрального ожирения отрицательно коррелирует с силой мышц, и более высокий уровень маркеров воспаления был заметно связан с более значительным снижением мышечной массы бедра за 5 лет [25].

В исследовании J. Zhang и соавт. изучали взаимосвязь показателей, связанных с воспалением, мышечной массы и силы. Множественный логистический регрессионный анализ показал, что соотношение тромбоцитов и лимфоцитов было значительно отрицательно связано с мышечной массой ($r = -0,71$). Однако в данной работе не была отдельно выделена когорта пациентов пожилого возраста [27]. В нашем исследовании индекс PLR имел заметную ($\rho = -0,611$, $\rho < 0,001$) отрицательную связь с мышечной массой у пациентов пожилого возраста. Диагностическая эффективность индекса PLR в прогнозировании СО была изучена нами с помощью ROC-анализа. Установлено, что увеличение мышечной массы на $1 \text{ кг}/\text{м}^2$ напрямую коррелирует с уменьшением значения PLR на 54,275, определен прогностический уровень индекса PLR — 217 (AUC=0,862; 95% ДИ 0,785–0,939, $\rho < 0,001$). Диагностическая эффективность полученной нами модели — 87,5%.

Заключение

В настоящем исследовании установлено, что у пациентов с саркопеническим ожирением значимо повышено значение PLR, что может быть связано с более высоким уровнем инфламэйджинга в этой группе. Выявлена положительная корреляция индекса PLR и саркопенического ожирения, PLR и С-РБ с количеством жировой ткани, PLR с С-РБ, и отрицательная — индекса PLR и мышечной массы, силы сжатия кисти и скорости ходьбы. Установлено статистически значимое снижение общей работоспособности по показателю фазового угла биоимпеданса у пациентов с саркопеническим ожирением. Таким образом, тромбо-

цитарно-лимфоцитарный индекс отражает связь инфламэйджинга и саркопенического ожирения. Уровень PLR > 217 можно использовать как доступный маркер для выявления пациентов с высоким риском саркопенического ожирения в связи с отсутствием общепринятых значений PLR для пациентов пожилого возраста с данной патологией. Оценка С-РБ в комбинации с индексом PLR повышает диагностическую возможность прогнозирования высокого риска саркопенического ожирения у пациентов пожилого возраста.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Айрапетов К.В., Голованова Е.Д., Титарева Л.В. Влияние саркопении на гемодинамику у пациентов с сердечно-сосудистой патологией при патологическом старении // Науч. результаты биомед. исследований. 2023. Т. 9, № 3. С. 393–401. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-9>
2. Бернс С.А., Шептулина А.Ф., Мамутова Э.М. и др. Саркопеническое ожирение: эпидемиология, патогенез и особенности диагностики // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2023. Т. 22, № 6. С. 3576. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3576>
3. Голоунина О.О., Фадеев В.В., Белая Ж.Е. Современные рекомендации по диагностике саркопении // Клини. мед. 2023. Т. 101, № 4–5. С. 198–207. <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-198-207>
4. Григорьева И.И., Раскина Т.А., Летаева М.В. и др. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики // Фундаментальная и клин. мед. 2019. Т. 4, № 4. С. 105–116. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116>
5. Драпкина О.М., Будневский А.В., Овсянников Е.С. и др. Саркопеническое ожирение: закономерности и парадоксы // Проф. мед. 2021. Т. 24, № 1. С. 73–78. <https://doi.org/10.17116/profmed20212401173>
6. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В. Саркопеническое ожирение — актуальная проблема современной гериатрии // Рос. журн. гериат. мед. 2022. Т. 4, № 12. С. 228–235. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2022-228-235>
7. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е. и др. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций // Мед. иммунол. 2019. Т. 21, № 1. С. 9–20. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-9-20>
8. Туровнина Е.Ф., Логинова Н.В., Перетягина Н.Р. и др. Оценка клинических проявлений саркопении у лиц пожилого возраста в Тюменской области // Проф. мед. 2024. Т. 27, № 5. С. 69–74. <https://doi.org/10.17116/profmed20242705169>
9. Чернов А.В., Сафуанова Г.Ш., Потапов В.Н. и др. Геронтологические особенности влияния новой коронавирусной инфекции на показатели интерлейкинового профиля, воспаления и эндогенной интоксикации у пациентов зрелого и пожилого возраста с ишемической болезнью сердца // Науч. результаты биомед. исследований. 2024. Т. 10, № 3. С. 475–489. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-3-1-0>
10. Штонда М.В., Пристром М.С., Семенов И.И. и др. Саркопения, метаболический синдром и саркопеническое ожирение у пожилых: взгляд терапевта // Мед. новости. 2022. Т. 9, № 336. С. 4–13.
11. Bano G., Trevisan C., Carraro S. et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017. Vol. 96. P. 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.006>
12. Batsis J.A., Villareal D.T. Sarcopenic obesity in older adults: Aetiology, epidemiology and treatment strategies // *Nat. Rev. Endocr.* 2018. Vol. 14. P. 513–537. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0062-9>

13. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // *Age Ageing*. 2019. Vol. 48, № 1. P. 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
14. Donini L.M., Busetto L., Bischoff S.C. et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement // *Obesity Facts*. 2022. Vol. 15, № 3. P. 321–335. <https://doi.org/10.1159/000521241>
15. Guo B., Liu X., Si Q. et al. Associations of CBC-Derived inflammatory indicators with sarcopenia and mortality in adults: Evidence from Nhanes 1999–2006 // *BMC Geriatr*. 2024. Vol. 24, № 1. P. 432. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05012-2>
16. Ida S., Kaneko R., Murata K. SARC-F for screening of sarcopenia among older adults: A meta-analysis of screening test accuracy // *J. Amer. Med. Dir. Ass.* 2018. Vol. 19. P. 685–689. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.04.001>
17. Jimenez-Gutierrez G.E., Martinez-Gomez L.E., Martinez-Armenta C. et al. Molecular mechanisms of inflammation in sarcopenia: Diagnostic and therapeutic update // *Cells*. 2022. Vol. 11, № 15. P. 2359. <https://doi.org/10.3390/cells11152359>
18. Li W., Liu Q., Tang Y. Platelet to lymphocyte ratio in the prediction of adverse outcomes after acute coronary syndrome: A meta-analysis // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 40426. <https://doi.org/10.1038/srep40426>
19. Liaw F.Y., Huang C.F., Chen W.L. et al. Higher platelet-to-lymphocyte ratio increased the risk of sarcopenia in the community-dwelling older adults // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 16609. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16924-y>
20. Mertoglu C., Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus // *Diabet. Metab. Syndrome*. 2017. Vol. 11, № 1. P. 127–131. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.021>
21. Nie Y.Z., Yan Z.Q., Yin H. et al. Osteosarcopenic obesity and its components-osteoporosis, sarcopenia, and obesity-are associated with blood cell count-derived inflammation indices in older Chinese people // *BMC Geriatr*. 2022. Vol. 22, № 1. P. 532. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03225-x>
22. Osipova O.A., Gosteva E.V., Shepel R.N. et al. Study of the role of oxidative stress, antioxidant protection and immune inflammation markers in the pathogenesis of chronic heart failure by the middle range ejection fraction in elderly patients depending on gender // *J. Crit. Rev.* 2020. Vol. 7, № 15. P. 14–21. <https://doi.org/10.31838/jcr.07.15.03>
23. Park C.H., Do J.G., Lee Y.T. et al. Sarcopenic obesity associated with high-sensitivity C-reactive protein in age and sex comparison: A two-center study in South Korea // *Brit. med. J. Open*. 2018. Vol. 8. P. e021232. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021232>
24. Schaap L.A., Pluijm S.M., Deeg D.J. et al. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength // *Amer. J. Med.* 2006. Vol. 119, № 6. P. 526.e9–526.e5. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.10.049>
25. Schaap L.A., Pluijm S.M., Deeg D.J. et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: Associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength // *J. Geront. Ser. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2009. Vol. 64, № 11. P. 1183–1189. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp097>
26. Yuenyongchaiwat K., Akekawatchai C. Systemic Inflammation in Sarcopenia alter functional capacity in Thai community-dwelling older people: A preliminary observational Study // *Curr. Aging Sci.* 2022. Vol. 15, №3. P. 274–281. <https://doi.org/10.2174/1874609815666220513141300>
27. Zhang J., Wang Y., Liu H. et al. The association between eight complete blood count-derived inflammatory markers and muscle health // *Front. Nutr.* 2025. Vol. 12. P. 1498757. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1498757>
28. Zhao W., Zhang Y., Hou L. et al. The association between systemic inflammatory markers and sarcopenia: Results from the West China Health and Aging Trend Study (WCHAT) // *Arch. Geront. Geriatr.* 2021. Vol. 92. P. 104262. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104262>

Поступила в редакцию 26.04.2025

После доработки 26.04.2025

Принята к публикации 22.05.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 4. P. 503–509

O.A. Osipova¹, E.V. Gosteva^{1,2}, S.Yu. Popov³, P.G. Osipov^{1,4}, M.A. Kuptsov⁵,
N.I. Klyushnikov⁶, Yu.A. Mezentsev¹

INFLAMMAGING IN ELDERLY PATIENTS WITH SARCOPEIC OBESITY

¹ Belgorod National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod 308015, e-mail: osipova@bsuedu.ru; ² N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, 10 Studentskaya str., Voronezh 394036; ³ Medical Center «Aldomed», 55 K. Marx str., Buturlinovka 397500, Voronezh region; ⁴ Belgorod City Hospital № 2, 46 Gubkin str., Belgorod 308036; ⁵ Municipal Clinical Emergency Hospital № 1, 23 Patriotov Ave., Voronezh, 394065; ⁶ Municipal Clinical Emergency Hospital № 8, 90 Rostovskaya str., Voronezh 394090

The aim of the study was to investigate the relationship between C-reactive protein (C-RP), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and the presence of sarcopenic obesity (SO) among elderly patients. Out of 380 elderly participants, 46 had SO, accounting for 12,1% of those examined. Of these, 69,6% were female and 30,4% were male. The comparison group included 52 elderly individuals without SO. Patients with SO were more likely to experience chronic non-communicable diseases, reduced physical activity, falls, cognitive impairments such as age-related memory loss, smoke more frequently, and drink alcohol less frequently. A significant increase in PLR and CRP values was associated with the SO status. A strong correlation between PLR and CRP indices was found ($p=0,735$, $p<0,001$). CRP had a negative association with muscle mass, walking speed, hand compression strength, and overall performance. The PLR index also had a negative correlation with these variables. A positive relationship was found between pbf and both CRP and PLR. ROC analysis allowed us to identify the PLR index as a predictor of SO with an AUC of 0,862 and a threshold value of 217. The sensitivity of the model was 86,4% and the specificity was 88,5%. The diagnostic effectiveness was 87,5%. Therefore, the PLR index can serve as an accessible marker for identifying elderly patients at high risk of SO when combined with CRP assessment.

Key words: old age, inflammaging, sarcopenic obesity

Н.А. Первышин

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ КОМОРБИДНЫХ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Самарский государственный медицинский университет, Самара, ул. Чапаевская, 89,
e-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Цель исследования — разработка и клиническая апробация комплексной автоматизированной системы персонализации терапевтической тактики ведения коморбидных пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Дизайн исследования — лонгитюдное, неинтервенционное; тип — регистровое; продолжительность — 6,5 лет. В генеральную выборку были включены пациенты всех возрастных групп ($n=1261$) с нарушениями углеводного обмена, зарегистрированные в специализированном локальном регистре разработанного программного обеспечения Автоматизированное Рабочее Место Эндокринолога для амбулаторного приема пациентов с СД (АРМЭ СД). Из выборки выделена группа пожилых пациентов с СД2, имеющих коморбидную патологию ($n=462$), для разработки модулей Системы Поддержки Принятия Врачебных Решений (СППВР) на основе анализа клинико-метаболических показателей. В процессе исследования разработаны следующие элементы системы персонализации: формализованный протокол амбулаторной консультации пациента с СД; АРМЭ СД — программа ЭВМ, позволяющая собирать и хранить первичную медицинскую информацию о пациенте в цифровом формате в условиях амбулаторного приема; база данных (локальный регистр), обеспечивающая систематизацию и накопление медицинской информации в виде Структурированного Электронного Медицинского Документа (СЭМД); комплексная СППВР, позволяющая персонализировать терапевтическую тактику ведения коморбидных пожилых пациентов с СД2 на основании заложенных алгоритмов. Рассмотрены различные способы прикладного использования модулей СППВР в повседневной амбулаторной практике в ходе клинической апробации.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, персонализация терапевтической тактики, коморбидные заболевания, пожилой возраст, амбулаторное ведение сахарного диабета

Коморбидный пожилой пациент с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) — это непростой для практикующего врача пациент, который находится в фокусе внимания трех дисциплин — геронтологии, эндокринологии и кардиологии, поскольку

до 25,1% таких больных всех возрастных групп имеют сердечно-сосудистые осложнения. Если принять во внимание другие эквиваленты высокого кардиоваскулярного риска, ХСН, ХБП и ампутации, то, по данным Федерального регистра сахарного диабета (СД) на 1.01.2023 г., численность пациентов с СД2 и сопутствующими атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями составляет 1,91 млн [4]. Острую социально-медицинскую значимость проблемы можно подтвердить «сухими» цифрами. По актуальным эпидемиологическим данным [21], на декабрь 2024 г. в РФ до 5,3 млн человек (3,4% населения) страдают СД, из них 4,9 млн (92,3% от общего числа пациентов с СД) зарегистрированы с подтвержденным диагнозом СД2. Доля лиц пожилого возраста среди пациентов с СД2 достигает 81,9%, то есть (по самой оптимистичной оценке) более 4 млн россиян возраста 60+ (6,12% возрастной группы) имеют данное заболевание. Если же учесть, что доля лиц с недиагностированными нарушениями углеводного обмена в когорте людей пожилого возраста может превышать 6% [3], то сопоставление данных позволяет оценить масштаб угрозы: с большой долей вероятности, до 12% и более популяции пожилых имеют проявления дисгликемии и подвергаются очень высокому кардиоваскулярному риску.

При этом глобальная демографическая тенденция старения человеческой популяции еще более усугубляет социально-экономические последствия проблемы СД2 в пожилом возрасте. Согласно прогностической оценке Росстата [13], доля лиц пожилого возраста в общей популяции россиян неуклонно растет и к 2046 г. достигнет 26,9% (на 2018 г. данный показатель составлял 25,4% [20]).

Полиморбидный и мультидисциплинарный клинический статус пожилого пациента с СД2 обусловлен тесными взаимосвязями ведущих патоген-

нетических механизмов: инсулинорезистентность инициирует развитие метаболического синдрома со всеми вытекающими последствиями — АГ, ожирением и дислипидемией, что приводит к бурному прогрессированию атеросклероза [5, 22]. Имеются также многочисленные доказательства ее влияния на развитие старческой астении, в частности саркопении и саркопенического ожирения [2, 9].

Лечение подобного пациента требует от практикующего врача особого подхода к персонализации терапевтического ведения, учета и анализа большого количества клиничко-метаболических показателей, тщательного соблюдения соотношения пользы и потенциального риска от примененных методов вмешательства. Современная пациент-ориентированная концепция лечения СД2 в пожилом возрасте имеет свою специфику [6] и предусматривает приоритетное значение управления рисками сердечно-сосудистых и почечных осложнений и акцент на доминирующей клинической проблеме пациента [1]. При этом определение оптимальной интенсивности сахароснижающей терапии в пожилом возрасте требует особой аккуратности и точной оценки персональных терапевтических целей пациента, параметров гериатрического статуса и риска прогрессирования макрососудистых осложнений и сопутствующих заболеваний. Сбор, оценка, систематизация и анализ такого объема информации в условиях ограниченного времени амбулаторного приема представляет серьезные затруднения в практической работе врача. Эффективным способом решения проблемы может стать разработка и клиническое внедрение комплексной автоматизированной системы персонализации терапевтической тактики ведения коморбидных пожилых пациентов с СД2.

Широкое внедрение информационных технологий в медицинскую практику является одним из главных общемировых трендов повышения эффективности системы здравоохранения. Согласно Указу президента РФ [11], в качестве приоритетного направления развития отечественного здравоохранения выделено создание единого цифрового контура, что включает решение следующих задач: создание новых способов ведения документации и баз данных о пациентах, обеспечение доступа к этим данным; внедрение телемедицины и применение информационных систем для лечения пациентов; применение математических методов и методов искусственного интеллекта при обработке медицинских данных (автоматизация как операционных процессов, так и алгоритмов диагностики и протоколов лечения). Один из наиболее актуальных во-

просов полноценного внедрения методик цифрового здравоохранения в повседневную клиническую практику — разработка соответствующих инструментов: формализованных протоколов амбулаторных консультаций; программного обеспечения для их заполнения; баз данных для хранения первичной медицинской информации; комплексных систем поддержки принятия врачебных решений [12].

Цель работы — разработка и клиническая апробация комплексной автоматизированной системы персонализации терапевтической тактики ведения коморбидных пожилых пациентов с СД2.

Для достижения цели исследования выделены следующие задачи:

- 1) разработать формализованный протокол амбулаторной консультации пациента с СД, отвечающий требованиям к оформлению записи в «Медицинской карте пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» [10], а также актуальным Клиническим рекомендациям [7];
- 2) разработать Автоматизированное Рабочее Место Эндокринолога (АРМЭ) для амбулаторного приема пациентов с СД (АРМЭ СД), позволяющее собирать и хранить первичную медицинскую информацию о пациенте с СД в цифровом формате непосредственно в условиях амбулаторного приема без дополнительных затрат профессионального времени;
- 3) разработать структуру базы данных (БД), обеспечивающую систематизацию и накопление первичной медицинской информации в виде Структурированного Электронного Медицинского Документа (СЭМД);
- 4) разработать комплексную Систему Поддержки Принятия Врачебных Решений (СППВР), позволяющую персонализировать терапевтическую тактику ведения коморбидных пожилых пациентов с СД2 на основании заложенных алгоритмов.

Материалы и методы

Разработка и оптимизация программного обеспечения автоматизированной системы персонализации терапевтической тактики ведения коморбидных пожилых пациентов с СД2 выполнены в рамках межвузовского сотрудничества с кафедрой программных систем Самарского национального исследовательского университета им. академика С.П. Королева.

Дизайн исследования — лонгитюдное, выборочное, неинтервенционное; тип исследования —

регистровое. Генеральную выборку составили пациенты всех возрастных групп, имеющие зарегистрированные нарушения углеводного обмена и получившие медицинскую помощь в медицинских организациях Самары с применением программного обеспечения АРМЭ СД ($n=1261$). Исследование проведено на клинической базе Самарской городской поликлиники № 4 Кировского района, Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, лечебно-диагностического центра ООО «Наш доктор» (Самара).

Поскольку накопление данных в специализированном регистре БД АРМЭ осуществляется в режиме реального времени непосредственно во время амбулаторного приема, в выборке исследования зарегистрированы все пациенты с патологией углеводного обмена, записанные на прием врача-эндокринолога за период исследования. Для анализа эпидемиологических и клинико-метаболических показателей выполнен срез массива данных по состоянию на 29 сентября 2024 г., период накопления клинического материала — с мая 2018 г. по сентябрь 2024 г., продолжительность исследования — 6,5 лет. Этапы исследования представлены на рис. 1.

На предварительном этапе 0 был разработан Формализованный Протокол амбулаторной консультации пациента с СД (ФПрСД). Работу по повышению его информативности и наглядности вели на протяжении многих лет (2010–2017 гг.) в условиях рутинной поликлинической практики муниципальных медицинских организаций (Самарская городская поликлиника № 4 Кировского района), было заполнено свыше 3000 амбулаторных

дневников. Основные усилия исследователя были сосредоточены на формализации процесса сбора данных в амбулаторных условиях. Очевидно, что ограниченное время стандартного приема не позволяет полноценно описать все многообразие специфических проявлений СД и его осложнений, однако в протоколе в обязательном порядке должны быть отражены симптомы и синдромы, оказывающие существенное влияние на персонализацию терапевтических целей и тактики лечения.

Задачей 1-го этапа являлась непосредственная разработка программы, обеспечивающей комплексную персонализацию терапевтического ведения пожилого пациента с СД2 с применением цифровых методов. Структура заболеваний, зарегистрированных в локальном регистре АРМЭ, представлена в табл. 1.

Для разработки модулей СППВР из генеральной была выделена группа пожилых пациентов с СД2, имеющих коморбидную патологию ($n=462$). Критерии включения: пациенты 60–74,9 года с СД2, состоящие на учете с подтвержденным диагнозом СД, имеющие сопутствующие заболевания (артериальную гипертензию, ожирение, дислипидемию) и получившие медицинскую помощь в медицинских организациях клинической базы исследования. Критерии исключения: СД1, неклассифицированный СД, отсутствие добровольного информированного согласия на оказание первичной медицинской помощи. Клиническая характеристика генеральной выборки участников исследования представлена в табл. 2.

Рекомендации по регламенту диспансерного наблюдения участников исследования полностью со-

	Название	2010–2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Этап 0	Разработка и клиническая апробация матрицы формализованного протокола амбулаторной консультации пациента с СД	$n \geq 3000$							
Этап 1	Разработка и клиническая апробация комплексной автоматизированной системы персонализации терапевтической тактики ведения коморбидных пожилых пациентов с СД 2-го типа		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>А $n=1261$</p> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> <p>Б $n=830$</p> </div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> <p>В $n=484$</p> </div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 2px;"> <p>Г $n=462$</p> </div> </div>						

Пациенты с нарушениями углеводного обмена всех возрастных групп
Пациенты с СД2 всех возрастных групп
Пациенты с СД2 60–74,9 года
Коморбидные пациенты с СД2 60–74,9 года

Рис. 1. Схема исследования

Нозологическая структура нарушений углеводного обмена, зарегистрированных в локальном регистре автоматизированного рабочего места эндокринолога (АРМЭ), абс. число

Нозологическая форма	Группа	Консультации	Пациенты
Нарушения углеводного обмена, из них	А	1908	1261
с сахарным диабетом 2-го типа всех возрастных групп (E11)	Б	1408	830
пожилые с сахарным диабетом 2-го типа	В	837	484
коморбидные пожилые с сахарным диабетом 2-го типа	Г	802	462
с сахарным диабетом 1-го типа (E10)	–	80	47
с гестационным сахарным диабетом (O24.4; 24.9)	–	18	12
с нарушением толерантности к углеводам (R73.0)	–	294	230

ответствовали актуальным на момент консультации нормативным документам [7, 19] и заложенным в программу алгоритмам. Для статистического анализа и математического моделирования использовали специализированное программное обеспечение SPSS 26.0 («IBM Corporation, Armonk», США).

Таблица 2

Клиническая характеристика группы коморбидных пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, n=462

Мужчины/женщины, абс. число (%)	144/318 (31,2/68,8)
Средний возраст, лет (M±SD)	66,54±4,13
Стаж сахарного диабета, лет (M±SD)	10,10±8,76
Стаж артериальной гипертензии, лет (M±SD)	15,67±11,09
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	32,19±5,96
HbA _{1c} , % (M±SD)	8,35±2,02
Креатинин, мкмоль/л (M±SD)	92,85±30,95
СКФ СКД–EPI, мл/мин на 1,73 м ² (M±SD)	65,49±17,84

Результаты и обсуждение

Формализованный протокол. В основу матрицы ФПРСД заложены традиционные разделы истории болезни, выделены следующие блоки: жалобы, анамнез, объективный статус, диагноз, рекомендации (рис. 2).

В блоке *Жалобы* кратко перечислены субъективные признаки декомпенсации углеводного обмена и наиболее вероятных осложнений СД, ретинопатии и полинейропатии нижних конечностей, а также предусмотрены отдельные поля для внесения данных дневника самоконтроля гликемии и описания жалоб, не перечисленных в протоколе. В отдельном столбце слева выделен блок основных физикальных и лабораторных показателей, позволяющих оперативно оценить витальные функции пациента и достижение терапевтических целей управления СД.

В разделе *Анамнез*, кроме года манифестации СД и лечения в дебюте заболевания, выделены объективные критерии, определяющие коморбидный статус пациента: наличие и год произошедших сердечно-сосудистых событий, манифестации артериальной гипертензии. Учитывая сложные и подробно структурированные требования к формулировке диагноза СД, данному блоку уделено особое внимание [7]. Макрососудистые осложнения и сопутствующие заболевания выделены отдельными позициями, поскольку именно эти факторы определяют персонализацию терапевтического контроля, интенсивности и тактики диспансерного мониторинга и лечения, а также прогноза пациента.

Завершает ФПРСД блок *Рекомендации по обследованию и диспансерному наблюдению*, в который включен перечень мероприятий диспансерного мониторинга с акцентом на объективные критерии биохимического контроля СД — гликемию, кетонурию, гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}), креатинин и фракции ЛПНП. Отдельной позицией выделен оптимальный персонализированный режим самоконтроля гликемии и заполнения дневника СД. Также приведен список лабораторно-инструментальных исследований и консультаций специалистов в соответствии со стандартом диспансерного наблюдения.

Клиническая апробация и внедрение ФПРСД выполнены в условиях муниципальной медицинской организации (Самарской городской поликлиники № 4 Кировского района). Оценка эффективности и качества оказания медицинской помощи с применением ФПРСД послужили темой отдельного кросс-секционного сравнительного клинического исследования (n=74), результаты которого опубликованы в рецензируемом научном журнале [16].

ГБУЗ СО Самарская городская поликлиника №4 Кировского района
Консультация врача-эндокринолога.

Дата _____ время _____
 t° _____ ЧД _____ в1' _____
 PS _____ в1' ЧСС _____ в1' _____
 АД _____ мм. Hg _____
 Гликемия _____ ммоль/л _____
 Ацетон в моче _____
 Масса _____ кг Рост _____ см
 ИМТ _____ кг/м² _____
 Hb A1c _____ % (от _____)

Жалобы: жажда до _____ л/сут./ учащенное (без)болезненное мочеиспускание _____ л/сут. (ночью)/ снижение (повышение) массы тела _____ кг за _____ мес./ слабость/ боли/ онемение/ жжение/ зябкость/ судороги в ногах/ снижение остроты зрения/ симптомы гипогликемии (ночью/ днем) повышение АД до _____ мм. Hg
 самоконтроль гликемии от _____ до _____ ммоль/л;

Анамнез: СД с _____ г., в дебюте ПССП/ инсулин (с _____ г);
 Терапия в наст.время _____

Артериальная гипертензия с _____ г./ нет, ОИМ в _____ г./ нет; ОНМК в _____ г./ нет.

Общее состояние удовлетворительное/ средней тяжести. Кожа чистая/ обычной окраски/ _____ . Дыхание везикулярное / _____, хрипов нет/ _____. Тоны сердца тихие/ _____, ритм правильный. Живот мягкий, (без)болезненный. Печень пальпируется на _____ см ниже реберной дуги.

Щитовидная железа _____ увеличена _____ ст. (класс-я ВОЗ); _____ болезненна, плотно-/ мягкоэласт. консист., стр-ра _____ однородная; узлы _____ пальпируются в прав./ лев. доле/ перешейке.

Ds: Сахарный диабет _____ тип (E10.____; E11.____), панкреатогенный (E13.____), гестационный. Кетоацидоз. Гипогликемические состояния.

Д.микроангиопатии: Д.ангио-/ретинопатия пре-/пролиферативная, ЛКС в _____ г.;

Д.нефропатия, ст. микроальбумин-/протеинурии. ХБП _____. СКФ _____.

Диабетическая ангио-/ полинейропатия ниж./ верх. конечностей (ст. начальная/ умеренная/ выраженная; сенсомоторная/ нейроишемическая). Д.нейроостеоартропатия. Синдром д.стопы.

Д.макроангиопатии: ИБС. СНС _____ФК. ПИКС (_____ г). Н _____. ИБМ. ОНМК (_____ г). Хр.облитерирующее заболевание ниж. конечностей (эндартериит, атеросклероз).

Целевой уровень HbA1c _____.

Сопутствующие Ds: Артериальная гипертензия (I15.2). Риск _____. Дислипидемия. МКБ. Хр.пиелонефрит, ст. ремиссии/ обострения.

Экзогенно-конституциональное ожирение _____ ст. (E66.0). НТГ (R73).

Рек-но: диета №9, обучение в школе «Диабет»,

- гликозилированный гемоглобин HbA1c (сейчас, 1 раз в 3 мес.);
- контроль гликемии, глюкозурии, ацетона в моче 1 раз в _____ нед.;
- самоконтроль гликемии в динамике, ведение дневника самоконтроля;
- ОАК, ОАМ, микроальбуминурия, ЭКГ, УЗДГ ниж.конечностей;
- билирубин, АлАТ, АсАТ, мочевины, креатинин, СКФ, общ. белок, холестерол, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды;
- консультация окулиста (глазное дно) _____ раз/год; «Д. стопа» _____ раз/год;
- консультация нефролога _____ раз/год; хирурга, невролога, кардиолога _____ раз/год;
- наблюдение ВОП; явка с результатами анализов (cito!)

Лечение	8°	13°	18°	22°	В сут.	В мес.
Углеводы	ХЕ	ХЕ	ХЕ	ХЕ	ХЕ	
Ins.	Ед	Ед	Ед	Ед	Ед	Ед
Ins.	Ед	Ед	Ед	Ед	Ед	Ед
ПССП	mg	mg	mg	mg	mg	таб.
ПССП	mg	mg	mg	mg	mg	таб.

Сопутствующее лечение _____

Выписано по программе ЛЛО: 1. _____ № _____ ;
 2. _____ № _____ ;

Плановая явка за льготными препаратами _____.

Врач-эндокринолог _____.

Рис. 2. Формализованный протокол амбулаторной консультации пациента с сахарным диабетом

Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога для амбулаторного приема пациентов с СД (АРМЭ СД). Главным условием корректной работы любой автоматизированной информационной системы является обеспечение процесса сбора точных, достоверных и актуальных первичных данных в цифровом формате. Решение этой задачи применительно к амбулаторной помощи пожилым пациентам с СД₂ стало одной из ключевых целей разработки ПО АРМЭ. Клинические испытания пилотной версии программы (RU 2018619024) были начаты в 2018 г. и с тех пор происходит регулярное поэтапное совершенствование системы (RU 2019666562, RU 2023665315). Приоритетными направлениями развития АРМЭ являются интеграция разработанных модулей СППВР и реализация клиент-серверной архитектуры, позволяющей врачу работать как с локальным регистром медицинской организации, так и синхронизировать данные с облачным глобальным хранилищем, размещенном на защищенном сервере.

Актуальная версия программного обеспечения АРМЭ представляет собой специализированный пакет программ для ЭВМ (информационное медицинское обеспечение), являющийся ключевым элементом автоматизированной системы персонализации терапевтического ведения коморбидных пожилых пациентов с СД₂. Функционал программы обеспечивает процесс сбора и сохранения первичных медицинских данных пациента в локальный регистр непосредственно во время амбулаторного приема. Медицинские данные пациента сохраняются не в виде текста, а в формате численных и номинальных значений, валидированных по шкалам и диапазонам в соответствующих ячейках БД. Систематизация медицинской информации происходит в соответствии с оригинальной матрицей ФПрСД, содержащей 108 переменных, включая уникальные идентификаторы пациента и консультации, значения параметров клинико-метаболического профиля, а также структурированные данные о примененных методах лечения. Предусмотрена возможность выведения сформированного системой дневника консультации на печать, что в полном объеме исключает непродуктивную бумажную работу амбулаторного врача. Одной из важных особенностей АРМЭ является интегрированный модуль СППВР защиты от некорректной формулировки диагноза, предусматривающий выявление логических несоответствий с клинико-лабораторными показателями и проверку введенных значе-

ний на соответствие диапазонам. Текст диагноза сохранен в БД в виде программного цифрового кода, пригодного к дальнейшей статистической обработке и анализу.

Клиническая апробация и внедрение АРМЭ выполнены в условиях муниципальной Самарской городской поликлиники № 4 Кировского района и лечебно-диагностического центра ООО «Наш доктор» (Самара). Для оценки эффективности программного обеспечения в условиях амбулаторного приема выполнено отдельное кросс-секционное контролируемое клиническое исследование ($n=167$), результаты которого опубликованы в рецензируемом научном журнале [18].

База данных АРМЭ СД. Накопление и систематизация первичной медицинской информации АРМЭ осуществляется с использованием второго компонента цифровой системы, специализированного локального регистра (RU 2024625501). Первичная медицинская информация по клинико-метаболическому статусу и медикаментозному лечению пожилого пациента с СД₂, собранная на амбулаторном приеме, обработана, структурирована и систематизирована в БД. Данные амбулаторной консультации сохранены в виде СЭМД, на основе которого в дальнейшем могут быть сформированы и выведены на печать любые учетные формы в текстовом формате Word, в том числе форма 025/у (дневник консультации врача для амбулаторной карты), форма 030/у (контрольная карта диспансерного наблюдения) и др. Структура информации СЭМД локального регистра АРМЭ оптимизирована для экспорта в БД глобальных государственных медицинских информационных систем, в том числе ЕГИСЗ и ФРСД, при использовании интеграционной подсистемы возможен двусторонний обмен данными по запросу и синхронизация.

При проектировании и разработке архитектуры БД АРМЭ предусмотрена возможность экспорта данных в SPSS для использования в клинических исследованиях. Поскольку все показатели клинико-метаболического статуса валидированы по шкалам и диапазонам значений, информационный массив АРМЭ оптимизирован для полноценной статистической обработки. Процесс экспорта собранных данных локального регистра автоматизирован и предусматривает два этапа: 1) импорт БД АРМЭ в файл Excel с помощью сценария запроса Power Query; 2) экспорт файла Excel в SPSS путем применения стандартного штатного протокола программы. В результате применения ориги-

нальной подсистемы экспорта информационного массива в SPSS клинические данные, собранные АРМЭ в режиме реального времени, могут быть оперативно перенесены в сводную таблицу SPSS, сформированную в соответствии с дизайном запланированного научного исследования. Апробация подсистемы выполнена на кафедре эндокринологии и гериатрии Самарского ГМУ при изучении клинико-метаболического статуса коморбидных пожилых пациентов с СД и продемонстрировала высокую эффективность [17].

Система поддержки принятия врачебных решений (СППВР) АРМЭ. Персонализацию терапевтического ведения коморбидного пожилого пациента с СД2 обеспечивает применение третьего компонента системы — СППВР АРМЭ. Часть алгоритмов, имеющих прямую и однозначную логику, утвержденную нормативными документами, интегрирована непосредственно в программный код АРМЭ. К ним относится определение расчётных и номинальных показателей: ИМТ, СКФ по формуле СКД—ЕРІ, стадия ожирения и ХБП, группа риска артериальной гипертензии, дислипидемия, мероприятия диспансерного мониторинга и режима самоконтроля гликемии. Другая часть алгоритмов, которые требуют введения специфических дополнительных показателей и врачебной интерпретации, выведена в качестве отдельных цифровых клинических калькуляторов. В системе использовано три вида модулей СППВР — информационно-справочные, имитирующие и моделирующие.

Информационно-справочные модули представлены клиническими калькуляторами расчета аппендикулярной скелетно-мышечной массы (ASMM) по данным биоимпедансометрии (RU 2023661149) и индивидуального значения кардиоваскулярного риска у лиц пожилого возраста (RU 2024668302).

Клиническое обоснование цифрового калькулятора ASMM выполнено при помощи анализа результатов кросс-секционного observationalного исследования, выполненного кафедрой гериатрии Университета Падуи ($n=296$). Изучены корреляции антропометрических и клинических показателей и результатов тетраполярной биоимпедансометрии тела, в качестве эталонного метода оценки состава тела применен метод двойной рентгеновской абсорбциометрии (DXA) [25]. В качестве независимых переменных использовано пять диагностически значимых признаков: пол, рост и масса тела, электрическое и реактивное сопротивление тела. Функцией калькулятора является расчет двух

параметров — аппендикулярной скелетно-мышечной массы (ASMM, кг) и индекса аппендикулярной скелетно-мышечной массы (iASMM, кг/м²).

Алгоритм цифрового калькулятора индивидуального значения кардиоваскулярного риска у лиц пожилого возраста разработан на основании клинических рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в прикладной практике Европейского общества кардиологов (ESC) [26], в которых подробно и точно изложены подходы к клинической интерпретации формализованных шкал SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation 2) и SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons) у разных категорий больных, в том числе с сопутствующим СД. В качестве независимых переменных использовано пять прогностически значимых факторов кардиоваскулярного риска: возраст, пол, курение, уровень САД и фракции холестерина ЛПНП. Функцией калькулятора является определение численного значения вероятности наступления фатального или нефатального сердечно-сосудистого события (инфаркт, инсульт) в течение 10 лет в процентах, из которого следует принадлежность к той или иной группе кардиоваскулярного риска.

Имитирующие модули представлены клиническими калькуляторами расчета персонализированных целевых значений терапевтического контроля пациента с СД для различных возрастных групп (RU 2024612814, RU 2024667637).

Первым этапом был разработан общий алгоритм персонализации терапевтических целей лечения СД для всех возрастных групп, в основу которого заложены значения целевых показателей гликемического, липидемического и гемодинамического контроля, соответствующие актуальным рекомендациям [7]. В качестве существенных признаков выделено 16 независимых переменных: пять клинических, восемь анамнестических, три лабораторно-инструментальных. Функцией калькулятора является определение пяти переменных отклика — целевые уровни HbA_{1c} , ЛПНП, САД и ДАД, количество сердечно-сосудистых факторов риска.

В настоящее время данный модуль СППВР интегрирован в качестве отдельной вкладки в МИС «Барс», используемой в клиниках Самарского ГМУ, ведется исследование эффективности его применения при оказании амбулаторной помощи пациентам с СД.

На 2-м этапе разработан аналогичный калькулятор для пациентов пожилого возраста, который имеет гораздо более сложную многоуровневую

логическую структуру и оснащен подсистемами определения статуса функциональной зависимости в соответствии с клиническими рекомендациями по старческой астении [8]. Одной из важных особенностей данного модуля СППВР является введение ограничения нижнего лимита целевого диапазона значений HbA_{1c} , которому дано развернутое клиническое обоснование.

Моделирующие модули представлены цифровыми калькуляторами прогнозирования быстрого темпа прогрессирования ХБП и риска развития подтвержденной саркопении у пожилых пациентов с СД2 (RU 2022662575, RU 2023687263).

Алгоритм калькулятора прогнозирования темпа прогрессирования ХБП у пожилых пациентов с СД2 разработан на основании результатов кросс-секционного сравнительного регистрового исследования показателей клинико-метаболического статуса пациентов, зарегистрированных в локальном регистре АРМЭ ($n=118$). В качестве независимых переменных использовано восемь диагностически значимых предикторов: ИМТ, длительность заболевания СД, длительность инсулинотерапии, пульс на лодыжечной артерии, стадия диабетической нейропатии, применение препаратов сульфонилмочевины, группа риска артериальной гипертензии, количество принимаемых гипотензивных препаратов. Функцией калькулятора является определение риска быстрого темпа прогрессирования ХБП на основании превышения порогового значения оригинального расчётного параметра «Индекс скорости снижения СКФ» $3,83$ мл/мин на $1,73$ м² за год (патенты на изобретения RU 2810369, RU 2802123, RU 2825048). Результаты клинической апробации опубликованы [14, 15].

Алгоритм цифрового калькулятора риска развития подтвержденной саркопении у пожилых пациентов с СД2 разработан на основании математической модели, клинически обоснованной результатами кросс-секционного сравнительного обсервационного исследования, выполненного кафедрой эндокринологии и гериатрии Самарского ГМУ ($n=392$). Независимыми аргументами послужили пять диагностически значимых предикторов: пол, сила кистевой динамометрии, индекс ASMM, время ходьбы на 4 м, уровень общего холестерина. Переменной отклика является вероятность развития подтвержденной саркопении выше порогового значения 50%.

Клиническая апробация СППВР АРМЭ выполнена кафедрой эндокринологии и гериатрии Самарского ГМУ в амбулаторных медицинских

организациях клинической базы исследования, результаты опубликованы в рецензируемых научных журналах. Доступность модулей для врачей всех специальностей обеспечена путем разработки сайта цифровых помощников практикующего врача (<https://кафэндгер.рф/>), развернутого на публичном сервере.

Один из наиболее сложных аспектов персонализации терапевтического ведения коморбидного пациента пожилого возраста с СД2 заключается в определении и дифференциальной оценке ведущей клинической проблемы. Именно на возрастной диапазон 60–75 лет для большинства пациентов приходится точка принципиального изменения ключевой парадигмы лечения. Если на начальных этапах развития СД у более молодых пациентов приоритетной и безусловной задачей выступает интенсивный гликемический контроль, то для людей старшего поколения большую клиническую и прогностическую значимость приобретает профилактика высоковероятных сердечно-сосудистых событий и снижения функционального статуса. Эти факторы налагают на врача особую ответственность при выборе терапевтических целей, регламента диспансерного наблюдения и медикаментозного лечения.

Согласно консенсусу экспертов Международной диабетической ассоциации, индивидуальные цели гликемического контроля СД для пациентов пожилого возраста необходимо строго персонализировать из соображений безопасности [23]. Наибольшую опасность представляет гипогликемическое состояние, вероятность которого у лиц пожилого возраста значительно выше в силу прогрессирования автономной полинейропатии, когнитивных расстройств и функциональной зависимости, а последствия могут быть значительно более тяжелыми, нежели в молодом возрасте, приводя к существенному повышению риска сердечно-сосудистых катастроф [27]. Этими аргументами обусловлено решение о введении в модуль СППВР ограничения нижнего значения диапазона показателя HbA_{1c} для пожилых пациентов.

Эпидемиологические данные зарубежных и отечественных источников свидетельствуют, что именно сердечно-сосудистые заболевания и макро-сосудистые осложнения определяют тяжесть клинического состояния и прогноз СД в пожилом возрасте. Прикладное применение модуля СППВР оценки кардиоваскулярного риска в условиях повседневной клинической практики обеспечивает динамическую оценку объективного персонализированного показателя, который может быть ис-

пользован в качестве инструмента оптимальной терапевтической тактики у конкретного пожилого пациента с СД2, а также послужить индикатором ее экономической эффективности. Численное значение риска SCORE2 и динамика его изменения позволяет найти баланс применения тех или иных медицинских вмешательств с учетом двух важных факторов — эффективности и безопасности. Несмотря на то, что алгоритмы SCORE2 разработаны на основании анализа кардиоваскулярного риска в выборке условно здоровых людей, по заключению экспертов Европейской ассоциации кардиологов его абсолютная величина имеет важное значение и актуальность и для пациентов с сопутствующим СД2 [26], поскольку позволяет выявлять динамику перехода из одной группы риска в другую (например, из очень высокого в высокий) при применении конкретного метода лечения (например, при интенсификации гиполипидемической терапии). Выявление отрицательной динамики риска SCORE2 выступает аргументом для оптимизации регламента диспансерного мониторинга в пользу многопрофильной команды с обязательным участием специалиста-кардиолога [24], а также для назначения гипогликемических препаратов с доказанным кардиопротективным эффектом.

Для дополнительной стратификации группы пожилых пациентов с СД2 очень высокого кардиоваскулярного риска SCORE2 может быть использован модуль СППВР прогнозирования темпа прогрессирования ХБП. Опыт прикладного применения продемонстрировал его эффективность для дифференциальной оценки кардиологического и нефрологического риска у пациентов, что позволяет врачу персонализировать приоритеты медикаментозного лечения [14].

Заключение

Высокая эффективность применения цифровых методов для персонализации терапевтической тактики у коморбидных пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа обусловлена следующими факторами: 1) высокой степенью формализации и стандартизации утвержденных нормативными актами алгоритмов оценки клинико-метаболического и гериатрического статусов, что обеспечивает их пригодность к цифровой обработке; 2) существенными затратами профессионального времени врача на клиническую интерпретацию многочисленных и разноплановых критериев, оказывающих влияние на терапевтическую тактику при выполнении традиционным способом; 3) спецификой оценки кли-

нико-метаболического статуса пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, обусловленной высокой полиморбидностью.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (11-й выпуск) / Под редакцией И.И. Дедова и др. // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 2S. С. 1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>
2. Булгакова С.В., Четверикова И.С., Тренева Е.В., Курмаев Д.П. Старческая астения и сахарный диабет типа 2: два взаимосвязанных состояния? // Клинический геронтолог. 2022. Т. 28, № 3–4. С. 60–67. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202203-04060-067>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19, № 2. С. 104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 2. С. 104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>
5. Дудинская Е.Н., Браилова Н.В., Стражеско И.Д. и др. Роль инсулинорезистентности в процессах сосудистого старения (обзор литературы) // Проф. мед. 2014. Т. 17, № 2. С. 35–41. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-2-163-170>
6. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Сахарный диабет: управление рисками в пожилом и старческом возрасте // Рос. мед. журн. 2017. № 25. С. 1855–1859.
7. Клинические рекомендации: Сахарный диабет 2-го типа у взрослых / Под ред. И.И. Дедова и др. М.: Российская ассоциация эндокринологов, 2022. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_2 (дата обращения 17.04.25).
8. Клинические рекомендации: Старческая астения / Под ред. О.Н. Ткачевой и др. М.: Российская ассоциация геронтологов и гериатров, 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/613_2 (дата обращения 17.04.25).
9. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В. Саркопеническое ожирение — актуальная проблема современной гериатрии // Рос. журн. гериат. мед. 2022. № 4. С. 228–235. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2022-228-235>
10. Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях форма N 025/у. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 декабря 2014 г. № 834н. Приложение № 1. <https://base.garant.ru/70877304/1b93c134b90c6071b4dc3f495464b753/> (дата обращения 18.04.2025).
11. О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254 (с изменениями и дополнениями). Собрание законодательства РФ, 2019.
12. Об утверждении стратегического направления в области цифровой трансформации здравоохранения: Распоряжение Правительства РФ от 17 апреля 2024 г. № 959-р. Собрание законодательства РФ, 2024.
13. Обновленный демографический прогноз Росстата до 2046 г [электронный ресурс]. М.: Росстат, 2023. <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/220709> (дата обращения 17.04.25).
14. Первышин Н. А., Булгакова С. В., Чертищева А. А. и др. Клинический опыт применения калькулятора темпа прогрессирования хронической болезни почек для стратификации группы пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с очень высоким риском сердечно-сосудистых исходов // Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2024. № 8. С. 273–280. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-228-8-273-280>

15. Первышин Н.А., Булгакова С.В., Галкин Р.А. и др. Применение клинического калькулятора для определения темпа развития хронической болезни почек у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // Наука и инновации в мед. 2024. Т. 9, № 3. С. 182–189. <https://doi.org/10.35693/SIM629014>
16. Первышин Н.А., Галкин Р.А. Формализованный протокол амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом врачом-эндокринологом // Проф. мед. 2018. Т. 21, № 6. С. 87–92. <https://doi.org/10.17116/profmed20182106187>
17. Первышин Н.А., Лебедев П.А., Булгакова С.В. и др. Классические и новые биомаркеры атеросклероза у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // Проф. мед. 2025. Т. 28, № 3. С. 87–95. <https://doi.org/10.17116/profmed20252803187>
18. Первышин Н.А., Лебедева И.В., Лебедева Е.А. Формализация и информатизация амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом // Проф. мед. 2021. Т. 24, № 3. С. 14–21. <https://doi.org/10.17116/profmed20212403114>
19. Стандарт медицинской помощи взрослым при сахарном диабете 2-го типа. Приложение № 1 к Приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 октября 2020 г. № 1054н. Собрание законодательства РФ, 2020.
20. Федеральная служба государственной статистики. Старшее поколение. Демографические показатели [электронный ресурс]. <https://www.gks.ru/folder/13877> (дата обращения 17.04.25).
21. Федеральный регистр сахарного диабета РФ [электронный ресурс]. <https://sd.diaregistry.ru/content/epidemiologiya.html> (дата обращения 17.04.2025).
22. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022 // Diabet. Care. 2022. Vol. 45, № 1. P. S113–S124. <https://doi.org/10.2337/dc22-S008>
23. IDF Working Group. Managing older people with type 2 diabetes. Global Guideline. Brussels: International Diabetes Federation, 2013. <https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-48.pdf> (дата обращения 17.04.25).
24. Mahé G., Aboyans V., Cosson E. et al. Challenges and opportunities in the management of type 2 diabetes in patients with lower extremity peripheral artery disease: a tailored diagnosis and treatment review // Cardiovasc. Diabet. 2024. Vol. 23, № 1. P. 220. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02325-9>
25. Sergi G., De Rui M., Veronese N. et al. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults // Clin. Nutr. 2015. Vol. 34, № 4. P. 667–673. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.07.010>
26. Visseren F.J.L., Mach F., Smulders Y.M. et al. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) // Europ. Heart J. 2022. Vol. 43, № 42. P. 4468. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac458>
27. Yun J.S., Ko S.H. Risk factors and adverse outcomes of severe hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus // Diabet. Metab. J. 2016. Vol. 40, № 6. P. 423–432. <https://doi.org/10.4093/dmj.2016.40.6.423>

Поступила в редакцию 18.04.2025
После доработки 29.05.2025
Принята к публикации 23.06.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 4. P. 510–519

N.A. Pervyshin

AUTOMATED SYSTEM FOR PERSONALIZATION OF THERAPEUTIC MANAGEMENT TACTICS FOR COMORBID ELDERLY PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya str., Samara 443099,
e-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

The aim of the study was to develop and clinically test a comprehensive automated system for personalizing therapeutic management tactics for comorbid elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Research design: longitudinal, non-interventional; type: case study; duration 6,5 years. The general sample included patients of all ages ($n=1261$) with impaired carbohydrate metabolism registered in the specialized local registry of the developed software Automated Workplace of an Endocrinologist for outpatient admission of patients with DM (AWPE DM). A group of elderly patients with T2DM with comorbid pathology ($n=462$) was selected from the sample in order to develop modules for a medical decision support system based on an analysis of clinical and metabolic parameters. In the course of the study, the following elements of the personalization system were developed: a formalized protocol for outpatient consultation of a patient with diabetes; AWPE DM is a computer program that allows the collection and storage of primary patient medical information in digital format in an outpatient setting.; a database (local registry) that provides the systematization and accumulation of medical information in the form of structured electronic medical documents; a comprehensive medical decision support system that allows you to personalize the therapeutic tactics of managing comorbid elderly patients with T2DM based on embedded algorithms. Various ways of applying the modules of the medical decision support system in daily outpatient practice during clinical approbation are considered.

Key words: *type 2 diabetes mellitus, personalization of therapeutic tactics, comorbid diseases, old age, outpatient management of diabetes mellitus*

Н.Н. Яковлев^{1,2}, К.Л. Козлов^{2,3,4}, К.В. Китачев³, Н.Г. Лукьянов^{3,4}, В.В. Завацкий¹,
Н.В. Сусанин^{1,2}, О.И. Кудрявцев^{1,2}, В.Л. Магафуров¹, А.Ю. Устименко¹

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (патофизиологические аспекты, аналитический обзор)

¹ Александровская больница, Санкт-Петербург, 193312, пр. Солидарности, 4, e-mail: yacovlevnn@mail.ru;

² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, 197110, пр. Динамо, 3;

³ Военно-медицинская академия Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, 6 лит. Ж;

⁴ Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, 195271, Кондратьевский пр., 72 лит. А

Обзор литературы посвящен проблеме периферического атеросклероза у пациентов пожилого и старческого возраста. Периферический атеросклероз наблюдают у 85 % пациентов старших возрастных групп. При прогрессировании патологических процессов он приводит к таким фатальным последствиям, как ОНМК, утрата конечности, что несомненно сказывается на качестве жизни больного и ее продолжительности.

Ключевые слова: периферический атеросклероз, мультифокальный атеросклероз, качество жизни больного, продолжительность жизни, старческая астения

Проблема прогрессирования атеросклероза у пациентов старших возрастных групп занимает одно из ведущих мест по заболеваемости на фоне увеличения продолжительности жизни в развитых странах [36].

Исходя и вышесказанного, необходимо остановиться на определениях атеросклероза. Так, мультифокальный атеросклероз — это системный процесс с поражением двух и более артериальных бассейнов, как правило коронарного и периферического [45]. Периферический атеросклероз подразумевает атеросклеротический процесс в любой некоронарной артерии (включая аорту). При диагностике мультифокального атеросклероза важно учитывать даже гемодинамически незначимые стенозы (<50%) периферических артерий [2, 29, 62].

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей являются одним из клинических проявлений периферического атеросклероза и встречаются в возрастной группе 60–90 лет у 10–18% населения [37, 60].

Лечение больных этой группы остается актуальной проблемой современной медицины, при

этом численность больных с критической ишемией сосудов нижних конечностей достигает 75% от общего количества больных, поступающих в сосудистые подразделения многопрофильных специализированных стационаров [1, 7].

Другим клинически значимым проявлением периферического атеросклероза является цереброваскулярная болезнь, приводящая к развитию тяжелых неврологических нарушений — ОНМК и транзиторной ишемической атаке. Частота развития инфаркта мозга в странах Европы составляет 0,2% от общего количества населения и составляет около 1,4 млн случаев в год [66]. Из них 1/3 случаев ОНМК и транзиторной ишемической атаки обусловлена поражением экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, чаще всего стенозом сонных артерий. Последний встречается у 15–20% пациентов, перенесших ОНМК/транзиторную ишемическую атаку. В клинических исследованиях выявлено, что каротидная эндартерэктомия снижает абсолютный риск ишемического инсульта на 50% у больных с выраженным атеросклерозом брахиоцефальных артерий [35].

Атеросклеротическое поражение нижних конечностей эволюционирует в критическую ишемию нижних конечностей у 20–70% пациентов и составляет 500–1000 новых случаев в год на 1 млн населения [27]. Лечебный прогноз у большинства этих больных крайне серьезный. В течение первого года с момента установления диагноза до 25% больных нуждаются в высокой ампутации. Согласно данным литературы, распространенность облитерирующих заболеваний артерий напрямую зависит от возраста пациентов. Атеросклероз пе-

риферических артерий у лиц 40 лет встречается в 1,1% случаев, тогда как у пациентов 70 лет — в 5,2% [38, 39].

Как указывают эксперты ВОЗ, хроническая ишемия нижних конечностей атеросклеротического генеза в европейских странах встречается у 3,7% больных старше 60 лет и у 5,2% лиц старческого возраста [50].

По мнению F.G. Fowkes и соавт., распространенность атеросклероза увеличивается с возрастом: у лиц 30–40 лет он зарегистрирован в 0,3% случаев, 40–50 лет — в 1%, 50–60 лет — в 2–3%, старше 61 года — в 5–7% [43]. В российской статистике приведены следующие цифры: 15–30% населения старше 65 лет имеют признаки облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей [4]. Увеличение в последние годы числа больных пожилого и преклонного возраста, страдающих атеросклерозом магистральных сосудов, во многом объясняется ростом продолжительности жизни населения и улучшением качества оказания медицинской помощи [31]. Распространенность облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей существенно возрастает после 50 лет [21].

Интересные данные были опубликованы в работе S. Такака и соавт. Было показано, что при динамическом наблюдении в течение 8 лет в группе больных с пограничным лодыжечно-плечевым индексом, ЛПИ (0,91–1) общая и кардиоваскулярная смертность составила 9,3 и 4,6%, что было выше, чем у пациентов с нормальным ЛПИ (1,01–1,39) — 2 и 0,8% соответственно. Это, в свою очередь, показывает тесную взаимосвязь периферического атеросклероза и смертности пациентов от сердечно-сосудистых заболеваний даже на доклиническом этапе развития заболеваний [64].

Ввиду негативного влияния старения на факторы сердечно-сосудистого риска, полиморбидность большей части пациентов, а также сомнительные прогнозы по выживаемости, принятие решения по поводу хирургического лечения той или иной патологии может вызывать определенные трудности [61]. Однако в ряде исследований показано, что послеоперационная продолжительность жизни пациентов старших возрастных групп может превышать таковую у общей популяции пожилых больных.

У больных старше 60 лет чаще всего (45–67%) встречается поражение бедренно-подколенного сегмента, поэтому реваскуляризация артерий ниже паховой связки является одной из самых выполняемых операций [26].

Встречаемость хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей у пациентов с гемодинамически значимым поражением брахиоцефальных артерий составляет около 14% [46].

Результаты работы А.И. Ершовой и соавт. показали, что атеросклероз каротидных артерий в 8,5 раз увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем необходимо раннее выявление атеросклеротического процесса во всех артериях, в том числе каротидного русла [8].

Лейкоареоз, или наличие диффузных изменений белого вещества головного мозга, часто обнаруживают при КТ у пожилых пациентов, особенно с признаками деменции или с гипертензией в анамнезе. J.Y. Streifler и соавт. продемонстрировали, что лейкоареоз появляется у 21% пациентов пожилого возраста с симптомными стенозами церебральных артерий, а у 31,5% прогрессирует от ограниченной до распространенной формы [63]. Появление и развитие данной патологии коррелируют с высокой частотой инсульта, в особенности лакунарного типа, однако, по-видимому, не является его результатом [51, 56, 67].

Так, по данным В.А. Янушко и соавт., принятие решения при выполнении реконструктивной операции при стенозе сонных артерий или на артериях нижних конечностей зависит от множества факторов — симптомность или асимптомность атеросклеротических бляшек, их диагностические морфологические характеристики, а также степень выраженности хронической ишемии нижних конечностей [28].

По данным А.В. Гавриленко и соавт., риск каротидной эндартерэктомии при лечении пациентов пожилого и старческого возраста не превышает риска при лечении пациентов зрелого возраста [4].

Показатель частоты инсульта и летального исхода в группе пациентов старческого возраста значительно меньше после хирургического вмешательства, чем в контрольной группе при консервативной терапии, — 6,8% против 17,6% соответственно [5].

В диссертационной работе Д.Л. Юрченко показано, что у пациентов старших возрастных групп каротидная эндартерэктомия позволяет не только предотвратить развитие инсульта в отдаленном периоде, но и существенно улучшить качество жизни в сравнении с пациентами, получающими консервативное лечение [25].

Коморбидность и тяжесть состояния пациентов с мультифокальным атеросклерозом зачастую

требуют выявления зон, подлежащих приоритетной реконструкции. Наиболее сложной задачей является выработка лечебной тактики у пациентов без предшествующей неврологической симптоматики, при стенозе сонных артерий более 60% и с хронической ишемией нижних конечностей IIБ степени и выше на фоне облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей [48, 49].

По данным Н.И. Глушкова и соавт., для больных с высоким риском оперативного вмешательства предпочтительны менее инвазивные способы коррекции каротидного стеноза. Тяжелое течение атеросклеротического процесса с кальцификацией заставляет склоняться в пользу открытой операции [6]. Данной категории больных чаще предлагали консервативную терапию, баллонную ангиопластику и стентирование [40, 41]. Только в недавно проведенных исследованиях с анализом результатов в различных возрастных группах был подтвержден хороший эффект каротидной эндартерэктомии при стенозе сонных артерий у больных старческого возраста [13, 23, 25, 29–33, 35, 37], а консервативная терапия или баллонная ангиопластика и стентирование не являются более эффективными и менее рискованными [31, 44, 65]. Каротидная эндартерэктомия, выполненная пациентам старческого возраста, имевшим в анамнезе ОНМК, была эффективней медикаментозного лечения, поскольку большинство летальных случаев не было связано с инсультом [32].

В международных исследованиях (EVA-3S, SAPPHIRE, CREST) при оценке результатов открытого хирургического лечения стеноза сонных артерий и эндоваскулярных операций (стентирование сонных артерий) пациенты старше 80 лет либо вообще не включались в испытания, либо сразу были отнесены в группу высокого риска [54].

Однако, по исследованиям М.М. Мутаева и соавт., изучение непосредственных и отдаленных результатов лечения значимого стеноза сонных артерий у 69 больных старше 80 лет показало, что каротидная эндартерэктомия и стентирование позволяют снизить вероятность ишемического инсульта, а наличие фибрилляции предсердий не влияло на риск ОНМК в послеоперационном периоде. Сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов каротидной эндартерэктомии и стентирования сонных артерий у больных старше 80 лет продемонстрировал их безопасность, эффективность, отсутствие тяжелых периоперационных осложнений и летальности [15].

По другим данным, стентирование сонных артерий с использованием системы нейропротек-

ции оказалось безопасной и эффективной альтернативой каротидной эндартерэктомии, особенно для пациентов с высоким хирургическим риском. Показано, что стентирование сонных артерий и каротидная эндартерэктомия имеют сходные краткосрочные и отдаленные результаты [33].

Так, по исследованиям А.П. Попова и соавт., несмотря на высокую коморбидность, хирургические операции при атеросклеротическом поражении сонных артерий у пациентов пожилого и старческого возраста характеризуются положительными результатами, низким уровнем ранних осложнений, что позволяет проводить данные вмешательства у лиц старшей возрастной группы эффективно и безопасно [19].

В лечении заболеваний артерий нижних конечностей у пациентов старческого возраста картина несколько иная в сравнении с пожилыми больными. Так, по данным П.И. Полякова и соавт., 81,3% пациентов, учитывая тяжесть заболевания и наличие сопутствующей патологии, проводили консервативную терапию, 18,7% больных были прооперированы, при этом только у 14,2% пациентов были проведены операции прямой реваскуляризации конечности. Ампутации нижних конечностей по жизненным показаниям были проведены у 78,5%. Заболеваемость облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей у больных старческого возраста составляет 10,8%, а летальность больных старческого возраста с данной патологией составила 6,7%. При анализе структуры летальности в 100% наблюдений причиной смерти было не хирургическое заболевание, по поводу которого больному была проведена операция, а декомпенсация сопутствующей патологии [18].

Реконструктивные операции на артериях нижних конечностей имеют определенный процент операционных и послеоперационных осложнений [20], при которых риск развития острого коронарного синдрома и последующих смертельных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде превышает 5% [42].

Осложнения со стороны сердца после операций на брюшной аорте и магистральных артериях нижних конечностей могут встречаться в 10,4–29,5% случаев [43]. Летальность после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей у пациентов пожилого возраста составляет 8,9%, у пациентов старческого возраста — 15,9% [1].

В структуре послеоперационной летальности в 8,7% случаев встречается острая почечная недостаточность, в 60–70% — острый инфаркт миокарда, в 8,4–9% — ОНМК [14].

При наличии мультифокального атеросклероза предпочтение у пожилых лиц следует отдавать этапным операциям, при необходимости — в рамках одной госпитализации. Одноэтапные вмешательства целесообразно проводить по строгим показаниям и лишь в тех случаях, когда выполнение этапных невозможно из-за критической ишемии сразу нескольких артериальных бассейнов. Предпочтение следует отдавать наименее агрессивным вмешательствам, обеспечивающим должный реваскуляризирующий эффект, — эндоваскулярным реконструкциям на коронарных, сонных, артериях нижних конечностей, аорте и её ветвях, коронарному шунтированию на работающем сердце [10].

Важной задачей является поиск факторов, ассоциированных именно с наличием мультифокального субклинического атеросклероза [16].

Поскольку стеноз в периферических артериях зачастую протекает бессимптомно, его часто не диагностируют, что может неблагоприятно влиять на прогноз больных ИБС при реконструктивных вмешательствах на коронарных артериях [67].

В то же время, исследования последних лет показывают, что реваскуляризация миокарда у пожилых пациентов может улучшать прогноз без дополнительного риска. Залогом успешного оперативного лечения является оценка исходного функционального состояния пациентов, оптимальная стратегия реваскуляризации пораженных артериальных бассейнов и широкое использование малоинвазивных методов реваскуляризации миокарда [68].

В недавно опубликованных результатах рандомизированных исследований показано, что рутинная коронароангиография и большая частота превентивной реваскуляризации миокарда перед операциями на брюшном отделе аорты способствовали лучшему выживанию больных ($p=0,01$) в отдаленном периоде и более редкому развитию кардиальных осложнений ($p=0,003$), а также снижали число ишемических осложнений ($p=0,01$) при каротидной эндартерэктомии [22, 23, 59].

Выполнение стресс-эхоКГ, тредмилметрии, цветового дуплексного сканирования экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей, компьютерной томографической ангиографии, коронароангиографии, а также определение уровня гомоцистеина, С-РБ, фибриногена, дислипидемии являются основными методами клинического обследования больного.

Методом выбора для инструментального обследования этой когорты пациентов остается УЗИ

и измерение ЛПИ. Последнее показано всем больным ИБС согласно европейским рекомендациям по ведению пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей от 2017 г.

Исследования позволили выяснить, что у обследованных мужчин среднего возраста без клинических проявлений атеросклеротического поражения артериальных бассейнов при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний преобладает мультифокальный субклинический атеросклероз (он выявлен у 81%), в то же время изолированное субклиническое поражение коронарных артерий — у 8,9%, каротидных — у 4,7%, поражение артерий нижних конечностей — у 7,4%. Было выявлено, что субклинический мультифокальный атеросклероз имеет связь не только с традиционными компонентами метаболического синдрома, но и с дополнительными лабораторными показателями, такими как гипергомоцистеинемия и увеличение уровня С-РБ [30, 55].

Часть факторов риска атеросклероза коррелирует (например, гипергомоцистеинемия, С-РБ, метаболический синдром), и не до конца изучено, есть ли независимая ассоциация этих факторов с сочетанным атеросклеротическим поражением или нет.

Повышение уровня IL-6 относится к прогностическим признакам дестабилизации атеросклеротической бляшки и ассоциируется с повторными коронарными событиями [57]. Показано, что уровень IL-6 наиболее высокий у пожилых пациентов с субклинически протекающими сердечно-сосудистыми заболеваниями [53].

Как старение, так и артериальная гипертензия связаны со структурными, механическими и функциональными изменениями в сосудистой стенке, характеризующимися повышенной жесткостью артерий, снижением эластичности, нарушением растяжимости, дисфункцией эндотелия и повышением сосудистого тонуса [34]. Необходимо отметить, что риск развития сердечно-сосудистых событий и повышенная жесткость сосудов увеличиваются с возрастом как у нормотензивных пациентов, так и у больных с артериальной гипертензией [58].

Сердечно-сосудистые риски этой группы пациентов являются крайне высокими, особенно при присоединении сахарного диабета 2-го типа. Величина влияния диабета на жесткость артериальной стенки была сопоставима с эквивалентом 6–15 лет хронологического старения сосудов [52].

Появляется необходимость использовать более мощную терапию (в том числе двухкомпонентную) для профилактики прогрессирования и развития осложнений у больных, страдающих многососу-

дистым поражением. Все пациенты с мультифокальным атеросклеротическим поражением представляют особую группу больных высокого и крайне высокого риска, требующую использования доступных на сегодня методов контроля риска. Назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (антитромботическая терапия) и гиполипидемической терапии позволяет значительно снизить риск больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и должно быть рассмотрено у всех пациентов с мультифокальным атеросклерозом [3].

Консервативная терапия у больных с мультифокальным атеросклерозом должна быть более агрессивной, с тщательной коррекцией факторов риска. Особенно это касается пациентов с ведущим поражением некоронарных сосудистых бассейнов (периферический атеросклероз), которые получают недостаточную терапию (как показывают исследования последних лет). Так, менее 50% больных получали рекомендованную терапию через 3 года после сосудистых операций, хотя доказано, что терапия статинами улучшает не только непосредственные результаты оперативного лечения, но и прогноз у больных с периферическим атеросклерозом [47].

Таким образом, несмотря на то, что при хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза возраст и общее состояние больных старших возрастных групп ограничивают выполнение прямых и непрямых операций на артериях нижних конечностей, они не могут быть причинами отказа от операции. Это связано с тем, что даже небольшие по объему оперативные вмешательства позволяют значительно улучшить качество жизни пациентов [11].

Пожилой возраст больных и тяжелая сопутствующая патология могут затруднять обследование и значительно ограничивать использование открытой хирургии, в то время как наличие окклюзии подколенной и берцовых артерий склоняют в пользу эндоваскулярного лечения этой когорты больных [9]. В настоящее время основным методом лечения рестеноза артерий является имплантация баллонных катетеров со специальным лекарственным покрытием, что может также быть применено к этой категории пациентов [12].

В современной хирургии отмечают тенденцию к увеличению числа эндоваскулярных вмешательств, которые позволяют уменьшить операционную травму, сократить время операции, избежать анестезиологического пособия, что ведет к умень-

шению рисков операционных осложнений [69]. Даже неполная реваскуляризация (реконструкция подвздошного сегмента без восстановления кровотока по поверхностной бедренной артерии) позволяет сохранить конечности при критической ишемии у пациентов старших возрастных групп [28].

Так, при декомпенсации кровообращения в нижних конечностях приходится выполнять ампутацию на уровне голени или даже бедра, что зачастую приводит к неблагоприятным результатам исходя из общей коморбидности больных. Очевидно, что организация медицинской помощи при ампутациях нижних конечностей у пожилого населения при сосудистой патологии должна включать комплексное предоперационное обследование и подготовку больных к хирургическому вмешательству. Таким образом, комплексный подход к организации хирургического лечения больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей позволяет снизить уровень осложнений и летальность, увеличить численность операций с сохранением нижней конечности и, следовательно, сохранить качество жизни [24].

Подводя итоги лечения периферического атеросклероза, выявлено, что в популяции старше 60 лет с момента постановки диагноза в течение 5 лет у 1% больных развивается критическая ишемия пораженной конечности, 30% больных умирают, у 20% отмечены нефатальные острые ишемические эпизоды (инсульт, инфаркт) [13]. По данным других авторов, у 4% больных выполняют высокую ампутацию пораженной конечности, у 16% отмечают ухудшение состояния и у 73% процесс стабилизируется [17].

Таким образом, вопрос тактики и способов лечения критической ишемии нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возраста остается открытым, особенно в сочетании со стенотическим поражением брахиоцефальных артерий.

Заключение

Комплексное лечение больных с периферическим атеросклерозом является одной из актуальных задач в сфере кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии, эндоваскулярной хирургии. Пациентам с поражением периферических артерий необходим индивидуальный подход в каждом конкретном случае, а привлечение мультидисциплинарной бригады в составе кардиолога, невролога, сердечно-сосудистого хирурга, рентгеноэндоваскулярного хирурга, эндокринолога позволяет выявить наилучшую тактику реваскуляризации того или

иною артериального бассейна и определить наиболее оптимальный консервативный подход исходя из коморбидного фона больного.

Так, мультифокальный атеросклероз является маркером повышенной смертности у больных, особенно это выражено в группе пожилых пациентов. Но и в этой категории можно добиться хороших хирургических результатов лечения. Индивидуальная оценка таких факторов, как ожирение, женский пол, ФВ ЛЖ и коморбидный фон, позволяет выбрать единственно правильную тактику лечения пациентов старших возрастных групп [6].

Наличие неопределенности в российских и зарубежных рекомендациях по поводу выбора оптимальной хирургической тактики у пациентов с периферическим атеросклерозом дополнительно показывает, что эту проблему необходимо изучать и вырабатывать общий подход лечения. Стратегия превентивной реваскуляризации миокарда у больных с гемодинамически значимым поражением коронарного русла, независимо от клинического течения ИБС, должна стать важным этапом в лечении данной категории пациентов. При этом возраст сам по себе не должен являться поводом для отказа от оперативного вмешательства на периферических (некардиальных) сосудистых бассейнах.

На настоящий момент технологии эндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии позволяют выполнять сложные реконструктивные вмешательства с одномоментной коррекцией кровотока в нескольких артериальных бассейнах. Пациенты с периферическим атеросклерозом — как правило, люди пожилого и старческого возраста с ограниченными компенсаторными возможностями и выраженной сопутствующей патологией, что может затруднять выполнение открытых хирургических вмешательств. Таким больным следует рассмотреть в качестве приоритетного лечения выполнение реконструктивных операций с использованием эндоваскулярной и гибридной хирургии.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Алуханян О.А., Мартиросян Х.Г., Мохаммед Каллоб А.М. Особенности хирургической тактики при критической ишемии нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста // *Ангиология и сосудистая хир.* 2003. Т. 9, № 4. С. 106–109.
2. Арутюнов А.Г., Батлук Т.И., Башкинов Р.А., Трубникова М.А. Мультифокальный атеросклероз: фокус на профилактике развития ишемических событий // *Рос. кардиол. журн.* 2021. № 12. С. 163–170.
3. Бурлева Е.П. Значение клинико-эпидемиологического и экономического анализа для организации помощи пациентам с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хир.* 2002. Т. 8, № 4. С. 15–20.
4. Гавриленко А.В., Куклин А.В., Кравченко А.А., Пивень А.В. Эффективность каротидной эндартерэктомии у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших ишемический инсульт // *Анналы хир.* 2012. № 1. С. 42–47.
5. Гайфулин Р.А., Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Выживаемость после хирургического лечения больных с мультифокальным атеросклерозом в различных возрастных группах // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017. Т. 6, № 2. С. 6–18.
6. Глушков Н.И., Пуздряк П.Д., Корниевич Д.В. и др. Как мы выбираем между каротидной эндартерэктомией и стентированием // *Кардиол. и сердечно-сосудистая хир.* 2024. Т. 17, № 4. С. 445–450.
7. Дуданов И.П., Капутин М.Ю., Карпов А.В., Сидоров В.Н. Критическая ишемия нижних конечностей в пожилом и старческом возрасте. Петрозаводск: Изд-во Петрозаводского ГУ, 2009.
8. Ершова А.И., Мешков А.Н., Деев А.Д. и др. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста // *Кардиоваскулярная тер. и проф.* 2018. Т. 17, № 4. С. 34–39.
9. Зеленин В.В., Кудрявцев О.И., Козлов К.Л., Дуданов И.П. Успешное лечение критической ишемии нижних конечностей у пациентки старческого возраста. Клиническое наблюдение // *Клин. геронтол.* 2016. Т. 22, № 3–4. С. 56–60.
10. Иванов С.В., Сумин А.Н., Казачек Я.В. и др. Пути оптимизации результатов реваскуляризации у пациентов с мультифокальным атеросклерозом // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2013. № 3. С. 26–35.
11. Иоскевич Н.Н., Токунов В.А. Хирургическое лечение ишемии нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возраста при облитерирующем атеросклерозе бедренно-подколенно-берцового сегмента // *Журн. Гродненского ГМУ.* 2007. № 4 (20). С. 8–14.
12. Козлов К.Л., Пальцева Е.М., Полякова В.О., Тишко В.В. Артериальный рестеноз. Молекулярно-биомедицинские аспекты. СПб.: Эко-Вектор, 2017.
13. Кошкин В.М. Консервативная терапия хронических облитерирующих заболеваний артерий конечностей // *Рус. мед. журн.* 1998. № 3. С. 823–825.
14. Леманев В.Л. Хирургическое лечение больных старших возрастных групп с критической ишемией нижних конечностей при окклюзионных поражениях аорты и подвздошных артерий // *Хирургия.* 2002. № 6. С. 52–56.
15. Мутаев М.М., Шеголев А.А., Папоян С.А. и др. Результаты каротидной эндартерэктомии и стентирования сонных артерий у больных старше 80 лет // *Кардиол. и сердечно-сосудистая хир.* 2021. Т. 14, № 6. С. 512–517.
16. Найден Т.В., Бартош-Зеленая С.Ю., Плавинский С.Л., Евсикова И.А. Предикторы изолированных и сочетанных атеросклеротических поражений на субклинической стадии у мужчин среднего возраста и их взаимосвязь с метаболическим синдромом // *Артериальная гипертензия.* 2017. № 23 (1). С. 56–68.
17. Пальцев М.А. Патология: Курс лекций (в 2-х т.). Т. 2. Частный курс. М.: Медицина, 2007. С. 27–39.
18. Поляков П.И., Горелик С.Е., Железнова Е.А. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей у лиц старческого возраста // *Вестн. новых мед. технологий.* 2013. Т. XX, № 1. С. 98.
19. Попов А.П., Гаспарян М.В., Шахназарян А.М. Результаты хирургического лечения атеросклеротического поражения сонных артерий у лиц пожилого и старческого возраста в условиях регионального сосудистого центра // *Мед. вестн. Северного Кавказа.* 2012. № 4. С. 24–26.
20. Рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска перед операциями и ведению пациентов при некардиальных операциях. Рабочая группа Европейского общества кардио-

- логов (ESC) при поддержке Европейского 113-го общества анестезиологов (ESA). Часть 1 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. Т. 6, № 3. С. 391–412.
21. Скугарь Ю.А. Реконструктивные операции на бедренно-подколенном сегменте в сочетании с поясничной симпатэктомией // Хирургия. 2003. № 11. С. 8–10.
22. Сумин А.Н., Гайфулин Р.А., Евдокимов Д.О. и др. Влияние пожилого возраста на риск периоперационных осложнений при операциях на некоронарных сосудистых бассейнах // Успехи геронтологии. 2012. Т. 25, № 1. С. 143–151.
23. Сумин А.Н., Гайфулин Р.А., Безденежных Н.А. и др. Факторы, влияющие на результаты операций коронарного шунтирования в пожилом и старческом возрасте // Кардиология. 2013. № 1. С. 56–64.
24. Ткаченко А.Н., Жарков А.В., Антонов Д.В. и др. Ампутации нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста при облитерирующем атеросклерозе // Вестн. СПбГУ (серия 11 «Медицина»). 2011. № 1. С. 135–142.
25. Юрченко Д.Л. Особенности хирургического лечения стенотических поражений экстракраниального сегмента сонных артерий у пациентов пожилого и старческого возраста: специальность 14.00.5. Дис. канд. мед. наук. СПб., 2005. С. 138.
26. Яковлев Н.Н., Козлов К.Л., Ерофеев А.А. и др. Шунтирующие операции ниже паховой связки по методике «in situ» в лечении хронической ишемии нижних конечностей у больных старших возрастных групп // Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2006. Т. 7, № 3. С. 92–95.
27. Янушко В.А., Климчук И.П., Попель Г.А. и др. Хирургическая реваскуляризация нижних конечностей у пациентов с ишемической формой синдрома диабетической стопы // Здоровоохранение. 2013. № 2. С. 22–29.
28. Янушко В.А., Климчук И.П., Мшар С.В. и др. Ближайшие результаты эндоваскулярного лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей пациентов в возрасте старше 70 лет // Вестн. Витебского ГМУ. 2021. Т. 20, № 2. С. 38–44.
29. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L. et al. Editor's Choice — 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) // Europ. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2018. Vol. 55 (3). P. 305–368. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.07.018>
30. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L. et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: The European Stroke Organization (ESO). The task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) // Europ. Heart J. 2018. Vol. 39 (9). P. 763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
31. Ballotta E., Renon L., Da G.G. et al. Octogenarians with contralateral carotid artery occlusion: a cohort at higher risk for carotid endarterectomy? // J. Vasc. Surg. 2004. Vol. 39. P. 1003–1008.
32. Barnett H.J., Taylor D.W., Eliasziw M. et al. North American symptomatic carotid endarterectomy trial collaborators. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis // New Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. P. 1415–1425.
33. Barrera J.G., Rojas K.E., Balestrini C. et al. Early results after synchronous carotid stent placement and coronary artery bypass graft in patients with asymptomatic carotid stenosis // J. Vasc. Surg. 2013. Vol. 57. P. 58–63.
34. Bavishi C., Goel S., Messerli F.H. Isolated systolic hypertension: an update after SPRINT // Amer. J. Med. 2016. Vol. 129. P. 1251–1258. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.08.032>
35. Boulanger M., Camelière L., Felgueiras R. et al. Peri-procedural myocardial infarction after carotid endarterectomy and stenting: systematic review and meta-analysis // Stroke. 2015. Vol. 46. P. 2843–2848.
36. Chaundhry S.I., Wang Y., Grill Th., Krumholz H.M. Geriatric conditions and subsequent mortality in older patients with heart failure // J. Amer. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 55. P. 309–316. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.066>
37. Diehm C., Schuster A., Allenberg J.R. et al. High prevalence of peripheral arterial disease and comorbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study // Atherosclerosis. 2004. Vol. 172, № 1. P. 95–105.
38. Dormandy J.A., Thomas P.R.S. What's the natural history of a critical ischemic patient with and without his leg? Limb salvage and amputation for vascular disease. Philadelphia: Saunders Co, 1998. P. 11–26.
39. Dormandy J.A., Heeck L., Vig S. The fate of patients with critical leg ischaemia // Seminars Vasc. Surg. 1999. Vol. 12. P. 142–147.
40. Estes J.M., Guadagnoli E., Wolf R. et al. The impact of cardiac comorbidity after carotid endarterectomy // J. Vasc. Surg. 1998. Vol. 28. P. 577–584.
41. Fisher E.S., Malenka D.J., Solomon N.A. et al. Risk of carotid endarterectomy in the elderly // Amer. J. Publ. Hlth. 1989. Vol. 79. P. 1617–1620.
42. Fleisher L.A., Eagle K.A., Shaffer T., Anderson G.F. Perioperative- and long-term mortality rates after major vascular surgery: the relationship to preoperative testing in the vascular population. // Anesth. Analg. 1999. Vol. 89, № 4. P. 849–855.
43. Fowkes F.G., Housley E., Cawood E.H. Edinburgh artery study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in general population // Int. J. Epidemiol. 1991. Vol. 20. P. 38–92.
44. Hallett J.W. Jr., Pietropaoli J.A.J., Ilstrup D.M. et al. Comparison of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial and population-based outcomes for carotid endarterectomy // J. Vasc. Surg. 1998. Vol. 27. P. 845–850.
45. Harward T.R., Ingegno M.D., Carlton L. et al. Limb-threatening ischemia due to multilevel arterial occlusive disease. Simultaneous or staged inflow / outflow revascularization // Ann. Surg. 1995. Vol. 221, № 5. P. 498–503.
46. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R. et al. ACC/AHA 2005 Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of patients with peripheral arterial disease) // J. Amer. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 47, № 6. P. e1–e192.
47. Hoeks S.E., Scholte op Reimer W.J., Van Gestel Y.R. et al. Medication underuse during long-term followup in patients with peripheral arterial disease // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2009. Vol. 2 (4). P. 338–343.
48. Ianushko V.A., Ioskevich N.N., Lozhko P.M. et al. Surgery of the aorta and its branches: atlas i ruk. M., RF: Med. lit., 2013. P. 205.
49. Ianushko V.A. One-stage surgical correction for combined lesions of the carotid and coronary arteries // Izv. Nats. Akad. Nauk. Belarusi Ser. Med. Nauk. 2018. Vol. 15 (3). P. 354–362.
50. Jämsén T.S., Manninen H.I., Jaakkola P.A., Matsi P.J. Long-term outcome of patients with claudication after angioplasty of femoropopliteal arteries // Radiology. 2002. Vol. 225, № 2. P. 345–352.
51. Leys D., Englund E., Del Ser T. et al. White matter changes in stroke patients: relationship with stroke subtype and outcome // Europ. Neurol. 1999. Vol. 42. P. 67–75.
52. Loehr L.R., Meyer M., Poon A.K. et al. Prediabetes and diabetes are associated with arterial stiffness in older adults: the ARIC Study // Amer. J. Hypertens. 2016. Vol. 29 (9). P. 1038–1045. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw036>

53. London G.M., Guerin A.P., Pannier B. et al. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. Role of body height // *Hypertension*. 1995. Vol. 26. P. 514–519.
54. Mantese V.A., Timaran C.H., Chiu D. et al. CREST Investigators. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease // *Stroke*. 2010. Vol. 41. P. 31–34. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.595330>.
55. McCully K.S. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2015. Vol. 8 (2). P. 211–219. <https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1010516>
56. Pantoni L., Garcia J.H. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: A review // *Stroke*. 1995. Vol. 26. P. 1293–1301.
57. Rakhit R.D., Seiler C., Wustmann K. Tumor necrosis factor and interleukin- release during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction is related to coronary collateral flow // *Coron. Artery Dis.* 2005. Vol. 16, № 3. P. 147–152.
58. Safar M.E., Asmar R., Benetos A. et al. Interaction between hypertension and arterial stiffness // *Hypertension*. 2018. Vol. 72. P. 796–805. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11212>
59. Scandroglio A.M., Finco G., Pieri M. et al. Cardiac surgery in 260 octogenarians: a case series // *BMC Anesthesiol.* 2015. Vol. 15. P. 15. <https://doi.org/10.1186/1471-2253-15-15>
60. Sigvant B., Wiberg-Hedman K., Bergqvist D. et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences // *J. Vasc. Surg.* 2007. Vol. 45, № 6. P. 1185–1191.
61. Speziale G., Nasso G., Baratonni M.C. et al. Short-term and long-term results of cardiac surgery in elderly and very elderly patients // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. Vol. 141 (3). P. 725–731. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.05.010>
62. Stojanović S.D., Fiedler J., Bauersachs J. et al. Senescence-induced inflammation: an important player and key therapeutic target in atherosclerosis // *Europ. Heart J.* 2020. Vol. 41 (31). P. 2983–2996. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz919>
63. Streifler J.Y., Eliasziw M., Benavente O.R. et al. Development and progression of leukoaraiosis in patients with brain ischemia and carotid artery disease // *Stroke*. 2003. Vol. 34. P. 1913–1917.
64. Tanaka S., Kaneko H., Kano H. et al. The predictive value of the borderline anklebrachial index for long-term clinical outcomes: An observational cohort study // *Atherosclerosis*. 2016. Vol. 250. P. 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.014>
65. Ting A.C., Taylor D.C., Salvian A.J. et al. Carotid endarterectomy in octogenarians // *Cardiovasc. Surg.* 2000. Vol. 8. P. 441–445.
66. Truelsen T., Piechowski-Józwiak B., Bonita R. et al. Stroke incidence and prevalence in Europe: A review of available data // *Europ. Neurol.* 2006. Vol. 13, № 6. P. 581–598.
67. Van Swieten J.C., Kappelle L.J., Algra A. et al. Hypodensity of the cerebral white matter in patients with transient ischemic attack or minor stroke: influence on the rate of subsequent stroke // *Ann. Neurol.* 1992. Vol. 32. P. 177–183.
68. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // *Europ. Heart J.* 2014. Vol. 35 (37). P. 2541–25619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>
69. Wiseman J.T., Fernandes-Taylor S., Saha S. et al. Endovascular versus open revascularization for peripheral arterial disease // *Ann. Surg.* 2017. Vol. 265 (2). P. 424–430. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001676>

Поступила в редакцию 28.05.2025

После доработки 24.06.2025

Принята к публикации 18.07.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 4. P. 520–527

N.N. Yakovlev^{1,2}, K.L. Kozlov^{2,3,4}, K.V. Kitachev³, N.G. Lukyanov^{3,4},
V.V. Zavatsky¹, N.V. Susanin^{1,2}, O.I. Kudryavtsev^{1,2}, V.L. Magafurov¹,
A.Yu. Ustimenko¹

**DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS
OF PERIPHERAL ARTERIES IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS
(pathophysiological aspects, analytical review)**

¹ Alexander Hospital, 4 Solidarity ave., St. Petersburg 193312, e-mail: yacovlevnn@mail.ru;

² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo ave., St. Petersburg 197110; ³ Military Medical Academy, 6J Akademik Lebedev str., St. Petersburg 194044;

⁴ Saint-Petersburg Medical and Social Institute, 72 lit. A Kondratievsky pr., St. Petersburg 195271

This article provides a review of the literature on the problem of peripheral atherosclerosis in elderly and senile patients. Peripheral atherosclerosis is observed in 85% of patients of the older age groups, with the progression of pathological processes leading to such fatal consequences as acute cerebrovascular accident, loss of limbs, which undoubtedly affects both the quality of life of the patient and the duration of the latter.

Key words: peripheral atherosclerosis, multifocal atherosclerosis, patient's quality of life, life expectancy, senile asthenia

А.Н. Галушин¹, Л.В. Поскотинова^{1,2}, Е.А. Кригер¹, О.А. Харьковская¹, Е.В. Кривоногова²,
О.В. Кривоногова², Р.Н. Зеленцов¹, А.А. Моисеева¹, И.А. Новикова¹, А.В. Кудрявцев¹

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДЕПРЕССИВНОГО СИНДРОМА И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПОЖИЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ

¹ Северный государственный медицинский университет, 163069, Архангельск, Троицкий пр., 51, e-mail: tobassist@mail.ru; ² Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаврлова Уральского отделения РАН, 163020, Архангельск, Никольский пр., 20

Депрессивный синдром является одним из часто встречающихся синдромов у лиц пожилого и старческого возраста, непосредственно связанных со снижением функциональной независимости и качества жизни. Цель исследования заключалась в изучении взаимосвязи депрессивного синдрома с функциональными нарушениями в возрасте 60–74 лет. В 2023 г. в Архангельске было проведено поперечное исследование на случайной выборке ($n=611$). Обследование включало оценку выраженности признаков депрессивного синдрома с использованием шкалы Бека. Для выявления функциональных нарушений использовали кистевую динамометрию, краткую батарею тестов физического функционирования, Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA), оценивали остроту зрения и слуха. Связь балльной оценки по шкале депрессии Бека с функциональными нарушениями оценивали с использованием негативного биномиального регрессионного анализа с учетом инфляции нулевых значений. При коррекции на возраст, образование, семейное положение, финансовые трудности, гиподинамию и при одновременном включении в регрессионную модель всех рассматриваемых функциональных нарушений, выраженность признаков депрессивного синдрома была выше при наличии преастении (начальная стадия старческой астении) как у мужчин, так и у женщин, и с ухудшением слуха, но только у женщин. Полученные результаты подчеркивают необходимость гендерно-ориентированного подхода к скринингу и профилактике депрессивного синдрома у пожилых людей, особенно при наличии комплексных возраст-ассоциированных функциональных нарушений.

Ключевые слова: депрессивный синдром, функциональные нарушения, пожилой возраст, преастения, снижение слуха

Постарение населения является неотъемлемым и необратимым социальным процессом в развитых и развивающихся странах в XXI в. В частности, демографические тенденции в России свидетель-

ствуют о росте числа лиц пожилого и старческого возраста, что обусловлено увеличением продолжительности жизни. Согласно данным государственной статистики, в период 2000–2024 гг. средняя продолжительность жизни в РФ увеличилась с 59 до 68 лет для мужчин и с 72,2 до 78,7 года для женщин [4, 25]. Эти изменения формируют новые вызовы для общественного здравоохранения и увеличивают нагрузку на гериатрическую службу. Так, по данным исследования, проведенного в Санкт-Петербурге в 2018 г., у 67% пациентов пожилого и старческого возраста, обратившихся к врачу-гериатру, был выявлен синдром старческой астении [14].

Депрессивный синдром у лиц пожилого и старческого возраста является часто встречающейся патологией, которая сочетается со старческой астенией [9]. По оценкам ВОЗ, депрессию испытывают 3,8% населения, в том числе 5% взрослых людей (4% мужчин и 6% женщин) и 5,7% людей старше 60 лет. Во всем мире от депрессии страдают порядка 280 млн человек [27]. По данным некоторых источников, распространенность депрессии у пожилых людей составляет 12,3% [17]. По другим данным, распространенность симптомов тревоги и депрессии у лиц старше 65 лет достигает 25–30%, а при наличии сопутствующей патологии — 50% [8].

Верификация депрессии как самостоятельной нозологической формы у пожилых пациентов, как правило, осуществляется на поздних этапах, когда симптомы достигают выраженной степени и снижают качество жизни. Между тем, депрессивный синдром может быть выявлен и на этапе скрининговых обследований. Согласно данным литера-

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-20017, <https://rscf.ru/project/23-15-20017/>.

туры, применение шкалы Бека (Beck Depression Inventory) в условиях амбулаторного приёма позволяет эффективно выявлять признаки депрессивного синдрома, демонстрируя большую чувствительность по сравнению со шкалой HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [26].

У пожилых людей депрессивный синдром нередко формируется под влиянием как психологических, так и функциональных факторов. К психологическим причинам относятся одиночество, утрата близких, снижение социальной активности, тревожность по поводу здоровья и будущего. Зачастую на первый план выходят функциональные нарушения и гериатрические синдромы, такие как преаестения, саркопения (возрастное снижение мышечной массы и силы), синдром сенсорных дефицитов, проявляющийся ухудшением зрения и слуха, снижение когнитивных функций, которые ограничивают функциональную автономию пожилого человека, что в свою очередь может приводить к социальной дезадаптации.

Симптомы депрессии достаточно широко распространены у жителей северных регионов, часто ассоциированы с метаболическими нарушениями [3, 8, 15]. Вместе с тем, в научной литературе недостаточно полно проанализирован комплекс физических и сенсорных функций, нарушение которых является фоном для формирования депрессивного синдрома у пожилых северян. Этим обусловлена актуальность нашего исследования, направленного на оценку взаимосвязи депрессии с функциональными нарушениями у лиц пожилого возраста, проживающих на Европейском Севере России.

Материалы и методы

Проведено поперечное исследование. Была рассмотрена популяционная выборка исследования «Биомаркеры индивидуальной жизнеспособности у жителей Европейского Севера России» (БИЖ), которая формировалась из участников проведенного ранее исследования «Узнай своё сердце» (УСС), $n=2380$ [16]. Выборка исследования УСС была сформирована случайным образом в 2015–2017 гг. на основе деперсонализированной базы данных адресов жителей Архангельска, предоставленной региональным фондом обязательного медицинского страхования, с применением стратификации по полу и возрасту. Дизайн УСС подробно описан ранее S. Cook и соавт. [17]. В 2023 г. участие в исследовании БИЖ было предложено 982 участникам УСС, давшим согласие на приглашение к участию в других исследованиях, находящихся на момент

приглашения в пожилом возрасте (60–74 года, согласно классификации ВОЗ) и проживающих в Архангельской обл. более 10 лет. Критериями исключения были наличие психических заболеваний, установленных врачом-психиатром согласно нозологической номенклатуре и требующих психиатрического лечения, обострение хронических заболеваний и симптомы острых инфекций. В исследовании приняли участие 611 человек, доля отклика составила 62,2%. Обследование участников БИЖ проводили на базе консультативно-диагностической поликлиники Северного ГМУ (Архангельск). Оно включало анкетирование и медицинское обследование, в ходе которого оценивали двигательные и сенсорные функции. Оценку когнитивных и психологических функций проводили во время отдельного визита, от которого отказались 85 участников (13,9%).

Выраженность депрессивного синдрома оценивали в баллах по шкале депрессии Бека [1], наличие умеренного (или выраженного) депрессивного синдрома определяли как ≥ 14 баллов.

В ходе анкетирования собирали данные социально-демографических характеристик: пол, возраст, наличие высшего образования, семейное положение, трудоустройство (полная или частичная занятость), наличие финансовых затруднений при покупке продуктов, одежды. Факторы образа жизни включали курение, опасное употребление алкоголя (≥ 8 баллов по международному опроснику AUDIT для выявления проблем с употреблением алкоголя — Alcohol Use Disorders Identification Test), наличие гиподинамии, выявляемой при помощи краткой версии международного опросника для оценки физической активности (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ).

Наличие соматической патологии оценивали по результатам медицинского обследования. Ожирение определяли при ИМТ ≥ 30 кг/м². Артериальную гипертензию определяли при САД ≥ 130 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 85 мм рт. ст. и/или было сообщение о приеме гипотензивных препаратов. Наличие дислипидемии определяли при уровне общего холестерина $\geq 5,2$ ммоль/л, и/или триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л, и/или ЛПНП > 3 , и/или ЛПВП < 1 ммоль/л для мужчин и ЛПВП $< 1,2$ ммоль/л для женщин, и/или было сообщение о приеме гиполипидемических препаратов. Сахарный диабет определяли при уровне $HbA_{1c} \geq 6,5\%$, и/или было сообщение о приеме противодиабетических препаратов, и/или было сообщение о наличии ранее диагностированного врачом диабе-

та с указанием типа и назначенного лечения (инсулин, лекарственные препараты или диета).

Для оценки силы сжатия кисти использовали наилучший результат из шести при помощи кистевой динамометрии (кг) с использованием цифрового ручного динамометра «Jamar+DigitalDynamometer» («Patterson Medical», Великобритания) по протоколу Southampton [23]. Снижение силы сжатия определяли как результат динамометрии в диапазоне ниже значения 10-го перцентиля (P10) для соответствующего пола (<35,8 кг для мужчин и <21,9 кг для женщин анализируемой выборки). Преастиению (начальная стадия старческой астении, когда у пожилого человека начинают проявляться признаки возраст-ассоциированного снижения физиологического резерва организма, но не достигают уровня, необходимого для определения синдрома) определяли как ≤ 9 баллов по результатам проведения краткой батареи тестов физического функционирования (КБТФФ) [17].

Остроту зрения оценивали с помощью таблиц Сивцева—Головина, которую считали сниженной при остроте зрения вдаль лучше видящего глаза с максимальной коррекцией ниже 10-го перцентиля (<0,8 усл. ед.) для анализируемой выборки [4]. Остроту слуха оценивали по дистанции восприятия шепотной речи (0—6 м). Ухудшение слуха определяли как восприятие шепотной речи лучше слышащим ухом с расстояния, находящегося в диапазоне ниже 10-го перцентиля (<2,5 м) для анализируемой выборки [10].

Для оценки когнитивных функций использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCa), результат <26 баллов рассматривали как снижение когнитивных функций [12].

Оценка в баллах по шкале депрессии Бека (основная рассматриваемая зависимая переменная) имела скошенные распределения в анализируемых группах и была представлена средними значениями (M) вместе с медианами (Me) и квартилями (Q1; Q3). Анализируемые категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений с процентными долями. Для сравнения групп по баллам, набранным по шкале Бека, использовали тест Манна—Уитни и критерий Джонкхиера—Терпстра для тренда, для сравнения по категориальным признакам — тест χ^2 Пирсона. Оценка связи выраженности депрессивного синдрома со снижением функциональных характеристик проведена отдельно для мужчин и женщин с применением многомерного негативного биномиального регрес-

сионного анализа с учетом инфляции нулевых значений (Zero-Inflated Negative Binomial regression, ZINB). На первом этапе данный анализ проводили с коррекцией на возраст, образование, семейное положение, финансовые трудности и наличие гиподинамии (модель 1), на втором этапе — с коррекцией на эти же переменные и учетом взаимного влияния переменных, отражающих функциональные нарушения (модель 2). Результаты анализа (доверительное отношение к другим людям, чувство сплоченности и единства с другими людьми) представлены в виде регрессионных коэффициентов В с 95% доверительными интервалами (ДИ). Регрессионные коэффициенты В отражают средние процентные изменения значений зависимой количественной переменной (балльная оценка по шкале депрессии Бека) при наличии категориальных признаков (снижения функциональных показателей), включаемых в регрессионные модели в качестве бинарных независимых переменных. Статистически значимыми считали различия между группами и связи между изучаемыми переменными при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с использованием Stata 18.0 («Stata Corp.», США).

Исследование БИЖ одобрено локальным этическим комитетом Северного ГМУ (Архангельск), протокол № 03/04-23 от 26.04.2023. Все участники предоставили письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 225 (36,8%) мужчин и 386 (63,2%) женщин. Распределение мужчин и женщин по пятилетним возрастным группам (60—64, 65—69 и 70—74 лет) не имело значимых различий (табл. 1). Наличие умеренного депрессивного синдрома (≥ 14 баллов по шкале Бека) выявлено у 49 (9,3%) участников — 38 (11,2%) женщин и 11 (5,6%) мужчин ($p = 0,041$). В сравнении с мужчинами, женщины значительно чаще сообщали о финансовых трудностях (11,7% против 6,7%), чаще имели ожирение (46,4% против 28,4%) и дислипидемию (74,4% против 56,4%). Мужчины, в сравнении с женщинами, имели значительно большую долю состоящих в браке (83,1% против 40,7%), чаще сообщали о курении (23,6% против 7,3%) и опасном употреблении алкоголя (22,3% против 1,3%).

При рассмотрении функциональных параметров, снижение силы сжатия кисти, определенное значением P10 для результатов кистевой динамометрии у мужчин и женщин в отдельности, встре-

Характеристики участников исследования по полу ($n=611$), абс. число (%)

Параметр	Мужчины, $n=225$	Женщины, $n=386$	p^*
Возраст, лет			
60–64	91 (40,4)	131 (33,9)	0,148
65–69	70 (31,1)	118 (30,6)	
70–74	64 (28,4)	137 (35,5)	
Социальная характеристика			
высшее образование	72 (32)	117 (30,3)	0,663
женат или замужем	183 (81,3)	157 (40,7)	<0,001
наличие работы ¹	79 (35,1)	107 (27,7)	0,056
финансовые трудности ²	15 (6,7)	45 (11,7)	0,044
Характеристика образа жизни			
курение в настоящем	53 (23,6)	28 (7,3)	<0,001
опасное употребление алкоголя ³	50 (22,3)	5 (1,3)	<0,001
гиподинамия ⁴	17 (7,6)	35 (9,1)	0,518
Сопутствующая патология			
ожирение ⁵	64 (28,4)	179 (46,4)	<0,001
артериальная гипертензия ⁶	196 (87,1)	326 (84,5)	0,370
дислипидемия ⁷	127 (56,4)	287 (74,4)	<0,001
сахарный диабет ⁸	59 (26,2)	99 (25,7)	0,876
Функциональные нарушения			
снижение силы сжатия кисти ⁹	24 (10,7)	42 (10,9)	0,932
преаестения (признаки астении) ¹⁰	13 (5,8)	49 (12,8)	0,006
ухудшение зрения ¹¹	19 (8,4)	51 (13,3)	0,073
слуха ¹²	29 (12,9)	35 (9,1)	0,137
когнитивных функций ¹³	29 (15,3)	55 (16,2)	0,772

Примечание. ¹ Полная или частичная занятость; ² наличие финансовых затруднений при покупке продуктов, одежды; ³ тест AUDIT ≥ 8 баллов; ⁴ согласно краткой версии международного опросника для определения физической активности (IPAQ); ⁵ ИМТ ≥ 30 кг/м²; ⁶ САД > 130 мм рт. ст. и/или ДАД > 85 мм рт. ст., и/или прием гипотензивных препаратов; ⁷ общий холестерин $\geq 5,2$ ммоль/л, и/или триглицериды $> 1,7$ ммоль/л, и/или ЛПНП > 3 , и/или ЛПВП < 1 ммоль/л для мужчин и $< 1,2$ ммоль/л для женщин, и/или прием гиполипидемических препаратов; ⁸ HbA_{1c} $\geq 6,5\%$, и/или прием противодиабетических препаратов, и/или сообщение о наличии диагностированного врачом диабета с указанием типа и назначенного лечения (инсулин, лекарственные препараты или диета); ⁹ сила сжатия кисти < 10 перцентилей ($< 35,8$ кг для мужчин и $< 21,9$ кг для женщин); ¹⁰ ≤ 9 баллов по краткой батарее тестов физического функционирования; ¹¹ острота зрения вдаль лучше видящего глаза с максимальной коррекцией < 10 перцентилей ($< 0,8$ у. е.); ¹² расстояние восприятия шепотной речи лучше слышащим ухом < 10 перцентилей ($< 2,5$ м); ¹³ тест MoCa < 26 баллов. * Тест χ^2 Пирсона.

чалось у 10,7% женщин и у 10,9% мужчин (см. табл. 1). При этом женщины значительно чаще мужчин имели преаестению (12,8% против 5,8%, $\rho=0,006$). Синдром сенсорных дефицитов (ухудшение зрения или слуха) имели 21,9% участников (19,7% женщин и 18,2% мужчин). Ухудшение зрения определено у 11,5% участников (13,3% женщин и 8,4% мужчин), слуха — у 10,5% в общей выборке (9,1% женщин и 12,9% мужчин). Снижение когнитивных функций наблюдали у 15,9% участников (16,2% женщин и 15,3% мужчин).

Выраженность депрессивного синдрома, оцениваемая числом баллов по шкале депрессии Бека,

в зависимости от социально-демографических признаков, факторов образа жизни и характеристик здоровья рассматривали отдельно для мужчин и женщин (табл. 2). У женщин медиана балльной оценки по шкале депрессии Бека увеличивалась с возрастом ($\rho < 0,001$), была выше при наличии финансовых трудностей у женщин (Me=9 против Me=6, $\rho=0,004$), снижения силы сжатия кисти (Me=8 против Me=6, $\rho=0,025$), преаестении (Me=10 против Me=5, $\rho < 0,001$), ухудшении слуха (Me=9 против Me=6, $\rho < 0,001$), а также при снижении когнитивных функций (Me=8,8 и при Me=6,4, $\rho=0,035$). У мужчин выраженность де-

прессивного синдрома была выше при наличии преастении ($Me=11$ против $Me=3$, $\rho=0,001$), ухудшении зрения ($Me=7$ против $Me=3$, $\rho=0,022$) и при снижении когнитивных функций ($Me=6$ против $Me=3$, $\rho=0,039$). Уровень образования, семейное положение, занятость, изучаемые заболевания и патологические состояния, курение и опасное употребление алкоголя не продемонстрировали статистически значимой связи с выраженностью депрессивного синдрома у мужчин и женщин.

Результаты многомерного регрессионного анализа для оценки связи выраженности депрессивного синдрома, оцененного по шкале депрессии Бека, и функциональных нарушений показали выраженную статистически значимую связь с признаками депрессивного синдрома для преастении, особенно у мужчин (табл. 3). При построении модели 1 наличие преастении у мужчин было связано с увеличением балльной оценки по шкале депрессии Бека в среднем на 80%, при построении модели 2 — на 86% в сравнении с мужчинами без преастении. Для других рассматриваемых функциональных на-

рушений (снижение силы сжатия кисти, зрения, слуха и когнитивных функций) у мужчин не выявлено статистически значимых связей с выраженностью депрессивного синдрома.

У женщин выраженность депрессивного синдрома ассоциировалась с ухудшением слуха, преастенией и наличием когнитивного снижения. При построении модели 1 ухудшение слуха было связано с увеличением балльной оценки по шкале депрессии Бека в среднем на 49%, при построении модели 2 — на 39%. В модели 1 наличие преастении было связано с увеличением выраженности депрессивного синдрома в среднем на 49%, в модели 2 — на 35%. Снижение когнитивных функций было связано с увеличением выраженности депрессивного синдрома на 21% в модели 1, однако после учёта взаимного влияния переменных, отражающих функциональные нарушения (модель 2), статистически значимой связи выявлено не было.

По результатам исследования, умеренно выраженный депрессивный синдром, оцененный как ≥ 14 баллов по шкале депрессии Бека, был выявлен

Таблица 2

Выраженность депрессивного синдрома у мужчин и женщин в зависимости от социально-демографических признаков, факторов образа жизни и характеристик здоровья

Параметр	Оценка по шкале депрессии Бека, баллы					
	мужчины, $n=225$			женщины, $n=386$		
	М	Me (Q1; Q3)	p^*	М	Me (Q1; Q3)	p^*
Возраст, лет						
60–64	4,6	3 (1; 7)	0,672	5,5	4,5 (2; 8)	<001
65–69	4,7	4 (1; 7)		6,8	6 (3; 9)	
70–74	5,3	4 (1; 7)		8,2	7 (4; 11)	
Высшее образование						
да	3,9	3 (1; 6)	0,176	6,1	5 (3; 8)	0,129
нет	5,3	4 (1; 7)		7,2	6 (3; 10)	
Женат или замужем						
да	4,7	3 (1; 7)	0,101	6,2	5 (3; 8,5)	0,118
нет	5,5	5 (2; 9)		7,3	3 (3; 9,5)	
Наличие работы ¹						
да	4,5	4 (1; 7)	0,974	5,9	6 (3; 8)	0,295
нет	5	3,5 (1; 7)		7,2	6 (3; 10)	
Финансовые трудности ²						
да	9,5	8 (1; 12)	0,087	8,9	9 (4; 12)	0,004
нет	4,5	3 (1; 6,5)		6,6	6 (3; 9)	
Курение в настоящем						
да	4,3	3 (1; 7)	0,588	8,2	6,5 (3,5; 12)	0,336
нет	5	4 (1; 7)		6,8	6 (3; 9)	

Параметр	Оценка по шкале депрессии Бека, баллы					
	мужчины, n=225			женщины, n=386		
	М	Ме (Q1; Q3)	p*	М	Ме (Q1; Q3)	p*
Опасное употребление алкоголя ³						
да	7,4	4 (1; 9)	0,360	6,5	10,5 (5; 16)	0,215
нет	4,3	3 (1;6)		5,6	6 (3; 9)	
Гиподинамия ⁴						
да	8,6	6,5 (3; 11)	0,067	9,3	8 (3,5; 14,5)	0,088
нет	4,5	3(1;6)		6,7	6 (3; 9)	
Ожирение ⁵						
да	5,2	3(1; 7)	0,875	6,8	6 (3; 9)	0,524
нет	4,7	4 (1; 7)		6,9	6 (3; 9)	
Артериальная гипертензия ⁶						
да	4,7	3 (1; 7)	0,287	6,9	6 (3; 9)	0,609
нет	5,6	4 (2,5; 7)		6,8	6 (2; 9)	
Дислипидемия ⁷						
да	4,8	4 (1; 7)	0,801	6,7	6 (3; 9)	0,567
нет	4,8	3 (1; 7)		7,3	6 (3; 10)	
Сахарный диабет ⁸						
да	4,2	3 (1; 6)	0,474	7,1	7 (4; 10)	0,160
нет	5	4 (1; 7)		6,8	6 (3; 9)	
Снижение силы сжатия кисти ⁹						
да	5,9	5 (3; 8)	0,131	9,2	8 (3; 11)	0,025
нет	4,7	3 (1; 6)		6,5	6 (3; 9)	
Преастиения (признаки астении) ¹⁰						
да	11,1	11 (6; 13)	0,001	11,3	10 (6; 16)	<0,001
нет	4,5	3 (1; 6)		6,2	5 (3; 9)	
Ухудшение зрения ¹¹						
да	7,2	7 (4; 12)	0,022	7,7	6 (3; 9)	0,516
нет	4,6	3 (1; 6)		6,8	6 (3,5; 10)	
Ухудшение слуха ¹²						
да	4,8	4 (1; 7)	0,956	12,1	8 (6; 18)	<0,001
нет	4,7	4 (0,5; 7,5)		6,4	6 (3; 9)	
Снижение когнитивных функций ¹³						
да	7,3	6 (2; 10)	0,039	8,8	6 (4; 12)	0,035
нет	4,3	3 (1; 6)		6,4	6 (3; 9)	

Примечание. ¹ Полная или частичная занятость; ² наличие финансовых затруднений при покупке продуктов, одежды; ³ тест AUDIT ≥ 8 баллов; ⁴ согласно краткой версии международного опросника для определения физической активности (IPAQ); ⁵ ИМТ ≥ 30 кг/м²; ⁶ САД > 130 мм рт. ст. и/или ДАД > 85 мм рт. ст., и/или прием гипотензивных препаратов; ⁷ общий холестерин $\geq 5,2$ ммоль/л, и/или триглицериды $> 1,7$ ммоль/л, и/или ЛПНП > 3 , и/или ЛПВП < 1 ммоль/л для мужчин и/или $< 1,2$ ммоль/л для женщин, и/или прием гиполипидемических препаратов; ⁸ HbA_{1c} $\geq 6,5\%$, и/или прием противодиабетических препаратов, и/или сообщение о наличии диагностированного врачом диабета с указанием типа и назначенного лечения (инсулин, лекарственные препараты или диета); ⁹ сила сжатия кисти < 10 процентиля ($< 35,8$ кг для мужчин, $< 21,9$ кг для женщин); ¹⁰ ≤ 9 баллов по краткой батарее тестов физического функционирования; ¹¹ острота зрения вдаль лучше видящего глаза с максимальной коррекцией < 10 процентиля ($< 0,8$ у. е.); ¹² расстояние восприятия шепотной речи лучше слышащим ухом < 10 процентиля ($< 2,5$ м); ¹³ тест MoCa < 26 баллов. * Критерии Манна–Уитни и Джонкхиера–Терпстра для тренда — для порядковых категориальных переменных, тест χ^2 Пирсона — для дихотомических категориальных переменных.

Результаты многомерного регрессионного анализа выраженности депрессивного синдрома и функциональных характеристик у мужчин и женщин, коэффициент регрессии (95% ДИ)

Параметр	Мужчины, n=225		Женщины, n=386	
	модель 1*	модель 2**	модель 1*	модель 2**
Снижение силы сжатия кисти ¹	0,16 (-0,30; 0,61)	-0,06 (-0,53; 0,41)	0,21 (-0,03; 0,46)	0,09 (-0,15; 0,33)
Преастиения (признаки астении) ²	0,80 (0,27; 1,32)	0,86 (0,25; 1,47)	0,49 (0,27; 0,70)	0,35 (0,12; 0,58)
Ухудшение зрения ³	0,44 (-0,05; 0,93)	0,35 (-0,17; 0,86)	0,13 (-0,12; 0,37)	0,12 (-0,15; 0,39)
слуха ⁴	0,04 (-0,39; 0,47)	0,03 (-0,44; 0,49)	0,49 (0,23; 0,76)	0,39 (0,13; 0,66)
Снижение когнитивных функций ⁵	0,36 (-0,01; 0,74)	0,32 (-0,06; 0,70)	0,21 (0; 0,42)	0,14 (-0,08; 0,35)

Примечание. ¹ Сила сжатия кисти <10 процентиля (<35,8 кг для мужчин, <21,9 кг для женщин); ² ≤9 баллов по краткой батарее тестов физического функционирования; ³ острота зрения вдаль лучше видящего глаза с максимальной коррекцией <10 процентиля (<0,8 у. е.); ⁴ расстояние восприятия шепотной речи лучше слышащим ухом <10 процентиля (<2,5 м); ⁵ тест MoCa <26 баллов. * Результаты многомерного негативного биномиального регрессионного анализа с учетом инфляции нулевых значений (ZINB) с коррекцией на возраст, образование, семейное положение, финансовые трудности и низкую физическую активность; ** результаты ZINB с коррекцией на те же факторы, что и в модели 1, с учётом взаимного влияния переменных, отражающих функциональные нарушения.

почти у 10% участников. Это согласуется с данными других авторов о том, что распространенность депрессии у лиц старших возрастных групп составляет 13,3–43% в зависимости от используемых диагностических инструментов [18]. Такие колебания, скорее всего, обусловлены разными подходами к выявлению депрессии. Распространённость умеренного депрессивного синдрома у женщин была в 2 раза выше, чем у мужчин (11,2% против 5,6%), что также соответствует данным литературы [2]. В сравнении с мужчинами, женщины в обследуемой выборке реже состояли в браке, чаще сообщали о финансовых трудностях, имели более высокую распространённость ожирения, что, вероятно, способствовало большей выраженности признаков депрессии.

По нескорректированным оценкам, у женщин по сравнению с мужчинами выраженность депрессивного синдрома увеличивалась с возрастом, ассоциировалась с финансовыми трудностями, снижением силы сжатия кисти, преастиениями, нарушением слуха и снижением когнитивных функций. У мужчин значимыми факторами, связанными с выраженностью депрессивного синдрома, были преастиения, ухудшение зрения и снижение когнитивных функций. При коррекции на социально-демографические факторы, уровень физической активности и с учетом взаимного влияния функциональных нарушений у мужчин, наличие признаков преастиения было связано со средним повышением балла по шкале Бека на 86%, у женщин — на 35%. Некоторые авторы отмечают у лиц пожилого возраста прямую корреляцию

уровня депрессии ($r=0,53$) и проявлений синдрома старческой астении ($r=0,46$) [6]. Другие авторы сообщают, что большую выраженность симптомов депрессии наблюдают у людей с ограничениями в повседневной активности и социальной включённости [2]. В нескольких исследованиях было показано, что хронические заболевания с поражением опорно-двигательной системы, сопровождающиеся болевым синдромом, увеличивали риск развития депрессии [21]. Напротив, ежедневная легкая физическая нагрузка выступала протективным фактором в отношении депрессивного расстройства [21]. Эти данные согласуются с результатами проспективных исследований, в которых нарушения физического функционирования выступали важным предиктором развития депрессии у пожилых людей [24].

В настоящее время имеются данные о связи депрессии и когнитивных нарушений. В частности, при повышенном уровне стресса и депрессии у лиц пожилого возраста отмечают более выраженные проявления когнитивных нарушений [7]. В нашем исследовании снижение когнитивных функций ассоциировали с большей выраженностью депрессивного синдрома только у женщин при учёте социально-демографических характеристик (возраст, образование, семейное положение, наличие финансовых трудностей) и уровня физической активности. При этом сопоставление регрессионных коэффициентов у мужчин и женщин не позволяет однозначно утверждать о меньшей роли когнитивных нарушений у мужчин. Отсутствие статистической значимости связи когнитивных

нарушений с выраженностью депрессивного синдрома у мужчин, вероятно, обусловлено меньшей численностью этой подгруппы и, соответственно, недостаточной статистической мощностью. После коррекции на взаимное влияние всех функциональных нарушений связь снижения когнитивных функций с выраженностью депрессивного синдрома у женщин утратила статистическую значимость. Это может свидетельствовать о том, что когнитивные нарушения не являются самостоятельным фактором риска развития депрессивного синдрома. Снижение когнитивных функций часто сопровождается нарушениями физического функционирования, мышечной слабостью, снижением зрительно-аудиторного восприятия и социальной изоляцией, которые, судя по результатам анализа, имеют более существенные независимые связи с выраженностью депрессии, чем снижение когнитивных функций.

Согласно некоторым клинико-эпидемиологическим исследованиям, оториноларингологическая патология, сопровождающаяся снижением слуха и тугоухостью, встречается примерно у 30% лиц пожилого возраста [11]. В нашем исследовании снижение слуха было выявлено у 11,5% всех участников. При этом связь ухудшения слуха и выраженности депрессивного синдрома была выявлена только у женщин и сохранялась как при коррекции на социально-демографические факторы и гиподинамию, так и при коррекции на взаимное влияние других функциональных расстройств, что говорит о независимом эффекте ухудшения слуха на выраженность депрессивного синдрома у женщин. Возможно, это связано с тем, что женщины более чувствительны к ухудшению качества социального взаимодействия, вызванному сенсорными дефицитами [22].

Хронические заболевания респондентов, такие как артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, сахарный диабет, в нашем исследовании не имели значимых связей с проявлениями депрессивного синдрома, что частично согласуется с данными литературы. Так, согласно результатам исследования факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и депрессии, значимые связи также не были определены [21]. Однако другие источники сообщают, что наличие некоторых хронических заболеваний значимо повышает риск депрессии [16]. Перенесенное в прошлом ОНМК было показано как значимый фактор риска развития депрессии, а наличие хронической ИБС — как не имеющее связи с депрессивным расстройством [20].

Известно, что значимый вклад в развитие депрессивного синдрома у лиц старше 75 лет вносят нарушения сна и прием снотворных лекарственных препаратов [21]. Однако мы не рассматривали связь депрессивного синдрома с нарушениями сна, поскольку использованная шкала депрессии Бека включает вопрос о качестве сна [1].

Также источники литературы сообщают, что выраженность депрессии гораздо выше у инвалидов и социально ограниченных людей [19]. У всех участников исследования была выявлена значимая связь нарушения двигательных функций (признаки преастении) и депрессии — как у женщин, так и у мужчин. До настоящего времени не проводили исследования связи преастении и депрессии у пожилых людей, однако некоторые авторы указывают на прямую корреляцию уровня депрессии у лиц пожилого возраста ($r=0,53$) и проявлений синдрома старческой астении ($r=0,46$) [5].

Проведённое нами исследование вносит вклад в изучение связи комплекса функциональных нарушений и признаков преастении с выраженностью депрессивного синдрома у пожилого населения, проживающего в условиях Европейского Севера России. Преастению, ухудшение слуха, когнитивные нарушения можно рассматривать в клинической практике как индикаторы риска депрессивного синдрома у пожилых пациентов с учётом пола, что свидетельствует о важности раннего их выявления и коррекции. Для сохранения активного долголетия, выявленные симптомы депрессивного синдрома также можно рассматривать в контексте субдепрессии, выявление которой значимо для дальнейшего своевременного обследования пожилых людей и коррекции у них снижения как когнитивных функций и сенсорного дефицита (особенно у женщин), так и физического функционирования.

Полученные нами данные о распространенности депрессивного синдрома (9,3%) у пожилых жителей Архангельска имеют отличия в сравнении с результатами исследований в других регионах России. Так, по результатам исследования, проведенного в 2018 г. в Санкт-Петербурге, распространенность депрессии у лиц 65 лет и старше составила 34,2% [13]. По данным социологического исследования, проведенного в ряде регионов РФ, распространенность тревоги и депрессии в 2023 г. в Республике Чечня составила 21,5%, в Республике Мордовия — 25,1%, в Республика Саха — 31%, в Тульской обл. — 72,3%, в Астраханской обл. — 70,8%, в Брянской обл. — 70,2% [15]. Средние показатели распространенности тревоги и депрессии

в России у лиц старше 60 лет на 2023 г. составляли 53,4% [4, 15]. Данные вариации, вероятно, обусловлены различием используемых инструментов для определения депрессивных проявлений, рассмотрением исключительно депрессивного синдрома, но не тревожных расстройств в нашем исследовании.

Преимуществом настоящего исследования является использование репрезентативной выборки лиц 60–74 лет, проживающих на Европейском Севере России, что повышает внешнюю валидность результатов. Применение стандартизированных и валидированных инструментов — шкалы депрессии Бека для оценки выраженности депрессивного синдрома и краткой батареи тестов физического функционирования для оценки признаков преаестии — обеспечивает надёжность собранных данных и их сопоставимость с результатами других исследований. Анализ проводили с использованием двухэтапного подхода: на первом этапе — с коррекцией на социально-демографические факторы и физическую активность, на втором — с дополнительным учётом взаимного влияния функциональных нарушений. Это позволило выделить независимые ассоциации между отдельными видами функциональных нарушений и выраженностью депрессивного синдрома. Стратификация по полу позволила выявить половые различия в связях между выраженностью депрессивного синдрома и функциональными нарушениями.

Исследование также имеет ряд ограничений. Поперечный дизайн не позволяет установить причинно-следственные связи: невозможно с уверенностью утверждать, являются ли функциональные нарушения предиктором депрессивного синдрома или же депрессивный синдром способствует ухудшению физического состояния и когнитивных функций. Неидеальный отклик мог повлиять на репрезентативность выборки: в исследовании могли быть недопредставлены лица с выраженным депрессивным синдромом, когнитивными или двигательными нарушениями, менее склонные к участию в исследованиях, что могло привести к заниженной оценке распространённости нарушений и изучаемых связей. Ряд измерений проводили с использованием скрининговых инструментов. Так, ухудшение слуха и зрения определяли только по результатам восприятия шепотной речи и с помощью таблиц Сивцева—Головина, что ограничивает точность оценки степени сенсорных нарушений. Шкала Бека также является скрининговым инструментом, ориентированным на выявление выраженности депрессивного синдрома, но не предназначенным для постановки клинического диагноза.

Хотя стратификация по полу обоснована с точки зрения биопсихосоциальных различий, отдельный анализ привёл к уменьшению объёма анализируемых выборок, что снизило статистическую мощность сравнений и могло затруднить выявление значимых связей, особенно у мужчин. Несмотря на учёт основных демографических и поведенческих факторов, остаётся вероятность влияния неучтённых переменных (резидуального конфаундинга), таких как уровень социальной поддержки, особенности питания, медикаментозное лечение, наличие хронического стресса, хроническая боль и др. Также ограниченность исследования одним регионом не позволила в полной мере оценить региональные особенности связи депрессивного синдрома с социально-демографическими характеристиками, образом жизни, параметрами здоровья и функциональными способностями у пожилых жителей Европейского Севера России. Выявление таких особенностей требует проведения аналогичных по дизайну исследований в других регионах, с отличающимися социально-демографическими и климатогеографическими характеристиками.

Выводы

У лиц пожилого возраста, проживающих в Архангельске, выявлены половые различия в связях выраженности депрессивного синдрома с функциональными нарушениями. Преаестия была наиболее значимым независимым фактором, ассоциированным с выраженностью депрессивного синдрома у мужчин, и была значимо связана с выраженностью депрессивного синдрома у женщин. При этом у женщин выраженность депрессивного синдрома была в большей степени связана с ухудшением слуха — с сенсорным дефицитом. Когнитивное снижение также ассоциировалось с выраженностью депрессивного синдрома у женщин, но эта ассоциация объяснялась связью снижения когнитивных функций с другими рассматриваемыми функциональными нарушениями. Результаты подчеркивают необходимость гендерно-ориентированного подхода к скринингу и профилактике депрессивного синдрома у пожилых людей, особенно при наличии комплексных возраст-ассоциированных функциональных нарушений.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Авдеева Т.И., Кинкулькина М.А., Иванец Н.Н. Исследование возможностей Шкалы оценки поздних депрессий (вариант 1.0) в качестве рейтингового психометрического инструмента при депрессиях пожилого возраста // Рос. психиат. журн. 2012. № 4. С. 19–28.
2. Воробьев П.А., Власов А.В. Депрессия в пожилом возрасте // Клинический геронтолог. 2007. № 3. С. 22–28.

3. Ефимова Л.П., Долгих В.Т. Показатели кардиометаболического риска и психологический статус у нормотензивных представителей пришлого населения Севера Сибири // Сибирский мед. журн. 2009. Т. 91, № 8. С. 23–25.
4. Единая межведомственная информационно-статистическая система «Государственная статистика». М., 2025.
5. Зеленцов Р.Н., Поскотникова Л.В., Синайская М.А. и др. Оценка зрительных функций в рамках сенсорного домена индивидуальной жизнеспособности у лиц пожилого возраста // Вестн. офтальмол. 2024. Т. 140, № 6. С. 45–54. <https://doi.org/10.17116/oftalma202414006145>
6. Ибрагимов Р.Б., Посметьева О.С., Зуйкова А.А., Остроушко Н.И. Взаимосвязь депрессии, когнитивных нарушений и старческой астении у пожилых пациентов на терапевтическом участке // Прикладные информ. аспекты мед. 2019. Т. 22, № 1. С. 49–53. <https://doi.org/10.18499/2070-9277-2019-22-1-49-53>
7. Качевская Е.Н. Взаимосвязь уровня стресса и депрессии с наличием когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста // Общество: социол., психол., педагог. 2025. № 5. С. 82–87. <https://doi.org/10.24158/spp.2025.5.9>
8. Киселева Г.В., Рафальская К.А. Распространенность гериатрических синдромов у пациентов врача общей практики // Рос. семейный врач. 2017. Т. 21, № 4. С. 21–27. <https://doi.org/10.17816/RFD2017421-28>
9. Клинические рекомендации: Старческая астения — 2024–2025–2026 (05.06.2024). Утверждены Минздравом РФ. М., 2024.
10. Моисеева А.А., Репницын Г.М., Зеленцов Р.Н. и др. Оценка функции слуха в рамках сенсорного домена индивидуальной жизнеспособности у лиц 60–74 лет // Успехи геронтол. 2024. Т. 37, № 6. С. 722–730. <https://doi.org/10.34922/AE.2024.37.6.006>
11. Перельгин К.В. Сенсоневральная тугоухость и вестибулярная функция у пожилых // Науч. ведомости Белгородского ГУ (серия «Медицина. Фармация»). 2010. Т. 93, № 12. С. 89–92.
12. Ружневская Е.В., Смирнова С.В., Егорова П.Л. Оценка когнитивных функций и методы их коррекции у пожилых людей // Вестн. Ивановской мед. акад. 2018. Т. 32, № 2. С. 37–40.
13. Турушева А., Фролова Е. Взаимосвязь депрессии и когнитивных нарушений в российской популяции лиц старше 65 лет: результаты исследования «Хрусталь» // Врач. 2018. Т. 9, № 29. С. 26–30. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-06>
14. Шлепцова М.В., Фролова Е.В. Распространенность основных гериатрических синдромов в практике врача-гериатра амбулаторного этапа и возможности их коррекции // Рос. семейный врач. 2018. Т. 22, № 2. С. 30–36. <https://doi.org/10.17816/RFD2018230-36>
15. Шматова Ю.Е., Белехова Г.В. Группы риска развития тревоги и депрессии среди россиян старше 60 лет (результаты социологического исследования) // Гражданство, гражданское общество и стабильность. 2024. Т. 7, № 4. С. 95–112. [https://doi.org/10.14258/ssi\(2024\)4-06](https://doi.org/10.14258/ssi(2024)4-06)
16. Conde-Sala J.L., Garre-Olmo J., Calvo-Perxas L. et al. Course of depressive symptoms and associated factors in people aged 65+ in Europe: A two-year follow-up // J. Affect. Disord. 2019. № 245. P. 440–450. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.358>
17. Cook S., Malyutina S., Kudryavtsev A.V. et al. Know Your Heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35–69 years from two Russian cities, 2015–18 [version 3; peer review: 3 approved] // Wellcome Open Res. 2018. № 3. P. 1–30. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.14619.3>
18. Jalali A., Ziapour A., Karimi Z. et al. Global prevalence of depression, anxiety, and stress in the elderly population: a systematic review and meta-analysis // BMC Geriatr. 2024. Vol. 24, № 1. P. 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05311-8>
19. Labakova A., Molchanov S.N. Depression in the elderly // German Int. J. Modern Sci. 2021. № 19. P. 36–38. <https://doi.org/10.24412/2701-8369-2021-19-1-36-38>
20. Luppa M., Luck T., König H.-H. et al. Natural course of depressive symptoms in late life. An 8-year population-based prospective study // J. Affect. Disord. 2012. № 142. P. 166–171. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.05.009>
21. Maier A., Riedel-Heller S.G., Pabst A., Luppa M. Risk factors and protective factors of depression in older people 65+: A systematic review // PLoS ONE. 2021. Vol. 16, № 5. P. 1–38. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251326>
22. Mick P., Kawachi I., Lin F.R. The association between hearing loss and social isolation in older adults. // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2014. Vol. 150, № 3. P. 378–384. <https://doi.org/10.1177/0194599813518021>
23. Roberts H.C., Denison H.J., Martin H.J. et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach // Age Ageing. 2011. Vol. 40, № 4. P. 423–429. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr051>
24. Soysal P., Veronese N., Thompson T. et al. Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis // Ageing Res. Rev. 2017. № 36. P. 78–87. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.03.005>
25. Tkacheva O.N., Kotovskaya Y.V., Vorobyeva N.M. et al. Social, demographic and behavioral predictors of 5-year mortality in subjects over 85 years in Moscow // J. Geront. Geriatr. Res. 2021. Vol. 10, № 537. P. 1–6.
26. Wang J., Wu X., Lai W. et al. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis // Brit. med. J. Open. 2017. Vol. 7, № 8. P. 1–14. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017173>
27. World Health Organization (WHO). Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx), 2024.

Поступила в редакцию 07.07.2025

После доработки 28.07.2025

Принята к публикации 05.08.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 4. P. 528–538

A.N. Galushin¹, L.V. Poskotnikova², E.A. Krieger¹, O.A. Kharkova¹, E.V. Krivonogova²,
O.V. Krivonogova², R.N. Zelentsov¹, A.A. Moiseeva¹, I.A. Novikova¹, A.V. Kudryavtsev¹

ASSOCIATION BETWEEN DEPRESSION SYNDROME AND FUNCTIONAL DISORDERS IN ELDERLY RESIDENTS OF THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA

¹ Northern State Medical University, 51 Troitskiy ave., Arkhangelsk 163069, e-mail: tobassist@mail.ru;

² Academician N.P. Laverov Federal Research Center for Comprehensive Arctic Studies,
Ural Branch of RAS, 20 Nikolsky pr., Arkhangelsk 163020

Depression syndrome is one of the most common syndromes among the elderly and is directly associated with functional independence and quality of life. This study aimed to investigate the association between the severity of depression syndrome and functional disorders among individuals aged 60 to 74 years. In 2023, a cross-sectional study was conducted

on a random-sample in Arkhangelsk ($n=611$). Participants were examined for depression syndrome using the Beck Depression Scale. Functional disorders were evaluated using hand dynamometry, the Short Physical Performance Battery, the Montreal Cognitive Assessment, visual and hearing acuity tests. Zero-inflated negative binomial regression was used to analyze the associations between the severity of depression syndrome and functional disorders. After adjustment for age, education, marital status, financial difficulties, low physical activity, and all functional disorders, higher depression syndrome severity was associated with preasthenia gravis (an early stage of frailty) in both men and women and with hearing loss in women only. These findings underscore the importance of taking a gender-sensitive approach to screening for and preventing depression syndrome in older adults, especially those with complex age-related functional disorders.

Key words: *depression syndrome, functional disorders, elderly, preasthenia gravis, hearing loss*

И.Т. Муркамилов^{1,2}, К.А. Айтбаев², В.В. Фомин³, Ж.А. Муркамилова⁴,
З.Р. Райимжанов⁵, И.У. Абдурахманов⁶, Ж.И. Солижонов⁷, А.Ф. Юсупов⁸,
Т.Ф. Юсупова⁸, Э.Ф. Юсупова⁸, Ф.А. Юсупов⁸, А.И. Сабирова⁹

СВЯЗЬ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОЗВОНОЧНЫХ АРТЕРИЙ С ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИЦ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

¹ Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Кыргызстан, 720020, Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, e-mail: murkamilov.i@mail.ru; ² Учреждение «Салымбеков университет», Кыргызстан, 720040, Бишкек, ул. Боконбаева, 144; ³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1; ⁴ Центр семейной медицины № 7, Кыргызстан, 720040, Бишкек, ул. Т. Молдо, 3; ⁵ Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, 105094, Москва, Госпитальная пл., 3; ⁶ Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; ⁷ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки, Узбекистан, 100058, Ташкент, ул. Янгишахар 6-й проезд, ЗД; ⁸ Ошский государственный университет, Кыргызстан, 723500, Ош, ул. Ленина, 331; ⁹ Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина, Кыргызстан, 720011, Бишкек, ул. Киевская, 44

Цель исследования — оценка связи структурных изменений позвоночных артерий с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц среднего и пожилого возраста. В исследование были включены 387 пациентов 45–74 лет терапевтического профиля (средний возраст — 57,7±7,3 года), из них 196 мужчин и 191 женщина. Были изучены параметры позвоночных артерий, антропометрические, гемодинамические и биохимические показатели, а также частота факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в средней ($n=225$) и пожилой ($n=162$) возрастных группах. У пациентов пожилого возраста выявлены статистически значимо более высокие средние значения САД и ДАД, концентрация креатинина крови и более низкая расчетная СКФ по сравнению с пациентами среднего возраста. Частота артериальной гипертензии (66 % против 44,8 %, $p<0,05$), ХБП (32,1 % против 18,2 %, $p<0,05$), анемии (27,7 % против 14,2 %, $p<0,05$) и гипергликемии (22,2 % против 5,3 %, $p<0,05$) была значительно выше в пожилой группе. Уменьшение внутреннего диаметра правой и левой позвоночных артерий у лиц среднего возраста наблюдали в 13,7 и 9,7 % случаев соответственно, а в подгруппе пожилых пациентов — в 13,5 и 4,3 %. Диаметр позвоночной артерии коррелировал с возрастом ($r=-0,217$), ИМТ ($r=0,152$), количеством эритроцитов ($r=0,197$), концентрацией общего холестерина ($r=-0,138$), холестерина ЛПНП ($r=-0,125$), холестерина ЛПВП ($r=-0,129$) и расчетной СКФ ($r=-0,188$). У пожилых пациентов значимыми факторами сердечно-сосудистого риска являются повышение АД, анемия, гипергликемия и снижение СКФ. Для повышения эффективности вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений необходим регулярный контроль гемодинамических показателей, уровня гликемии

и функции почек с учетом состояния позвоночных артерий.

Ключевые слова: средний и пожилой возраст, старение, кровеносные сосуды, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, позвоночные артерии, прогноз

В настоящее время существует тенденция к увеличению доли пожилых людей в обществе, что приводит к росту численности пациентов старших возрастных групп в терапевтических стационарах. В связи с этим возникает необходимость детального изучения гериатрических синдромов с учётом пола и возраста. Согласно многочисленным исследованиям, гемодинамические и биохимические параметры крови оказывают влияние на тяжесть и прогноз возраст-ассоциированных заболеваний [11, 12, 21, 22].

Среди гемодинамических показателей особое внимание уделяется структурным изменениям пре- и церебральных артерий. С возрастом увеличивается толщина стенок прецеребральных сосудов вследствие атеро- и атеросклеротических изменений, что приводит к сужению их просвета. Кроме того, сосудистая стенка теряет свои упругоэластические свойства из-за уменьшения содержания эластических волокон и преобладания коллагена [6]. У лиц старших возрастных групп чаще всего отмечают атеросклеротические поражения брахиоцефальных сосудов и их ветвей [5, 15].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что структурные изменения позвоночных артерий вносят дополнительный вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и увеличивают частоту гериатрических синдромов [13, 16]. У пожилых людей часто наблюдаются головные боли, головокружения и шум в ушах, что частично обусловлено нарушением кровообращения в вертебробазиллярной системе. По мнению исследователей, выявление и коррекция структурных изменений сосудистой стенки могут способствовать снижению риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [1, 7, 27].

Цель исследования — изучить связь структурных изменений позвоночных артерий с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц среднего и пожилого возраста.

Материалы и методы

В период 2017–2023 гг. было проведено поперечное исследование на базе кафедры факультетской терапии Кыргызской ГМА им. И.К. Ахунбаева. В исследование были включены 196 мужчин и 191 женщина 45–74 лет, средний возраст — $57,7 \pm 7,3$ года. Критерии включения: возраст 45–74 года, информированное письменное согласие на участие, пациенты терапевтического профиля без декомпенсированных заболеваний внутренних органов. Критерии исключения: возраст младше 45 или старше 74 лет, наличие декомпенсированных патологий внутренних органов.

У всех пациентов анализировали частоту факторов риска ССЗ, включая тахикардию, артериальную гипертензию (АГ), избыточную массу тела, ожирение, анемию, гипергликемию, гипер- и дислипидемию, гипертриглицеридемию, протеинурию, снижение СКФ. Оценивали антропометрические показатели (рост, массу тела, ИМТ) и параметры гемодинамики (САД и ДАД, ЧСС).

Гематологическое исследование включало определение уровня гемоглобина, гематокритного числа, количества эритроцитов и тромбоцитов. Биохимический анализ крови выполняли для оценки концентрации глюкозы, общего холестерина (ОХС), холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП) и холестерина ЛПВП (ХС ЛПВП), триглицеридов, креатинина и С-РБ. В утренней порции мочи определяли наличие протеинурии. СКФ рассчитывали по формуле СКД–ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [8].

Всем пациентам выполняли УЗИ позвоночных артерий с использованием аппарата «Vivid-Q»

(«GE», США) с линейным датчиком 6–10 МГц. Измерения проводили с обеих сторон на уровне V₂-сегмента позвоночной артерии. Диаметр позвоночных артерий определяли в В-режиме, используя среднее значение трёх замеров просвета, учитывая отсутствие значимых пульсативных колебаний [4, 23]. Признаками гипоплазии позвоночных артерий считали уменьшение диаметра сосудов $\leq 2,9$ мм. В соответствии с целями исследования вся выборка была разделена на группу среднего ($n=225$) и пожилого ($n=162$) возраста.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica, версия 10.0. Данные представлены в виде M(SD), где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. В случаях, когда распределение отличалось от нормального, данные выражали как медиану и 25–75-й процентиля. Для сравнения групп использовали t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) и критерий Манна–Уитни (при ненормальном распределении). Для оценки корреляции применяли коэффициент Пирсона (при нормальном распределении) и ранговый коэффициент Спирмена (при ненормальном распределении). Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст участников двух обследованных групп составил 52,6 и 64,8 года ($p < 0,05$), что соответствует критериям среднего и пожилого возраста. Половой состав групп статистически значимо не различался (табл. 1). Показатели ИМТ, ЧСС, периферической крови, уровня глюкозы венозной крови, липидного спектра и С-РБ между группами не имели статистически значимых различий.

У пациентов пожилого возраста наблюдали статистически значимо более высокий уровень САД — 141 ± 21 мм рт. ст. против 129 ± 22 мм рт. ст. ($p < 0,05$) и ДАД — 86 ± 11 мм рт. ст. против 83 ± 12 мм рт. ст. ($p < 0,05$), а также повышенное содержание сывороточного креатинина — $83,2$ (68,8; 106,9) мкмоль/л против 74 (62,3; 93,3) мкмоль/л ($p < 0,05$). В то же время, расчетная СКФ в данной группе была статистически значимо ниже ($58,4 \pm 19,9$ мл/мин против $67,9 \pm 22,9$ мл/мин, $p < 0,05$), что соответствует данным литературы о возрастных изменениях уровня АД и снижении функции почек.

Протеинурия, рассматриваемая как лабораторный маркер генерализованной эндотелиальной дисфункции, оказалась значимо выше в группе

Характеристика обследованных пациентов среднего и пожилого возраста, $n=387$

Показатель	Пациенты среднего возраста, $n=225$	Пациенты пожилого возраста, $n=162$
Возраст, лет	52,6±4,55	64,8±3,68*
Мужчины, абс. число (%)	116 (51,6)	80 (49,4)
Женщины, абс. число (%)	109 (48,4)	82 (50,6)
ИМТ, кг/м ²	28,7±5,29	28,6±5,74
ЧСС, уд/мин	80±15	79±15
САД, мм рт. ст.	129±22	141±21*
ДАД, мм рт. ст.	83±12	86±11*
Гемоглобин, г/л	140,0±21,7	136,7±23,3
Гематокритное число, %	46,6±7,24	45,5±7,79
Эритроциты, ·10 ¹² /л	4,68±0,67	4,70±0,76
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л	275,7±83,9	266,5±86,8
Глюкоза венозной крови, ммоль/л	6,10±2,65	6,05±1,62
Общий холестерин, ммоль/л	5,13±1,30	4,91±1,34
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,15±0,29	1,14±0,30
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,39±1,07	3,19±1,09
Триглицериды, ммоль/л	1,80±1,17	1,65±1,10
С-РБ, мг/л	2,30 (0,60; 6,90)	2,50 (0,55; 7,15)
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	74 (62,3; 93,30)	83,2 (68,8; 106,9)*
СКФ, мл/мин	67,9±22,9	58,4±19,9*
Протеинурия, мг/л	1100 (500; 4675)*	430 (390; 3730)
Диаметр позвоночной артерии, мм		
D	3,45±0,49	3,51±0,67
S	3,64±0,54	3,69±0,52
Средний диаметр позвоночной артерии, мм	3,55±0,32	3,60±0,46
Диаметр позвоночной артерии, мм		
≤2,9 (D)	31 (13,7%)	22 (13,5%)
≤2,9 (S)	22 (9,7%)	7 (4,3%)

* $p<0,05$.

среднего возраста — 1100 (500; 4675) мг/л против 430 (390; 3730) мг/л ($p<0,05$). Средние значения атерогенных липидов также были несколько выше у пациентов этой группы (см. табл. 1). Дислипидемия, альбуминурия и в особенности их сочетание являются независимыми предикторами ССЗ и цереброваскулярных осложнений. Так, в исследовании российских коллег была продемонстрирована тесная связь числа пораженных сосудистых бассейнов и уровня альбуминурии у пациентов пожилого возраста с ИБС и сопутствующим периферическим атеросклерозом [19].

Данные литературы о количественных и качественных характеристиках позвоночных артерий у пациентов геронтологического профиля крайне

ограничены и противоречивы [24–26]. Чаще всего встречающимися аномалиями позвоночных артерий являются уменьшение диаметра, характера хода, угловая деформация и петлеобразование.

В нашем исследовании средние ($M\pm SD$) диаметры правой и левой позвоночных артерий у лиц среднего и пожилого возраста существенно не различались. В то же время, уменьшение внутреннего диаметра правой и левой позвоночных артерий у лиц среднего возраста наблюдали в 13,7 и 9,7% случаев соответственно, тогда как у пожилых пациентов — в 13,5 и 4,3% (см. табл. 1).

Согласно опубликованным данным, церебральное кровоснабжение на 70–85% обеспечивается каротидными артериями и на 15–30% — позвоноч-

Таблица 2

Частота факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у обследованных пациентов среднего и пожилого возраста (n=387), абс. число (%)

Показатель	Пациенты среднего возраста, n=225	Пациенты пожилого возраста, n=162
Избыточная масса тела	77 (34,2)	50 (30,8)
Ожирение (I, II, III степень)	83 (36,8)	49 (30,2)
Артериальная гипертензия	101 (44,8)	107 (66)*
Тахикардия	91 (40,4)	69 (42,5)
ХБП	41 (18,2)	57 (32,1)*
Анемия	32 (14,2)	45 (27,7)*
Гипергликемия	12 (5,3)	36 (22,2)*
Повышенный С-РБ	35 (15,5)	30 (18,5)
Гиперхолестеринемия	87 (38,6)	48 (29,6)
Дислипидемия	90 (40)	56 (34,5)
Гипертриглицеридемия	54 (24)	34 (20,9)
Протеинурия	41 (18,2)	25 (15,4)

* $p < 0,05$.

ными артериями [9]. У пациентов гериатрического профиля структурно-функциональные изменения позвоночных артерий могут приводить к цереброваскулярным расстройствам. Как отмечают исследователи, гипоплазия позвоночной артерии у пациентов с атеросклерозом пре- и церебральных артерий ухудшает внутричерепную гемодинамику и повышает риск ишемического инсульта [16]. Важно отметить, что при триплексном сканировании левую позвоночную артерию визуализировать сложнее, чем правую, что связано с различными вариантами строения артерий переходного типа, включая позвоночные.

По данным морфологических исследований, позвоночные артерии в большинстве случаев отходят от подключичных артерий, а в редких случаях (не более 5% по данным ряда авторов) левая позвоночная артерия берет начало от дуги аорты [18]. Согласно опубликованным данным, частота гипоплазии позвоночных артерий в общей популяции варьирует от 12,5 до 15% [3]. В нашем исследовании (см. табл. 1) уменьшение диаметра позвоночной артерии чаще отмечали с правой стороны. Примечательно, что у обследованных лиц среднего и пожилого возраста случаев гипоплазии и аплазии позвоночных артерий выявлено не было.

У пациентов геронтологического профиля структурно-функциональные изменения позвоночных артерий могут длительное время протекать бессимптомно или оставаться незамеченными на фоне

факторов сердечно-сосудистого риска. В литературе описан редкий случай врожденной аномалии развития — гипоплазии прецеребральных артерий у пациентки среднего возраста [2]. Этот случай интересен тем, что патология сосудистой стенки была выявлена на фоне ОНМК. В единичных исследованиях уменьшение диаметра обеих позвоночных артерий наблюдали в 7,3% случаев, а гипоплазия, как правило, бывает односторонней [20]. Как сообщают исследователи, наряду с уменьшением диаметра позвоночных артерий, в 21,9% случаев регистрируют изменения параметров кровотока, включая его неустойчивость в экстракраниальных отделах и снижение линейной скорости [20]. Учитывая, что атеросклеротические и атеросклеротические изменения чаще поражают брахиоцефальный ствол и его ветви, анализ факторов риска ССЗ и их связи с состоянием позвоночных артерий приобретает особую значимость.

Результаты анализа частоты исследуемых факторов риска ССЗ у лиц среднего и пожилого возраста представлены в табл. 2. У лиц среднего возраста чаще всего встречали АГ — 44,8% (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.), увеличение ЧСС в покое ≥ 80 уд/мин — 40,4%, повышенный уровень ХС ЛПНП $\geq 3,01$ ммоль/л — 40% и ожирение — 36,8% (ИМТ ≥ 30 кг/м²). У пожилых лиц преобладали АГ — 66%, тахикардия — 42,5% и дислипидемия — 34,5%. Как показал сравнительный анализ (см. табл. 2), у обследованных пожилых лиц по сравнению с группой среднего возраста значимо чаще выявляли АГ (66% против 44,8%, $p < 0,05$), ХБП (32,1% против 18,2%, $p < 0,05$), анемию (27,7% против 14,2%, $p < 0,05$) и гипергликемию (22,2% против 5,3%, $p < 0,05$). В то же время, у лиц среднего и пожилого возраста частота таких факторов риска, как избыточная масса тела (34,2% против 30,8%), гиперхолестеринемия (38,6% против 29,6%), гипертриглицеридемия (24% против 20,9%) и протеинурия (18,2% против 15,4%), была относительно невысокой. Роль гипертриглицеридемии как фактора риска ССЗ ранее была рассмотрена в нашей публикации [14].

В рамках настоящего исследования нами также была проанализирована связь факторов риска ССЗ с диаметром позвоночных артерий (рис. 1–7). Результаты корреляционного анализа показали наличие значимой взаимосвязи диаметра позвоночных артерий и возраста ($r = -0,217$; $p < 0,05$), ИМТ ($r = 0,152$; $p < 0,05$), количества эритроцитов ($r = 0,197$; $p < 0,05$), концентрации ОХС ($r = -0,138$; $p < 0,05$), уровня ХС ЛПНП

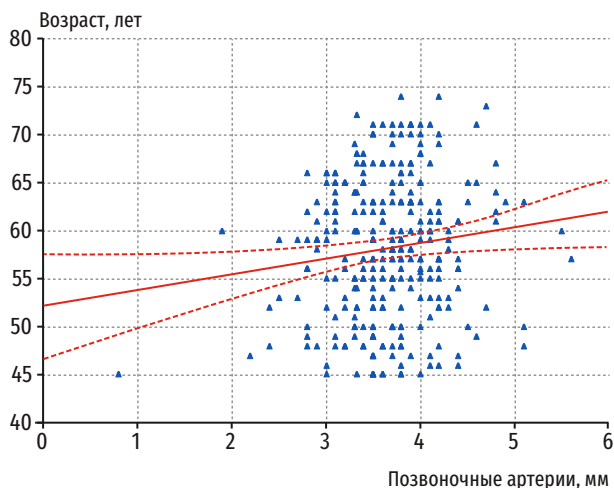


Рис. 1. Показатели корреляции диаметра позвоночных артерий и возраста пациентов. Корреляция: $r=-0,217$; $\rho<0,05$; 0,95 ДИ

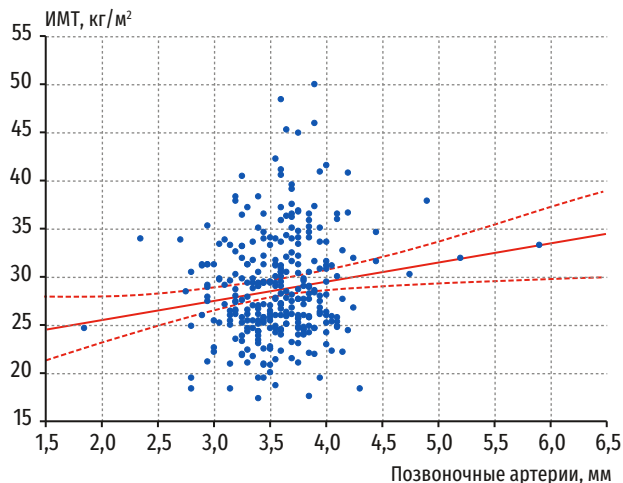


Рис. 2. Показатели корреляции диаметра позвоночных артерий и ИМТ пациентов. Корреляция: $r=0,152$; $\rho<0,05$; 0,95 ДИ

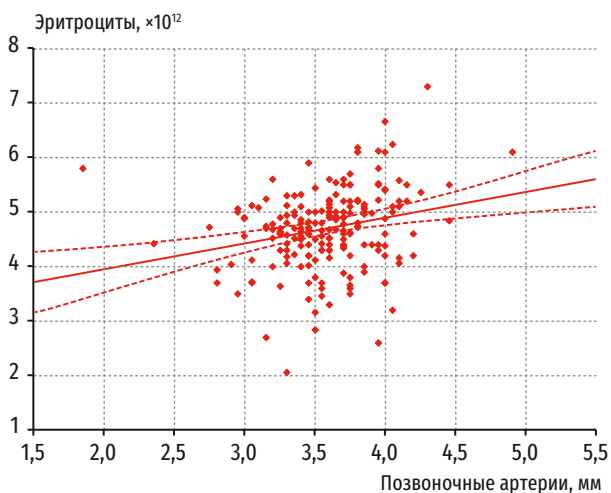


Рис. 3. Показатели корреляции диаметра позвоночных артерий и количества эритроцитов в периферической крови. Корреляция: $r=0,197$; $\rho<0,05$; 0,95 ДИ

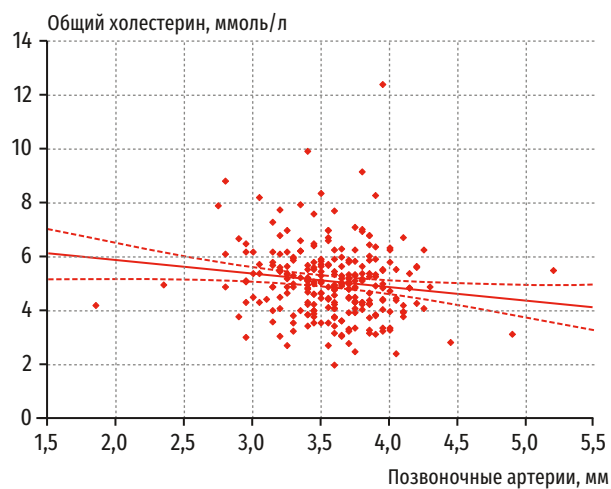


Рис. 4. Показатели корреляции диаметра позвоночных артерий и уровня общего холестерина крови. Корреляция: $r=-0,138$; $\rho<0,05$; 0,95 ДИ



Рис. 5. Показатели корреляции диаметра позвоночных артерий и уровня холестерина (ХС) ЛПНП. Корреляция: $r=-0,125$; $\rho<0,05$; 0,95 ДИ

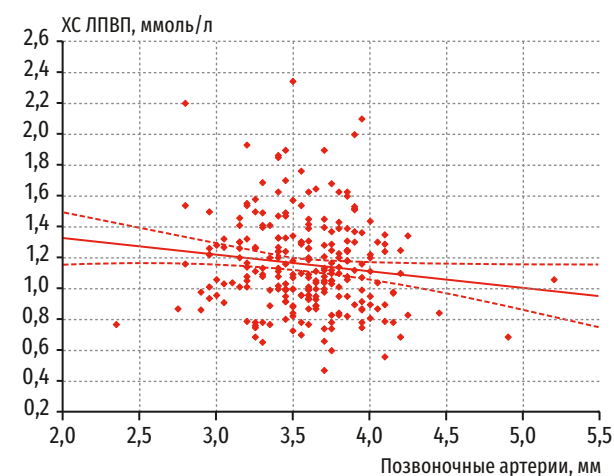


Рис. 6. Показатели корреляции диаметра позвоночных артерий и уровня холестерина (ХС) ЛПВП. Корреляция: $r=-0,129$; $\rho<0,05$; 0,95 ДИ

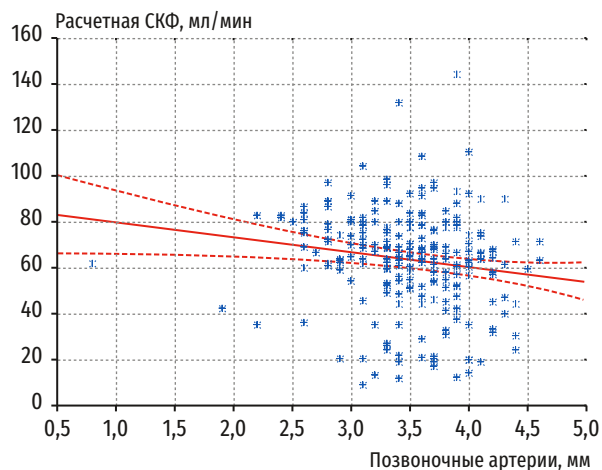


Рис. 7. Показатели корреляции диаметра позвоночных артерий и расчетной СКФ. Корреляция: $r = -0,188$; $\rho < 0,05$; 0,95 ДИ

($r = -0,125$; $\rho < 0,05$) и ХС ЛПВП ($r = -0,129$; $\rho < 0,05$), а также величины расчетной СКФ ($r = -0,188$; $\rho < 0,05$).

Полученные данные подтверждают существование взаимосвязи известных факторов риска ССЗ и диаметра позвоночных артерий. В этом контексте следует учитывать, что наличие ХБП, атерогенной дислипидемии и/или анемии у лиц старших возрастных групп может способствовать развитию сосудистой недостаточности. Это состояние характеризуется диспропорцией между потребностью мозга в кислороде и его реальным поступлением, что обусловлено снижением мозгового кровотока как вследствие структурных изменений позвоночных артерий, так и из-за колебаний уровня АД [10, 16, 17].

Заключение

Подводя итоги проведенного исследования, следует отметить, что у пациентов геронтологического профиля основными факторами сердечно-сосудистого риска являются повышенный уровень АД и глюкозы крови, а также снижение концентрации гемоглобина и СКФ. Для повышения эффективности вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений необходим комплексный контроль гемодинамических показателей, уровня гликемии и функции почек с обязательной оценкой состояния позвоночных артерий. Своевременная диагностика нарушений кровотока в позвоночных артериях не только способствует оптимизации лечебной тактики, но и повышает приверженность пациентов к терапии, что в конечном итоге улучшает прогноз и качество жизни пожилых пациентов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Алекаян Б.Г., Карапетян Н.Г., Седгарян М.А. Стратегия лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца // Креатив. кардиол. 2020. Т. 14, № 4. С. 377–389.
2. Байков Д.Э., Нагаев А.Ф., Кашаев М.Ш. и др. Гипоплазия общей сонной артерии и аплазия внутренней сонной артерии слева в сочетании с аневризмой передней соединительной артерии по данным КТ-ангиографии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015. Т. 14, № 3. С. 34–39.
3. Бурак Г.Г., Самсонова И.В. Аномалии строения и топографии позвоночных артерий: анатомо-клинические аспекты // Вестн. ВГМУ. 2008. Т. 7, № 1. С. 1–11.
4. Дическул М.Л., Куликов В.П. Дифференциальная диагностика спазма и гипоплазии позвоночной артерии при помощи ультразвуковых технологий // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111, № 11. С. 42–45.
5. Зиновьев П.А., Шубина И.Ж., Яменсков В.В., Киселевский М.В. Хроническое воспаление у пожилых: механизмы развития и связь с атеросклерозом // Рос. биотер. журн. 2021. Т. 20, № 2. С. 10–18.
6. Касимцев А.А., Никель В.В. Паравазальная соединительная ткань внутриорганных кровеносных сосудов легких в пожилом и старческом возрасте // Байкальский мед. журн. 2009. Т. 87, № 4. С. 95–97.
7. Кательницкий И.И., Дарвин В.В., Зорькин А.А. Комплексное лечение пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности: все ли возможности антикоагулянтной терапии нами используются? // Рус. мед. журн. Мед. обозрение. 2020. Т. 4, № 7. С. 445–451.
8. Клинические рекомендации: Хроническая болезнь почек (ХБП) // Нефрология. 2021. Т. 25, № 5. С. 10–82.
9. Книга В.В., Бирюкбаева Г.Н., Кузьмина А.Ю. Распространенность гипоплазии позвоночной артерии и ее клиническая значимость у пилотов старшей возрастной группы // Леч. врач. 2016. № 7. С. 28–31.
10. Коломыйцева М.Н., Гасанов М.З., Батюшин М.М. Вклад системного воспаления в развитие сосудистого ремоделирования у пациентов с хронической болезнью почек и саркопенией // Терапия. 2021. Т. 7, № 5. С. 39–46.
11. Лаптева Е.С., Арьев А.Л., Петрова В.Б. Таргетное использование инструментов комплексной гериатрической оценки в кардиологии. Часть II (обзор литературы) // Успехи геронтол. 2024. Т. 37, № 1–2. С. 26–32.
12. Лаптева Е.С., Арьев А.Л., Цуцунава М.Р. и др. Коморбидность/полиморбидность проблемы терминологии и применения индексных показателей (обзор) // Успехи геронтол. 2021. Т. 34, № 3. С. 336–344.
13. Лаптева Е.С., Арьев А.Л., Сафонова Ю.А., Дьячкова-Герцева Д.С. Гериатрические синдромы: важность проблемы, спорные вопросы терминологии // Успехи геронтол. 2024. Т. 37, № 1–2. С. 60–66.
14. Муркамилов И.Т. Клинико-лабораторная оценка факторов кардиальных, почечных и цереброваскулярных осложнений у лиц пожилого и старческого возраста // Клин. геронтол. 2021. Т. 27, № 3–4. С. 25–30.
15. Парахонский А.П. Атеросклероз как проблема пожилого возраста // В мире науч. открытий. 2015. С. 10–14.
16. Пизова Н.В., Дружинин Д.С., Дмитриев А.Н. Гипоплазия позвоночных артерий и нарушения мозгового кровообращения // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110, № 7. С. 56–58.
17. Сафонова О.А., Ненарочнов С.В., Морозов В.В. Возможности ультразвуковой диагностики при синдроме позвоночной артерии // Фундаментальные исследования. 2011. № 10–3. С. 553–557.
18. Черных А.В., Закурдаев Е.И., Якушева Н.В., Судаков Д.В. Вариантная анатомия дуги аорты: Arteria Lusoria // Центральный науч. вестн. 2017. Т. 2, № 4 (21). С. 8–10.
19. Шахматова О.О., Комаров А.Л., Кривошеева Е.Н. и др. Альбуминурия у пациентов с мультифокальным атеросклерозом

зом как маркер распространенности поражения и возможный предиктор прогноз-определяющих событий // Тер. арх. 2023. Т. 95, № 9. С. 763–768.

20. Якушева Н.В., Судакова О.А., Судаков Д.В. Применение ультразвуковой диагностики для выявления гипоплазии экстракраниального отдела позвоночных артерий // Центральный науч. вестн. 2018. Т. 3, № 24. С. 11–13.

21. Davidoiu A.M., Rusu M.C., Toader C., Rădoi P.M. Transverse and oblique course of the vertebral artery over the medullospinal junction // Surg. radiol. Anat. 2024. Т. 46, № 12. P. 1949–1953. <https://doi.org/10.1007/s00276-024-03498-4>

22. Layegh P., Jarahi L., Hassannejad E., Arab M. The association between vertebral artery hypoplasia and fetal-type variants of the posterior cerebral artery with imaging findings among patients with posterior circulation stroke: A single-center cross-sectional study // Hlth Sci. Rep. 2024. Vol. 7, № 2. P. e1918. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1918>

23. Sheel P., Ruge C., Schoning M. Flow velocity and flow volume measurement in the extracranial carotid and vertebral arteries

in healthy adults: Reference data and the effects of age // Stroke. 2000. Vol. 26, № 8. P. 1261–1266.

24. Valenzuela-Fuenzalida J.J., Rojas-Navia C.P., Quirós-Clavero A.P. et al. Anatomy of vertebral artery hypoplasia and its relationship with clinical implications: A systematic review and meta-analysis of prevalence // Surg. radiol. Anat. 2024. Vol. 46, № 7. P. 963–975. <https://doi.org/10.1007/s00276-024-03377-y>

25. Werner R., Ekstrom A., Kureck I., Wöhrle J.C. Vertebral artery hypoplasia and hemodynamic impairment in transient global amnesia: A case control study // Front. Neurol. 2024. Vol. 15. P. 1398352. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1398352>

26. Yaprak F., Ozer M.A., Govsa F., Eraslan C. Variations of the extracranial segment of vertebral artery as a bleeding risk factor // Surg. radiol. Anat. 2021. Vol. 43, № 10. P. 1735–1743. <https://doi.org/10.1007/s00276-021-02748-z>

27. Zhao Y., Liu F., Shen F. et al. The impact of an anomalous third segment of the vertebral artery on bypass surgery: a case report and literature review // Brit. J. Hospital Med. 2024. Vol. 85, № 7. P. 1–8. <https://doi.org/10.12968/hmed.2024.0252>

Поступила в редакцию 04.04.2025

После доработки 04.08.2025

Принята к публикации 18.08.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 4. P. 539–545

I.T. Murkamilov^{1,2}, K.A. Aitbaev², V.V. Fomin³, Zh.A. Murkamilova⁴,
Z.R. Rayimzhanov⁵, I.U. Abdurakhmanov⁶, J.I. Solizhonov⁷, A.F. Yusupov⁸,
T.F. Yusupova⁸, Z.F. Yusupova⁸, F.A. Yusupov⁸, A.I. Sabirova⁹

ASSOCIATION OF THE VERTEBRAL ARTERY WITH CARDIOVASCULAR DISEASE RISK FACTORS IN MIDDLE-AGED AND ELDERLY INDIVIDUALS

¹ I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, 92 str. Akhunbaev, Bishkek720020, Kyrgyzstan, e-mail: murkamilov.i@mail.ru; ² Institution «Salymbekov University» 144 Bokonbayev str., Bishkek 720040, Kyrgyzstan; ³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya str., Moscow 125993; ⁴ Family Medicine Center № 7, 3 str. T. Moldo, Bishkek 720040, Kyrgyzstan; ⁵ N.N. Burdenko Hospital, 3 Hospital sq., Moscow 105094; ⁶ Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya naberezhnaya, str. Petersburg 199034; ⁷ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Nephrology and Kidney Transplantation, 3D Road 6-th Yangi Shahar, Tashkent 100058, Uzbekistan; ⁸ Osh State University, 331 Lenin str., Osh 723500, Kyrgyzstan; ⁹ Kyrgyz Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, 44 Kiev str., Bishkek 720011, Kyrgyzstan

Objective — to assess the association between structural changes in the vertebral arteries and cardiovascular disease risk factors in middle-aged and elderly individuals. The study included 387 patients (196 men and 191 women) aged 45–74 years (mean age 57,7±7,3 years) from a therapeutic profile. Vertebral artery parameters, anthropometric, hemodynamic, and biochemical indicators, as well as the prevalence of cardiovascular risk factors, were analyzed in middle-aged ($n=225$) and elderly ($n=162$) groups. Elderly patients had significantly higher mean values of systolic and diastolic blood pressure, serum creatinine concentration, and lower estimated glomerular filtration rate (eGFR) compared to middle-aged patients. The prevalence of arterial hypertension (66% vs. 44,8%, $p<0,05$), chronic kidney disease (32,1% vs. 18,2%, $p<0,05$), anemia (27,7% vs. 14,2%, $p<0,05$), and hyperglycemia (22,2% vs. 5,3%, $p<0,05$) was significantly higher in the elderly group. A reduction in the internal diameter of the right and left vertebral arteries was observed in 13,7% and 9,7% of middle-aged patients, respectively, and in 13,5% and 4,3% of elderly patients. Vertebral artery diameter correlated with age ($r=-0,217$), body mass index ($r=0,152$), red blood cell count ($r=0,197$), total cholesterol concentration ($r=-0,138$), low-density lipoprotein cholesterol ($r=-0,125$), high-density lipoprotein cholesterol ($r=-0,129$), and estimated eGFR ($r=-0,188$). In elderly patients, significant cardiovascular risk factors include increased blood pressure, anemia, hyperglycemia, and decreased glomerular filtration rate. To improve the effectiveness of secondary prevention of cardiovascular complications, regular monitoring of hemodynamic parameters, blood glucose levels, and kidney function should be performed, considering the condition of the vertebral arteries.

Key words: middle-aged and elderly individuals, aging, blood vessels, risk factors, cardiovascular diseases, vertebral arteries, prognosis

Т.Р. Вильданов^{1,2}, Н.Г. Лукьянов^{1,3}, К.Л. Козлов^{1,3}, С.В. Власенко^{4,5},
С.Г. Щербак^{4,5}, Д.А. Воробьевский⁴

СЛОЖНОСТИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 75 ЛЕТ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

¹ Санкт-Петербургский медико-социальный институт, 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72А, e-mail: vildanov.tag@yandex.ru; ² Ленинградская областная клиническая больница, 194291, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45, к. 2; ³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6 лит. Ж; ⁴ Городская больница № 40, 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9; ⁵ Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Острый инфаркт миокарда является основной причиной госпитализации и смертности у пожилых пациентов. Цель обзора — демонстрация важности комплексного гериатрического обследования в кардиологии, взвешенного подхода при выборе метода реваскуляризации миокарда и послеоперационного ведения пациентов. Были изучены и проанализированы результаты современных исследований в рамках экстренной кардиологической практики в электронных библиографических базах Web of Science, Scopus, PubMed, Elibrary. В обзоре представлены известные хирургические стратегии реваскуляризации миокарда, терапевтические варианты ведения в послеоперационном периоде, влияние гериатрических синдромов и COVID-19 на прогноз и исход заболевания, клинические и ангиографические сложности ведения пациентов старческого возраста с острым инфарктом миокарда.

Ключевые слова: пациенты старческого возраста, инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, COVID-19

В большинстве развитых стран доля пожилых людей с каждым годом растет [16]. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2030 г. каждый шестой человек во всем мире будет в возрасте старше 60 лет, при этом число 80-летних, как ожидается, утроится с 2015 г. по 2050 г. [6]. ИБС, включая острый коронарный синдром (ОКС) с многососудистым поражением коронарных артерий, чаще распространена у пожилых пациентов и является причиной половины всех смертей в мире [19].

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) остается основной причиной госпитализации и смертности у пожилых людей, при этом примерно 30% всех ОКС происходит у пациентов старше 75 лет [7].

Клиническое состояние и сопутствующие заболевания пациентов старческого возраста

Кардиогенный шок. У более 10% пациентов старше 75 лет с ОИМ развивается кардиогенный шок (КШ) [23]. По причине сердечной дисфункции, независимо от основной причины, пожилые пациенты имеют более высокую частоту КШ. Согласно данным L. De Luca и соавт. [14], распространенность КШ у пациентов старше 75 лет при ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМпST) и без подъема сегмента ST (ОИМбпST) была значительно выше по сравнению с более молодыми пациентами (10,8% против 3,9%, $p < 0,0001$; 4,6% против 1,8%, $p < 0,0001$ соответственно). Краткосрочная летальность от КШ составляет 30–50% [24]. Летальность прямо пропорционально увеличивается с возрастом на всех стадиях шока по шкале SCAI [23]. В 2022 г. была рассмотрена система классификации шока с включением дополнительных ключевых фенотипических элементов, таких как кардиоренальные и кардиометаболические подтипы. Пожилые пациенты, как правило, чаще представлены кардиоренальным подтипом [44].

При оценке риска для пожилых людей крайне важно учитывать сопутствующую патологию, клиническое состояние и возможности медицинского центра. У пожилых пациентов чаще выявляют более тяжелые формы КШ и более высокую частоту остановки сердца, что служит модификатором риска КШ [5]. Клиническое состояние пожилых пациентов еще больше усугубляется сопутствующими гериатрическими синдромами [11]. Также пожилые пациенты с КШ могут быть особенно подвержены осложнениям, связанным с нахожде-

нием в отделении реанимации и интенсивной терапии, — это внутригоспитальная пневмония, инфекции из-за постановки центрального, уретрального катетера, полиорганная недостаточность, нарушение психического состояния, что может значительно ухудшать исходы лечения.

Коморбидность и полипрагмазия. Большинство пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют два хронических заболевания или более. Согласно данным Американской ассоциации кардиологов, 48% пациентов имеют пять сопутствующих заболеваний или более, 32% — три-четыре сопутствующих состояния, 17,5% — одно—два других состояния, и только около 2,5% — изолированную ИБС [12]. Кроме того, наличие коморбидности часто подразумевает полипрагмазию (использование пациентом пяти и более препаратов), что значительно увеличивает риск осложнений. Для снижения рисков осложнений и правильного подбора оптимальной медикаментозной терапии с учетом взаимодействия всех необходимых препаратов при имеющихся сопутствующих заболеваниях особое значение приобретает мультидисциплинарный подход, в состав которого могли бы войти доктор кардиологи, гериатры и клинические фармакологи.

Гериатрические синдромы. Гериатрический синдром — это многофакторное возраст-ассоциированное состояние, которое часто встречается у пациентов старше 75 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно важным становится его влияние во время ОКС. К гериатрическим относятся такие синдромы, как старческая астения, функциональное снижение (когнитивное и/или физическое), делирий, ухудшение слуха и/или зрения, высокий риск падения. Отмечают прямопропорциональную взаимосвязь распространенности гериатрических синдромов и риска сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Кроме того, наличие одного или нескольких гериатрических синдромов может существенно повлиять на клиническую картину и течение, прогноз, исход, принятие терапевтических и хирургических решений. Поэтому крайне важно, чтобы клиницисты были внимательны к наличию гериатрических синдромов и могли внести их в план ухода и лечения, когда это необходимо.

COVID-19. Пандемия COVID-19 из-за вируса SARS-CoV-2 привела к 775 млн подтвержденных случаев и более чем 7 млн смертей по всему миру [20]. С начала пандемии исследования во многих странах показали снижение числа госпитализаций по поводу острых сердечно-сосудистых

заболеваний [32], в особенности у пациентов старше 70 лет [40].

Точное влияние COVID-19 на сердечно-сосудистые заболевания и связанные с ними последствия до сих пор остаются до конца неясными. M. Madjid и соавт. [29] в своем исследовании показали, что COVID-19 и связанные с ним осложнения могут вызывать такие острые сердечно-сосудистые заболевания, как острая сердечная недостаточность или ухудшение ранее существовавшей систолической дисфункции, тахикардию, миоперикардит, синдром Такоцубо. Также были показаны некоторые воспалительные патофизиологические механизмы, вызывающие разрыв атеросклеротических бляшек и протромботические состояния, которые могут привести к ОКС [29]. Многие работы показали увеличение смертности в период пандемии у пациентов с ОКС по сравнению с предыдущими годами. Увеличение смертности связывают со значительно более длительной ишемией миокарда по причине задержки лечения из-за логистических проблем определенных протоколов COVID-19 для скрининга пациентов и подготовки оборудования и персонала в рентгенохирургических отделениях [34]. В крупном международном опросе Европейского общества кардиологов было показано, что более 40% пациентов для проведения реваскуляризации поступали после терапевтического окна [33]. С.-С.Ф. Там и соавт. [39] также показали увеличение медианного времени от появления симптомов до прибытия скорой медицинской помощи у пациентов с ОИМпСТ с 82,5 до 318 мин. В исследовании A. Alharbi и соавт. [1] продемонстрировано влияние на смертность таких показателей, как возраст, индекс коморбидности Чарлсона, наличие сопутствующей онкологии с метастазами.

Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на лечение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что привело к увеличению стационарной смертности, более высоким затратам и увеличению продолжительности пребывания по сравнению с допандемическим периодом.

Чрескожное коронарное вмешательство

Чрескожное коронарное вмешательство у пациентов старше 75 лет с ОКС требует от хирурга высокой квалификации, опыта и тщательного планирования операции. У пациентов пожилого возраста часто наблюдают сложную сосудистую анатомию, связанную с кальцинозом, извитостью, диффузным поражением коронарных артерий, что может приводить к определенным сложностям катетери-

зации артерий, проведения инструмента в целевой сегмент, раскрытия коронарного стента. Также повышается риск процедурных осложнений в виде диссекции, перфорации коронарных артерий.

Объем реваскуляризации. Вопрос о полной реваскуляризации у пожилых пациентов с ОКС и многососудистым поражением до сих пор остается нерешенным из-за их коморбидности и сложности поражения. Кроме того, пожилых больных часто исключали или они представляли лишь небольшую долю от общего числа обследуемых пациентов в предыдущих исследованиях, касающихся объема реваскуляризации [30]. Рандомизированное исследование DANAMI-3-PRIMUM показало, что польза полной реваскуляризации после первичного чрескожного коронарного вмешательства уменьшается с возрастом [22].

Результаты недавнего исследования FIRE показали, что полная реваскуляризация под контролем фракционного резерва кровотока привела к снижению сердечно-сосудистой смертности, ОИМ, инсульта или повторной реваскуляризации на 27% по сравнению с реваскуляризацией только инфаркт-связанной артерии. Кроме того, исследование FIRE не обнаружило статистически значимых различий по возникшим осложнениям, таким как риск контраст-индуцированной нефропатии, значимое кровотечение или инсульт [8].

В анализе исследования COMPLETE K.R. Vainey и соавт. с участием пожилых пациентов старше 65 лет важно подчеркнуть наблюдаемое снижение конечной точки сердечно-сосудистой смерти и нового ОИМ [4]. Кроме того, в исследовании C. Montalto и соавт. [31] сообщали об увеличении выживаемости и снижении смертности от всех причин, инфаркта миокарда, инсульта и значимых кровотечений у пожилых пациентов, которым провели полную реваскуляризацию. В другом исследовании, проведенном Y.-Y. Lu и соавт. [28], также было отмечено уменьшение сердечно-сосудистых событий, вызванных снижением смертности от всех причин, особенно у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST, и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ОИМ без элевации сегмента ST при проведении полной реваскуляризации. Однако исследование, проведенное T.Y. Wang и соавт. [41], не показало существенной разницы в долгосрочной смертности между пациентами с полной реваскуляризацией и реваскуляризацией инфаркт-связанной артерии в группе ОИМпST. У пациентов с ОИМбпST также не наблюдали никакой разницы как в краткосрочной, так и в долго-

срочной смертности. В исследовании, проведенном в 2022 г. F.R. Joshi и соавт. [22], также не было статистически доказано, что одномоментная полная реваскуляризация уменьшает крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов старше 75 лет. Этот вывод был связан с влиянием возраста, который сводил на нет преимущества одномоментной полной реваскуляризации.

Поэтапная полная реваскуляризация является многообещающей стратегией, которая может предложить потенциальные долгосрочные клинические преимущества без значимого увеличения осложнений у пожилых пациентов.

Стратегии антитромбоцитарной терапии и ее продолжительность

Двойная антитромбоцитарная терапия. Сочетание низких доз аспирина с ингибитором P2Y12 (prasugrelom или ticagrelorom) в течение 12 мес после ОКС превосходит сочетание аспирина с клопидогрелом для снижения ишемических событий, несмотря на более высокий риск кровотечения [12]. Тем не менее, у пожилых пациентов с ОКС вопрос стратегии двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) остается неоднозначным, поскольку часто присутствуют множественные сопутствующие заболевания, влияющие на риски кровотечения и тромбоза. Руководство Американского колледжа кардиологии/Американской ассоциации сердца по реваскуляризации коронарных артерий (2021 г.) предполагает, что более мощные ингибиторы P2Y12 следует использовать с осторожностью у пожилых пациентов, получающих стандартную ДАТТ, из-за повышенного риска кровотечения [27]. Аналогичным образом, в недавнем Руководстве Европейского общества кардиологов по лечению ОКС (2023) вновь рекомендовано рассмотреть клопидогрел в качестве препарата выбора у пожилых пациентов старше 70 лет с ОКС, особенно у тех, кто имеет высокий риск кровотечения [9]. В испытаниях тикагрелора и prasugrela пожилые пациенты старше 75 лет недопредставлены. На эту популяцию пришлось всего 15,5% (n=2878) участников испытания PLATO и 13% (n=1770) участников исследования TRITON-TIMI 38 [43]. Поэтому следует рассмотреть вопрос оценки риска кровотечения и тромбоза, а также стандартные и альтернативные стратегии ДАТТ.

Оценка кровотечения и тромботического риска. Для оценки состояния пожилых пациентов с высоким риском кровотечения, получающих

ДАТТ после ОКС, рекомендуют две шкалы [15]. Суммарный балл больше 25 по шкале PRECISE-DAPT, включающий пять критериев (возраст, клиренс креатинина, уровень гемоглобина, количество лейкоцитов и наличие эпизодов кровотечения в анамнезе), указывает на высокий риск кровотечения. Шкала ARC-HBR (Academic Research Consortium for High Bleeding Risk) разработана для оценки риска кровотечения после чрескожного коронарного вмешательства на фоне ДАТТ, где принято, что пациенты имеют высокий риск кровотечения при наличии хотя бы одного основного и двух второстепенных критериев. Оценку высокого тромботического риска проводят при наличии тромбоза стента в анамнезе, несмотря на ДАТТ, стентирование более двух коронарных артерий, стентирование ствола левой коронарной артерии, имплантацию трех стентов или более, бифуркационные поражения с имплантацией двух стентов, общую длину стентированного сегмента больше 60 мм, реканализацию хронической окклюзии, использование устройства атерэктомии [2]. Тромботический риск после ОКС высок в острой фазе и постепенно уменьшается с течением времени, в то время как риск кровотечения остается постоянным. Поэтому ДАТТ и ее продолжительность могут быть адаптированы для уменьшения рисков кровотечения и тромботических осложнений.

Тикагрелор и прасугрел против клопидогрела. В литературе противоречивы данные о пользе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у пожилых пациентов в качестве стандартной ДАТТ. В исследовании PLATO у пожилых пациентов старше 75 лет, получавших тикагрелор, по сравнению с пациентами младше 75 лет снижались ишемические события без увеличения частоты серьезных кровотечений [21]. Напротив, в рандомизированном контролируемом исследовании POPular AGE не была показана статистически значимая разница в ишемических событиях, а число пациентов с кровотечениями было значительно выше в группе тикагрелора [18]. Преждевременное прекращение приема тикагрелора было у 47% ($n=238$) пациентов старше 75 лет [18]. Анализ данных из реестра SWEDHEART у пациентов старше 80 лет с ОКС, которым был назначен тикагрелор, по сравнению с пациентами, принимавшими клопидогрел, показал, что первые имели более высокий риск смерти и кровотечений [38].

Согласно результатам исследования TRITON-TIMI 38, прасугрел в полной дозе (10 мг/сут) в качестве стандартной ДАТТ по сравнению с клопи-

догрелом в группе пожилых пациентов значительно повышает риск значимых кровотечений [43]. В исследованиях ACS II и TRILOGY ACS не была показана польза от сниженной дозы прасугрела (5 мг/сут) по сравнению с клопидогрелом в группе пожилых пациентов старше 75 лет с ОКС [37].

Альтернативные стратегии ДАТТ. Дезэскалация ДАТТ включает переход от более мощного ингибитора P2Y₁₂ (тикагрелор или прасугрел) к клопидогрелу в 12-месячный период после ОКС [9]. Дезэскалация ДАТТ может быть проведена при тестировании агрегации тромбоцитов или генотипировании CYP2C19 [10]. Целью дезэскалации является максимизация ишемической защиты при минимизации риска кровотечения.

Сокращенная ДАТТ (меньше 6 мес) у пожилых пациентов с высоким риском кровотечения и переход на монотерапию (аспирин либо клопидогрел) является еще одной стратегией, которую можно рассмотреть. Продолжительность терапии в исследованиях, оценивающих краткосрочную ДАТТ по сравнению со стандартной терапией у пациентов с ОКС, составляла 1–6 мес [42].

Метаанализ Т. Fujisaki и соавт. [17] сравнил эффективность и безопасность различных стратегий ДАТТ у пожилых пациентов с ОКС ($n=47\ 911$). Краткосрочная ДАТТ была наименее эффективной стратегией для снижения ишемического риска. Тем не менее, краткосрочная ДАТТ с клопидогрелом, по сравнению с тикагрелором и прасугрелом, значительно уменьшила риск кровотечения. Это показывает, что данная стратегия может быть вариантом для пожилых пациентов с высоким риском кровотечения, но без высокого риска тромботических осложнений.

ДАТТ у пожилых людей должна быть подобрана индивидуально с учетом риска возникновения кровотечения и возможных тромботических осложнений. Следует рассмотреть вопрос о дезэскалации ДАТТ у пациентов с высоким риском кровотечений и тромботических осложнений.

Аортокоронарное шунтирование

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) у пациентов старше 75 лет с ОКС несет значительные процедурные риски, учитывая более высокую смертность по сравнению с АКШ у пациентов со стабильной ИБС [36]. Большинство пациентов с ОКС в настоящее время в первую очередь направляются на эндоваскулярное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Несмотря на это, роль кардиохирургической помощи до сих пор оста-

ется актуальной там, где недоступно ЧКВ. К таким клиническим ситуациям относятся поражение ствола левой коронарной артерии, многосудистое поражение, сложная анатомическая структура коронарных артерий, не подходящая для ЧКВ, продолжающаяся ишемия, несмотря на попытки ЧКВ или неудачное ЧКВ. Несмотря на появление альтернативных методов за последние 30 лет традиционному использованию аппарата искусственного кровообращения (АИК) и кардиолегической остановки сердца, лучшая хирургическая стратегия для АКШ до сих пор остается предметом споров. Считается, что АИК во время операции обеспечивает защиту миокарда за счет сохранения коронарного кровотока, тем самым уменьшая глобальное ишемическое повреждение миокарда, избегая реперфузионного повреждения, позволяя провести более раннюю реваскуляризацию инфаркт-связанной артерии [25]. Использование АИК также имеет свои недостатки из-за манипуляции с пережатием аорты, гемодилюции и гипотермии, может приводить к повышению риска послеоперационного инсульта, фибрилляции предсердий, длительному нахождению пациента на аппарате ИВЛ и кровотечениям [26]. АКШ на работающем сердце может сократить время нахождения на АИК по сравнению с традиционным АКШ и позволяет избежать отрицательных гемодинамических эффектов [13]. Несмотря на существенные преимущества метода, АКШ на работающем сердце также имеет ряд недостатков, препятствующих ее применению у пациентов с ОКС. Это более сложная техника исполнения, требующая определенного опыта оперирующего хирурга, трудность выполнения ретракции сердца вверх для реваскуляризации огибающей артерии у пациентов с нарушением гемодинамики, высокая смертность, связанная с экстренной конверсией на АИК [13, 25]. Тем не менее, по результатам специализированных центров с большим объемом операций показано, что при постоянном опыте и навыках как ранние, так и отдаленные результаты АКШ без АИК аналогичны результатам АКШ с АИК [35].

Заключение

Реваскуляризация миокарда у пациентов старше 75 лет с острым коронарным синдромом представляет собой сложную клиническую задачу, требующую комплексного подхода, тщательной оценки рисков и индивидуального подхода к выбору метода, срока и объема реваскуляризации, а также к назначению оптимальной медикаментозной тера-

пии. Необходимо учитывать коморбидность, риск осложнений, возможную ограниченную эффективность реваскуляризации и особенности течения острого коронарного синдрома для обеспечения выживаемости и качества жизни пожилых пациентов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Alharbi A., Franz A., Alfatlawi H. et al. Impact of COVID-19 pandemic on the outcomes of acute coronary syndrome // *Curr. Probl. Cardiol.* 2023. № 4 (48). P. 101575.
2. Angiolillo D.J., Bhatt D.L., Cannon Ch.P. et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention: A North American perspective: 2021 Update // *Circulation.* 2021. № 6 (143). P. 583–596.
3. Atkins J.L., Delgado J., Pillimg L.C. et al. Impact of low cardiovascular risk profiles on geriatric outcomes: Evidence from 421,000 participants in two cohorts // *J. Geront. Ser. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2019. № 3 (74). P. 350–357.
4. Bainey K.R., Wood D.A., Bossard M. et al. Effects of complete revascularization according to age in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (COMPLETE-AGE) // *Amer. Heart J.* 2024. Vol. 267. P. 70–80.
5. Baran D.A., Grines C.L., Bailey S. et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019 // *Catheterizat. Cardiovasc. Interv.* 2019. № 1 (94). P. 29–37.
6. Beard J.R., Officer A., Carvalho I.A. et al. The World report on ageing and health: A policy framework for healthy ageing // *Lancet* (London, Engl). 2016. № 10033 (387). P. 2145–2154.
7. Biscaglia S., Erriquez A., Serenelli M. et al. Complete versus culprit-only strategy in older MI patients with multivessel disease // *Catheterizat. Cardiovasc. Interv.* 2022. № 4 (99). P. 970–978.
8. Biscaglia S., Guiducci V., Escaned J. et al. Complete or culprit-only PCI in older patients with myocardial infarction // *New Engl. J. Med.* 2023. № 10 (389). P. 889–898.
9. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes // *Europ. Heart J.* 2023. № 38 (44). P. 3720–3826.
10. Capodanno D., Angiolillo D.J. Timing, selection, modulation, and duration of P2Y₁₂ inhibitors for patients with acute coronary syndromes undergoing PCI // *JACC. Cardiovasc. Interv.* 2023. № 1 (16). P. 1–18.
11. Damluji A.A., Forman D.E., Diepen S. et al. Older adults in the cardiac intensive care unit: Factoring geriatric syndromes in the management, prognosis, and process of care: A scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* 2020. № 2 (141). P. e6–e32.
12. Damluji A.A., Forman D., Wang T.Y. et al. Management of acute coronary syndrome in the older adult population: A scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* 2023. № 3 (147). P. e32–e62.
13. Darwazah A.K., Sham'a R.A.H., Isleem I. et al. Off-pump coronary artery bypass for emergency myocardial revascularization // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2009. № 2 (17). P. 133–138.
14. De Luca L., Olivari Z., Farina A. et al. Temporal trends in the epidemiology, management, and outcome of patients with cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes // *Europ. J. Heart Fail.* 2015. № 11 (17). P. 1124–1132.
15. De Servi S., Landi A., Savonitto S. et al. Antiplatelet strategies for older patients with acute coronary syndromes: Finding directions in a low-evidence field // *J. clin. Med.* 2023. № 5 (12). P. 2082.
16. Fioretti V., Sperandeo L., Gerardi D. et al. Antiplatelet therapy for elderly patients with acute coronary syndrome undergoing

- percutaneous coronary intervention // *J. clin. Med.* 2024. № 14 (13). P. 4229.
17. Fujisaki T., Kuno T., Iwagami M. et al. Net clinical benefit of dual antiplatelet therapy in elderly patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2023. № 5 (102). P. 788–802.
18. Gimbel M., Qaderdan K., Willemsen L. et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): The randomised, open-label, non-inferiority trial // *Lancet (London, England)*. 2020. № 10233 (395). P. 1374–1381.
19. *Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019* // *Lancet (London, England)*. 2020. № 10258 (396). P. 1204–1222.
20. Hall E. J., Ransie J., Keijzers G., Crilly J. The impact of the COVID-19 pandemic on cardiac related emergency department presentations: A scoping review // *Int. Emerg. Nurs.* 2025. (79). P. 101574.
21. Husted S., James S., Becker R.C. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: A substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial // *Circulat. Cardiovasc. Qual. Outcom.* 2012. № 5 (5). P. 680–688.
22. Joshi F. R., Lonborg J., Sadjadieh G. et al. The benefit of complete revascularization after primary PCI for STEMI is attenuated by increasing age: Results from the DANAMI-3-PRIMUM randomized study // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2021. № 4 (97). P. E467–E474.
23. Kanwar M., Thayer K., Garan A.R. et al. Impact of age on outcomes in patients with cardiogenic shock // *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. № 8. P. 688098.
24. Kapur N. K., Kanwar M., Sinha Sh.S. et al. Criteria for Defining Stages of Cardiogenic Shock Severity // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2022. № 3 (80). P. 185–198.
25. Kawamoto S., Miyata H., Motomura N. et al. Surgical outcomes of isolated coronary artery bypass grafting for acute coronary syndrome — Based on the Japan adult cardiovascular surgery database // *Circulat. J.* 2017. № 1 (82). P. 123–130.
26. Knapik P., Hirnle G., Wieteska A.K. et al. Off-pump versus on-pump coronary artery surgery in octogenarians (from the KROK Registry) // *PloS One*. 2020. № 9 (15). P. e0238880.
27. Lawton J. S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S. et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // *Circulation*. 2022. № 3 (145). P. e4–e17.
28. Lu Y.-Y., Lee Ch., Chen Ch. et al. Comparison of long-term outcomes of complete vs. incomplete revascularization in elderly patients (≥75 years) with acute coronary syndrome and multi-vessel disease undergoing percutaneous coronary intervention // *Front. Cardiovasc. Med.* 2023. № 10. P. 1037392.
29. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D. et al. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: A review // *J.A.M.A. Cardiol.* 2020. № 7 (5). P. 831–840.
30. Mehta S. R., Wood D.A., Storey R.F. et al. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction // *New Engl. J. Med.* 2019. № 15 (381). P. 1411–1421.
31. Montalto C., Morici N., Myat A. et al. Multivessel vs. culprit-only percutaneous coronary intervention strategy in older adults with acute myocardial infarction // *Europ. J. Int. Med.* 2022. № 105. P. 82–88.
32. Nef H. M., Elsasser A., Mollmann H. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on cardiovascular mortality and catheterization activity during the lockdown in central Germany: An observational study // *Clin. Res. Cardiol.* 2021. № 2 (110). P. 292–301.
33. Pessoa-Amorim G., Camm Ch. F., Gajendragadkar P. et al. Admission of patients with STEMI since the outbreak of the COVID-19 pandemic: A survey by the European Society of Cardiology // *Europ. Heart J. Qual. Care clin. Outcom.* 2020. № 3 (6). P. 210–216.
34. Petrović M., Milovancev A., Kovacevic M. et al. Impact of COVID-19 outbreak on hospital admissions and outcome of acute coronary syndromes in a single high-volume centre in southeastern Europe // *Netherl. Heart J.* 2021. № 4 (29). P. 230–236.
35. Puskas J. D., Williams W.H., O'Donnell R. et al. Off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting are associated with similar graft patency, myocardial ischemia, and freedom from reintervention: Long-term follow-up of a randomized trial // *Ann. Thorac. Surg.* 2011. № 6 (91). P. 1836–1843.
36. Rastan A. J., Eclenstein J.I., Hentschel B. et al. Emergency coronary artery bypass graft surgery for acute coronary syndrome: Beating heart versus conventional cardioplegic cardiac arrest strategies // *Circulation*. 2006. № 1. Suppl. 114. P. 1477-485.
37. Savonitto S., Ferri L.A., Piatti L. et al. Comparison of reduced-dose prasugrel and standard-dose clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous revascularization // *Circulation*. 2018. № 23 (137). P. 2435–2445.
38. Szummer K., Montez-Rath M.E., Alfredsson J. et al. Comparison between ticagrelor and clopidogrel in elderly patients with an acute coronary syndrome: Insights from the SWEDEHEART registry // *Circulation*. 2020. № 18 (142). P. 1700–1708.
39. Tam C.-C. F., Cheung K., Lam S. et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak on ST-Segment-Elevation myocardial infarction care in Hong Kong, China // *Circulat. Cardiovasc. Qual. Outcom.* 2020. № 4 (13). P. e006631.
40. Uimonen M., Ponkilainen V., Kuitunen I. et al. Emergency department visits due to coronary artery disease during COVID-19 in Finland: A register-based study // *Scand. J. Publ. Hlth.* 2022. № 1 (50). P. 117–123.
41. Wang T. Y., McCoy L.A., Bhatt D.L. et al. Multivessel vs culprit-only percutaneous coronary intervention among patients 65 years or older with acute myocardial infarction // *Amer. Heart J.* 2016. № 172. P. 9–18.
42. Watanabe H., Morimoto T., Natsuaki M. et al. Comparison of Clopidogrel monotherapy after 1 to 2 months of dual antiplatelet therapy with 12 months of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: The STOPDAPT-2 ACS randomized clinical trial // *J.A.M.A. Cardiol.* 2022. № 4 (7). P. 407–417.
43. Wiviott S. D., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *New Engl. J. Med.* 2007. № 20 (357). P. 2001–2015.
44. Zweck E., Thayer K.L., Helgestad O.K.L. et al. Phenotyping cardiogenic shock // *J. Amer. Heart Ass.* 2021. № 14 (10). P. e020085.

Поступила в редакцию 16.07.2025
 После доработки 16.07.2025
 Принята к публикации 05.08.2025

T.R. Vildanov^{1,2}, *N.G. Lukyanov*^{1,3}, *K.L. Kozlov*^{1,3}, *S.V. Vlasenko*^{4,5},
S.G. Shcherbak^{4,5}, *D.A. Vorobyovsky*⁴

**COMPLEXITIES OF MYOCARDIAL REVASCULARIZATION
IN PATIENTS OVER 75 YEARS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME**

¹ Saint-Petersburg Medical and Social Institute, 72A Kondratievsky ave., St. Petersburg 195271; e-mail: vildanov.tag@yandex.ru; ² Leningrad Regional Clinical Hospital, 45 k. 2 Lunacharsky ave., St. Petersburg 194291; ³ S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, lit. Zh Academician Lebedev str., St. Petersburg 194044; ⁴ City Hospital № 40, 9 Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg 197706; ⁵ Saint-Petersburg State University, 7–9 University emb., St. Petersburg 199034

Acute myocardial infarction is the leading cause of hospitalization and mortality in elderly patients. The objective of this review is to demonstrate the importance of a comprehensive geriatric examination in cardiology, a balanced approach to choosing a myocardial revascularization method and postoperative patient management. The results of modern studies in emergency cardiology practice were studied and analyzed in such electronic bibliographic databases as Web of Science, Scopus, PubMed, Elibrary. This review presents known surgical strategies for myocardial revascularization, therapeutic options for postoperative management, the impact of geriatric syndromes and COVID-19 on the prognosis and outcome of the disease, clinical and angiographic difficulties in managing elderly patients with myocardial infarction.

Key words: *elderly patients, myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting, COVID-19*

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 B04BD

•Средства для лечения учащенного мочеиспускания и недержания мочи*

Пушкарёв 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



РЕКЛАМА.

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

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.



Ю.Х. Делалов¹, И.У. Вагабов¹, Х.М. Батаев¹, Х.А. Абдувосидов²,
Ю.В. Довгялло³, Э.С. Кафаров¹, С.Т. Гусейнова⁴, И.Н. Яшина⁵

ПРОЕКЦИОННАЯ АНАТОМИЯ ПОЧЕК В СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОМАТОТИПОВ

¹ Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова, 364024, Грозный, ул. А. Шерипова, 32;

² Российский биотехнологический университет, 125080, Москва, Волоколамское шоссе, 11,

e-mail: sogdiana99@gmail.com; ³ Волгоградский государственный медицинский университет, 400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; ⁴ Дагестанский государственный медицинский университет, 367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, 1; ⁵ Курский государственный медицинский университет, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3

Цель исследования — сравнительный анализ проекционной анатомии почек у лиц старших возрастных групп различных соматотипов с определением морфометрических закономерностей и топографо-анатомических особенностей для оптимизации диагностических и лечебных мер в гериатрической практике. Исследование выполнено в соответствии с дизайном одномоментного поперечного исследования с проспективным набором 516 участников 45–89 лет с ХБП I–III стадии. Соматотипирование проводили по модифицированной методике Хит–Картера с комплексной оценкой эндоморфии, мезоморфии и эктоморфии. Основным методом визуализации служила мультиспиральная КТ с толщиной среза 0,625–1,25 мм в нативном режиме и с контрастным усилением. Для детального анализа применяли специализированное программное обеспечение 3D Slicer с автоматической сегментацией почечной паренхимы и построением трехмерных моделей. Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических методов в зависимости от характера распределения данных. Выявлены статистически значимые различия проекционной анатомии почек между соматотипами. Эндоморфный тип характеризовался максимальными значениями углов наклона почечной оси со средним показателем $10,4 \pm 3,2^\circ$ и выраженной тенденцией к возрастному опущению органа. Эктоморфный тип демонстрировал наибольшую стабильность анатомических соотношений с минимальным углом отклонения $7,8 \pm 1,9^\circ$. Установлена прогрессивная возрастная динамика угловых параметров наклона почечной оси с увеличением средних значений от $8,3 \pm 2,1^\circ$ в зрелом возрасте до $11,2 \pm 3,4^\circ$ в старческом. Выявлены значимые половые различия в характере возрастных изменений с большей стабильностью морфометрических параметров у мужчин и более выраженной возрастной трансформацией у женщин. Установленные морфометрические закономерности обосновывают необходимость учета соматотипических особенностей при интерпретации данных лучевой диагностики и планировании хирургических вмешательств у пациентов старших

возрастных групп. Полученные результаты могут служить основой для разработки персонализированных подходов к диагностике и лечению заболеваний мочевыделительной системы с учетом индивидуально-типологических характеристик организма.

Ключевые слова: проекционная анатомия почек, соматотип, пожилой возраст, старческий возраст, конституциональные особенности, мультиспиральная компьютерная томография

Современная демографическая ситуация характеризуется прогрессивным увеличением продолжительности жизни и значительным ростом доли пожилого населения, что обуславливает возрастание медико-социальной значимости изучения возрастных изменений органов и систем [1]. В контексте данной проблематики особую актуальность приобретает исследование проекционной анатомии почек в старших возрастных группах, поскольку с возрастом почки подвергаются существенным инволютивным изменениям, затрагивающим как паренхиматозные структуры, так и топографо-анатомические взаимоотношения органа.

Инволютивные процессы в почках характеризуются прогрессивным уменьшением числа функционирующих нефронов, развитием интерстициального фиброза, склеротическими изменениями сосудистого русла и модификацией архитектоники коркового и мозгового вещества. Гистологические исследования демонстрируют закономерное снижение удельного количества интактных клубочков и увеличение стромального компонента с возрастом, что сопровождается изменениями геометрических характеристик органа и его топографических взаимоотношений [10].

Развитие концепции персонализированной медицины и накопление данных о конституциональ-

ной предрасположенности к различным патологическим состояниям актуализируют необходимость изучения взаимосвязи соматотипических особенностей и морфофункциональных характеристик органов. Современные исследования убедительно свидетельствуют о наличии корреляций типа телосложения и риска развития нефрологической патологии, а также о различиях морфометрических параметров почек у представителей различных соматотипов [6, 8].

Клиническая значимость данной проблематики определяется необходимостью оптимизации диагностических и терапевтических подходов в гериатрической практике. Современные методы лучевой диагностики, включая мультиспиральную КТ с трехмерной реконструкцией, открывают новые возможности для прецизионного анализа топографо-анатомических особенностей почек с учетом индивидуально-типологических характеристик [7].

Несмотря на наличие отдельных исследований, посвященных возрастным изменениям почек и влиянию конституциональных факторов на морфологическое строение внутренних органов, комплексное изучение проекционной анатомии почек в старших возрастных группах с учетом соматотипических особенностей остается недостаточно разработанным направлением современной анатомии и клинической медицины.

Цель исследования — сравнительный анализ проекционной анатомии почек у лиц старших возрастных групп различных соматотипов с определением морфометрических закономерностей и топографо-анатомических особенностей для оптимизации диагностических и лечебных мер в гериатрической практике.

Материалы и методы

Тип настоящего исследования — одномоментное поперечное. Методологическая основа базировалась на системном подходе к изучению анатомических вариантов с учетом индивидуально-типологических особенностей организма. Критерии включения: возраст пациентов 45–89 лет, отсутствие органической патологии и хирургических вмешательств на органах мочевыделительной системы в анамнезе, нормальные значения креатинина сыворотки крови, отсутствие острых воспалительных заболеваний и объемных образований на момент обследования, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии не-включения: наличие острых и хронических заболеваний почек в стадии обострения, врожденных

аномалий развития мочевыделительной системы, опухолевых процессов органов брюшной полости и забрюшинного пространства, беременности, тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации, противопоказаний к проведению КТ с контрастным усилением.

В исследовании участвовали 516 пациентов, что обеспечило высокую статистическую мощность более 90% при $\alpha=0,05$. Распределение по полу характеризовалось относительной сбалансированностью мужчин и женщин без статистически значимых различий между группами: мужчин — 245 (47,5%), женщин — 271 (52,5%). Статистический анализ не выявил значимых различий в половом распределении между возрастными группами ($\chi^2=2,34$, $p=0,31$). Возрастная стратификация соответствовала рекомендациям ВОЗ и включала три группы: 220 (42,6%) человек среднего возраста 45–59 лет, 180 (34,9%) человек пожилого возраста 60–74 лет, 116 (22,5%) человек старческого возраста 75–89 лет. Статистическая оценка показала значимые различия среднего возраста между группами ($F=247,8$; $p<0,001$), что подтверждало корректность стратификации участников.

Соматотипирование проводили по модифицированной методике Хит–Картера, являющейся международным стандартом антропометрических исследований [10]. Методика основана на комплексной оценке эндоморфии, мезоморфии и эктоморфии с измерением роста, массы тела, окружностей плеча и голени, толщины кожно-жировых складок в 10 стандартных точках.

Анализ соматотипического распределения показал характерные особенности в каждой возрастной группе. В группе лиц среднего возраста (45–59 лет, $n=220$) эндоморфный тип телосложения был выявлен у 76 (34,5%), мезоморфный — у 89 (40,5%), эктоморфный — у 55 (25%). В данной возрастной группе преобладал мезоморфный соматотип, характеризующийся развитой мускулатурой и костной системой, что может быть связано с сохранением активного образа жизни и метаболических процессов. В группе лиц пожилого возраста (60–74 лет, $n=180$) распределение соматотипов было следующим: эндоморфы — 78 (43,3%), мезоморфы — 63 (35%), эктоморфы — 39 (21,7%). В этой возрастной категории отмечали увеличение доли эндоморфного типа телосложения, что отражает возрастные изменения метаболизма и накопление жировой ткани при снижении мышечной массы. В группе лиц старческого возраста (75–89 лет, $n=116$) соматотипическое распределение

было следующим: эндоморфы — 58 (50%), мезоморфы — 35 (30,2%), эктоморфы — 23 (19,8%). В старческом возрасте наблюдали дальнейшее увеличение представленности эндоморфного типа телосложения до половины всех обследованных, что свидетельствует о прогрессирующих инволютивных изменениях с преобладанием жирового компонента над мышечным и костным.

Статистический анализ выявил значимые различия в распределении соматотипов между возрастными группами ($\chi^2=15,67$; $p<0,01$), что подтверждает влияние возрастного фактора на конституциональные особенности организма и необходимость дифференцированного подхода к анализу морфометрических параметров в различных возрастных периодах.

Основным методом визуализации служила мультиспиральная КТ на аппарате «Discovery CT750HD» («General Electric Healthcare», США) с толщиной среза 0,625–1,25 мм. Исследования выполняли в нативном режиме с контрастным усилением неионными йодсодержащими препаратами в дозе 1,5 мл/кг массы тела. Сканирование проводили от диафрагмы до гребней подвздошных костей в положении пациента лежа на спине при глубокой задержке дыхания.

Для детального анализа применяли специализированное программное обеспечение 3D Slicer версии 4.11.20210226 («BWH» и «3D Slicer Community», США), адаптированное для автоматической обработки КТ-изображений. Программный комплекс обеспечивал автоматическую сегментацию почечной паренхимы, построение трехмерных моделей с высокой детализацией, автоматический расчет линейных, угловых и объемных параметров, определение топографических взаимоотношений с соседними органами.

Система морфометрических параметров включала более 15 характеристик: линейные размеры (длина, ширина, толщина почки), угловые параметры (углы наклона в различных плоскостях), скелетотопические характеристики (проекции полюсов на позвоночник), голотопические параметры (расстояние до анатомических ориентиров) и топографические взаимоотношения с соседними органами.

Статистический анализ данных проводили с использованием программного пакета SPSS Statistics версии 28.0.1.0 (сборка 14 октября 2021 г.) производства «IBM Corporation» (США). Для оценки нормальности распределения применяли критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении использовали параме-

трические методы — t-критерий Стьюдента для независимых выборок, однофакторный дисперсионный анализ Анова с последующим применением критерия Тьюки для множественных сравнений. При отклонении от нормального распределения применяли непараметрические методы: критерий Манна–Уитни для двух независимых групп, критерий Крускала–Уоллиса для множественных сравнений. Для анализа категориальных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Пирсона для параметрических данных и коэффициента Спирмена для непараметрических данных. Уровень статистической значимости устанавливали при $p<0,05$.

Результаты и обсуждения

Проведенное обследование 516 пациентов с ХБП I–III стадии позволило получить комплексную характеристику морфометрических параметров почек с учетом соматотипических и возрастных особенностей. Проведенное соматотипирование по методике Хиг–Картера демонстрирует полную методологическую согласованность с классической системой Черноруцкого. Установлены следующие соответствия основных соматотипов: эндоморфный тип (Хиг–Картер) — брахиморфный, мезоморфный — нормоморфный, эктоморфный — долихоморфный. Сравнительный анализ антропометрических показателей подтверждает высокую степень корреляции систем ($r=0,89$, $p<0,01$), что позволяет рассматривать их как взаимодополняющие в клинической практике. Проведенный статистический анализ продемонстрировал существенные различия морфометрических показателей между группами пациентов.

Установлено, что эктоморфный тип телосложения ассоциирован с минимальными углами отклонения почечной оси и наиболее высоким индексом соотношения длины почки к массе тела. В то же время, пациенты эндоморфного типа характеризовались максимальными значениями углов наклона и наибольшими размерами органа, но наименьшим индексом длины. Мезоморфный тип занимал промежуточное положение по всем исследуемым параметрам. Особого внимания заслуживают выявленные статистически значимые различия между крайними соматотипами, наиболее выраженные при сравнении экто- и эндоморфных групп. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о существовании тесной взаимосвязи конституциональных особенностей пациентов

и морфометрических характеристик почек, что имеет существенное значение для клинической диагностики и ведения пациентов с хронической патологией почек.

Эндоморфный тип демонстрировал максимальные значения углов наклона со средним показателем $10,4 \pm 3,2^\circ$ и выраженную тенденцию к возрастному смещению нижнего полюса почки. Размеры почек у эндоморфов были наибольшими: длина — $118,7 \pm 9,6$ мм, ширина — $61,2 \pm 5,8$ мм, толщина — $36,4 \pm 4,3$ мм. Верхний полюс правой почки располагался у них на уровне Th_{XI-XII} (в среднем на уровне середины тела Th_{XII}), что было ниже по сравнению с другими соматотипами.

Мезоморфный тип занимал промежуточное положение с коэффициентом вариации основных размерных характеристик, не превышавшим 15%. Размеры почек у мезоморфов составили: длина — $114,5 \pm 7,8$ мм, ширина — $57,8 \pm 4,9$ мм, толщина — $33,9 \pm 3,7$ мм. Угол наклона оси почки составил $9,1 \pm 2,4^\circ$. Верхний полюс правой почки располагался на уровне нижней трети тела Th_{XI} .

При межгрупповом сравнении с использованием критерия Тьюки для множественных сравнений установлены следующие статистически значимые

различия: между эктоморфами и эндоморфами ($\rho=0,003$ для длины почки, $\rho=0,001$ для угла наклона, $\rho=0,007$ для уровня расположения верхнего полюса), между эктоморфами и мезоморфами ($\rho=0,021$ для длины почки, $\rho=0,034$ для угла наклона), между мезоморфами и эндоморфами ($\rho=0,012$ для длины почки, $\rho=0,018$ для угла наклона, $\rho=0,025$ для уровня расположения верхнего полюса). У эндоморфов отмечали наибольшие размеры почек и более низкое расположение верхнего полюса по сравнению с мезоморфами и эктоморфами. У эндоморфов верхний полюс почки располагался ниже (рис. 1) по сравнению с мезоморфами (рис. 2). На представленной компьютерной томограмме (см. рис. 1) выполнена объемная 3D-реконструкция органов забрюшинного пространства методом VRT (Volume Rendering Technique) с толщиной среза 4–5 мм. Изображение демонстрирует типичное анатомическое расположение почек относительно позвоночного столба, что подтверждается характерными морфологическими признаками таза (узкий подлобковый угол $<90^\circ$, воронкообразная форма малого таза).

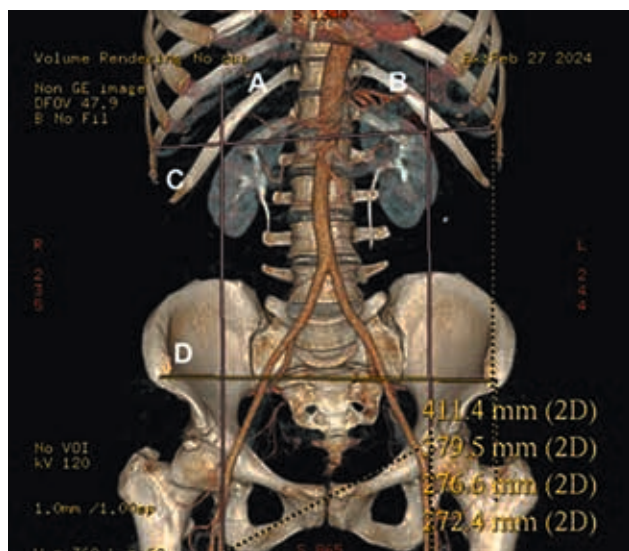


Рис. 1. Трехмерная КТ-реконструкция забрюшинного пространства в аксиально-коронарной проекции с анатомической маркировкой. Анатомические структуры обозначены маркерами: правая почка (А) с верхним полюсом на уровне $Th_{XII}-L_1$ и углом наклона 25° ; левая почка (В), расположенная на 1,5 см выше; поясничные позвонки L_1-V (С) с визуализированными межпозвоноковыми дисками, а также структуры малого таза (D). Для лучшего понимания пространственных соотношений добавлены осевые линии через почки, демонстрирующие их физиологический наклон, и уровневые маркеры верхних/нижних полюсов относительно позвоночника

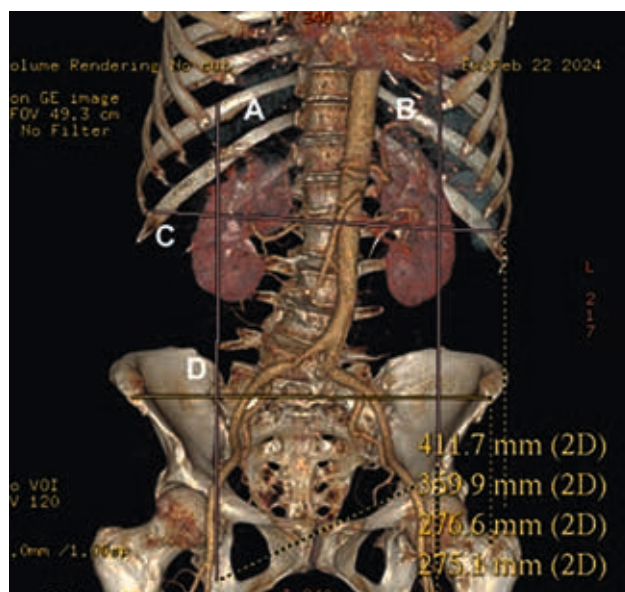


Рис. 2. Трехмерная КТ-реконструкция органов брюшной полости и забрюшинного пространства в коронарной проекции с контрастным усилением.

На изображении в коронарной проекции четко визуализируется мочевыделительная система (правая почка — А, левая почка — В). Анатомические ориентиры включают позвоночный столб с видимыми телами позвонков (уровень L_1-III), реберную дугу и структуры малого таза. Для точной топографической оценки добавлены линейные измерения (41,7–54,9 мм) и маркировка ключевых структур, что позволяет анализировать пространственные взаимоотношения органов и их анатомические вариации

Компьютерная томограмма на рис. 2 демонстрирует объемную 3D-реконструкцию анатомических структур брюшной полости и забрюшинного пространства, выполненную методом VRT с болюсным контрастным усилением.

Возрастные изменения оценивали по комплексу морфометрических параметров с применением статистических методов анализа. Характеристика возрастной динамики включала изменение линейных размеров, угловых параметров наклона почечной оси и топографических взаимоотношений. В группе среднего возраста (45–59 лет) средние размеры почек составили: длина — $115,3 \pm 8,2$ мм, ширина — $58,4 \pm 5,1$ мм, толщина — $34,2 \pm 3,8$ мм. В группе пожилого возраста (60–74 года) отмечали уменьшение размеров: длина — $112,7 \pm 9,1$ мм, ширина — $56,8 \pm 5,7$ мм, толщина — $33,1 \pm 4,2$ мм. В старческом возрасте (75–89 лет) размеры были минимальными: длина — $109,4 \pm 10,3$ мм, ширина — $54,9 \pm 6,4$ мм, толщина — $31,8 \pm 4,8$ мм.

При статистическом анализе возрастных различий с использованием однофакторного дисперсионного анализа Анова и последующего теста Тьюки получены следующие результаты: между группами среднего и пожилого возраста — $\rho=0,028$ для длины почки, $\rho=0,041$ для ширины; между группами среднего и старческого возраста — $\rho=0,002$ для длины почки, $\rho=0,007$ для ширины, $\rho=0,013$ для толщины; между группами пожилого и старческого возраста — $\rho=0,035$ для длины почки.

Прогрессивное увеличение угла наклона оси почки характеризовалось следующими средними значениями: средний возраст — $8,3 \pm 2,1^\circ$, пожилой возраст — $9,7 \pm 2,8^\circ$, старческий возраст — $11,2 \pm 3,4^\circ$. Статистически значимые различия угла

наклона между возрастными группами составили: средний—пожилой возраст ($\rho=0,019$), средний—старческий возраст ($\rho<0,001$), пожилой—старческий возраст ($\rho=0,032$). На рис. 3 представлены результаты углового параметра наклона почек по возрастным группам.

Взаимосвязь вариабельности размерных характеристик почек с инволютивными процессами подтверждалась закономерным увеличением коэффициента вариации длины почки с возрастом. Коэффициент вариации рассчитывали как отношение стандартного отклонения к среднему арифметическому значению, выраженное в процентах ($CV=(\sigma/\mu) \cdot 100\%$). В среднем возрасте данный показатель составлял 12,8%, в пожилом возрасте увеличивался до 15,3%, а в старческом возрасте достигал 18,7%. При статистическом анализе различий коэффициента вариации между возрастными группами с использованием F-теста для сравнения дисперсий получены следующие результаты: между группами среднего и пожилого возраста ($\rho=0,031$), между группами среднего и старческого возраста ($\rho=0,003$), между группами пожилого и старческого возраста ($\rho=0,022$). Данные различия подтверждают статистически значимое увеличение вариабельности размеров почек с возрастом.

Возрастные изменения проявлялись в модификации контуров почечной паренхимы, что определялось при КТ-исследовании как изменение плотности коркового вещества (среднее значение в среднем возрасте — $45,2 \pm 3,8$ НУ, в пожилом — $42,1 \pm 4,7$ НУ, в старческом — $38,9 \pm 5,3$ НУ), истончение коркового слоя (толщина в среднем возрасте — $15,3 \pm 2,1$ мм, в пожилом — $13,7 \pm 2,4$ мм, в старческом — $12,1 \pm 2,8$ мм) и неравномерность

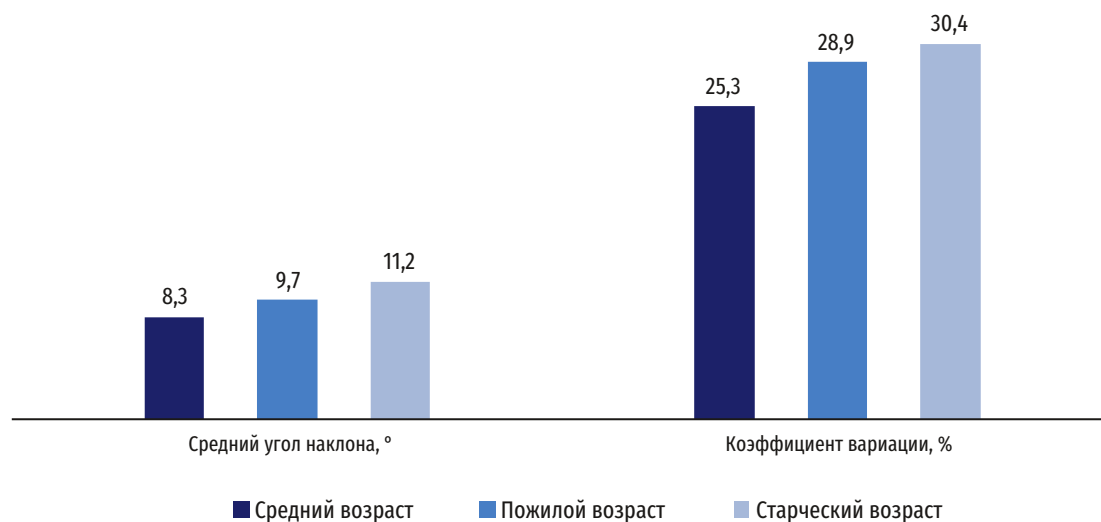


Рис. 3. Угловые параметры наклона почек у лиц разных возрастных групп

контуров почки. Статистически значимые различия плотности коркового вещества между возрастными группами составили: средний—пожилой возраст ($\rho=0,008$), средний—старческий возраст ($\rho<0,001$), пожилой—старческий возраст ($\rho=0,015$).

Возрастные изменения сосудистого русла, проявляющиеся на КТ в виде кальцификации почечных артерий (выявлена у 18,3% пациентов среднего возраста, у 34,7% — пожилого возраста и у 52,8% старческого возраста) и неравномерности накопления контрастного препарата в паренхиме почек, приводили к изменению проекционной анатомии почек с модификацией их положения, размеров и формы. Статистически значимые различия частоты кальцификации между возрастными группами: средний—старческий возраст ($\rho<0,001$, χ^2 -тест), пожилой—старческий возраст ($\rho=0,004$, χ^2 -тест). Статистический анализ с мощностью более 90% подтвердил наличие значимой взаимосвязи соматотипа, возраста и морфометрических параметров почек. Наиболее выраженные возрастные изменения зафиксированы в группе эндоморфного типа телосложения. При сравнении среднего и старческого возраста у эндоморфов статистическая значимость составила $\rho<0,001$ для длины почки, $\rho=0,002$ — для угла наклона оси почки.

У представителей эктоморфного типа возрастные изменения были статистически не значимыми при сравнении между средним и пожилым возрастом ($\rho=0,087$ — для длины почки, $\rho=0,124$ — для угла наклона), а также между пожилым и старческим возрастом ($\rho=0,156$ — для длины почки, $\rho=0,203$ — для угла наклона), что подтверждало стабильность анатомических соотношений. Только при сравнении крайних возрастных групп (средний и старческий возраст) у эктоморфов выявлены статистически значимые различия ($\rho=0,041$ — для длины почки).

Мезоморфный тип демонстрировал статистически значимые различия при сравнении среднего и старческого возраста ($\rho=0,018$ — для длины почки, $\rho=0,025$ — для угла наклона оси почки) с умеренной возрастной изменчивостью параметров. Различия между средним и пожилым возрастом у мезоморфов были менее выражены ($\rho=0,067$ — для длины почки), а между пожилым и старческим возрастом составили $\rho=0,038$ для длины почки.

Эти данные согласуются с результатами О.А. Каплуновой, которая отмечала, что диаметры просвета внутриорганных артерий почек демонстрируют тенденцию к уменьшению с возрас-

том. По мере старения происходит уменьшение количества сосудистых клубочков в почке и доли клубочковой массы в корковом веществе. В старческом возрасте и у долгожителей наблюдают редкую капиллярную сеть в корковом веществе и извилистость, сужения и расширения прямых артериол и капилляров в мозговом веществе [4].

Эктоморфный тип телосложения характеризовался наиболее стабильным положением почек во всех возрастных группах с минимальными значениями углов отклонения от вертикальной оси (среднее значение — $7,8\pm 1,9^\circ$). Эндоморфный тип демонстрировал выраженную тенденцию к возрастному опущению почек со смещением нижнего полюса в среднем на 0,7 позвонка между средним и старческим возрастом, максимальные значения углов наклона (среднее значение — $10,4\pm 3,2^\circ$) и изменение топографических взаимоотношений с увеличением расстояния до соседних органов. Мезоморфный тип характеризовался промежуточными значениями между эктоморфным и эндоморфным типом с умеренной возрастной изменчивостью и статистически значимыми различиями между крайними возрастными группами ($\rho<0,05$). Коэффициент вариации основных размерных характеристик не превышал 15%.

Для оценки различий между группами наряду с параметрическими методами использовали непараметрические критерии. Анализ по Крускалу—Уоллису выявил статистически значимые различия между соматотипами по длине почки ($N=24,7$, $\rho<0,001$) и углу наклона ($N=18,3$, $\rho<0,001$), подтвердив, что эндоморфы имеют наибольшие значения этих параметров по сравнению с мезоморфами и эктоморфами. При сравнении возрастных групп также обнаружены значимые различия — уменьшение размеров почек ($N=15,8$, $\rho<0,001$) и увеличение угла наклона ($N=12,4$, $\rho=0,002$) с возрастом.

Исследование взаимосвязи морфометрических и антропометрических показателей выявило прямую корреляцию массы тела и размеров почек ($r=0,62$, $\rho<0,01$), а также обратную зависимость возраста и плотности коркового вещества ($r=-0,54$, $\rho<0,01$). У эндоморфов обнаружена умеренная связь угла наклона почки с возрастом ($r=0,48$, $\rho<0,05$), тогда как у эктоморфов возрастные изменения параметров оказались статистически не значимыми ($r=0,21$, $\rho>0,05$). Эти данные свидетельствуют о различной степени влияния соматотипа и возраста на анатомические характеристики почек.

Результаты исследования демонстрируют значительную вариабельность морфометрических параметров почечных артерий в зависимости от соматотипа и возраста. Данные, полученные Т.С. Докаевой и соавт. при обследовании 614 пациентов, показали существенные различия в диаметре просветов устьев почечных артерий между различными соматотипами: у астеников — 2,67–4,18 мм, у нормостеников — 4,18–6,76 мм, у гиперстеников — 6,76–11,1 мм. Наибольшие средние значения длины почечных артерий зафиксированы у гиперстеников: правая артерия — $106,24 \pm 5,99$ мм, левая — $86,86 \pm 5,72$ мм, в то время как у астеников эти показатели составили $59,61 \pm 2,33$ и $49,72 \pm 3,29$ мм соответственно [2, 3].

Исследования Э.С. Кафарова и соавт. дополняют эти данные, демонстрируя значения реберно-позвоночного угла у мужчин различных соматотипов: астеники (левая почечная артерия $<45,16^\circ$, правая $<33,41^\circ$), нормостеники (левая $45,16-96,090^\circ$, правая $33,41^\circ-82,970^\circ$), гиперстеники (левая $>96,090^\circ$, правая $>82,970^\circ$). У женщин эти показатели составили, соответственно: астеники (левая $<42,65^\circ$, правая $<31,72^\circ$), нормостеники (левая $42,65-93,560^\circ$, правая $31,72-80,240^\circ$), гиперстеники (левая $>93,56^\circ$, правая $>80,24^\circ$) [5].

Данные Н.Е. Ulubaba и соавт., полученные при обследовании 46 пациентов с ХБП II стадии (26 мужчин и 20 женщин, средний возраст — $45,92 \pm 16,53$ года) в сравнении с контрольной группой из 46 здоровых добровольцев (28 мужчин и 18 женщин, средний возраст — $41,96 \pm 11,48$ года), показали, что пациенты с ХБП были менее эктоморфными и более эндоморфными, чем контрольная группа, что указывает на связь между конституцией тела и риском развития почечной патологии [12].

Эти результаты подтверждаются масштабным исследованием SCOPE, включавшим 2151 участника 75 лет и старше (932 мужчины и 1219 женщин, средний возраст — $79,5 \pm 5,9$ года) из семи стран, где 62% имели ХБП (СКФ <60 мл/мин на $1,73$ м²). Результаты продемонстрировали отрицательные корреляции СКФ и большинства антропометрических показателей: с увеличением массы тела, окружности талии, бедер и других параметров повышалась вероятность развития ХБП [9].

Исследование М. Thanaj и соавт., основанное на анализе данных 38 868 участников UK Biobank с применением МРТ-сканирования и статистического параметрического анализа, выявило ассоциации формы почек с ХБП. Авторы

установили, что возраст последовательно ассоциировался с формой почек во всех группах заболеваний, а ИМТ и соотношение окружность талии/бедер коррелировали с формой почек у пациентов с диабетом [11].

Важным аспектом является выбор методов визуализации. Для изучения проекционной анатомии почек М.Ю. Мурушиди и соавт. провели ретроспективный анализ компьютерных томограмм 152 пациентов (304 почки). Добавочные почечные артерии обнаружены в 92 случаях, что составило 30,3% от общего числа исследованных почек. Две добавочные артерии в одной почке встречались редко — всего в 1,9% случаев (три почки). Преобладала левосторонняя локализация добавочных артерий — 59,8% (55 случаев) против 40,2% (37 случаев) справа. Авторы отмечают, что возрастные изменения, такие как атеросклероз почечных артерий, нефросклероз и другие заболевания, могут существенно влиять на проекционную анатомию почек, изменяя их положение, размер и форму [7].

Заключение

На основе проведенного комплексного исследования проекционной анатомии почек у лиц старших возрастных групп с учетом соматотипических особенностей установлены закономерности возрастной трансформации морфометрических параметров почек, имеющие существенное практическое значение для оптимизации диагностических и терапевтических подходов в гериатрической практике.

Результаты исследования убедительно демонстрируют наличие статистически значимых различий проекционной анатомии почек между представителями различных соматотипов. Эндоморфный тип телосложения характеризуется максимальными значениями углов наклона почечной оси, составляющими в среднем $10,4 \pm 3,2^\circ$, и выраженной тенденцией к возрастному опущению органа со смещением нижнего полюса на 0,7 позвонка между лицами среднего и старческого возраста. Эктоморфный тип демонстрирует наибольшую стабильность анатомических соотношений с минимальными углами отклонения от вертикальной оси $7,8 \pm 1,9^\circ$ и отсутствием статистически значимых возрастных изменений. Мезоморфный тип занимает промежуточное положение с умеренной возрастной изменчивостью параметров.

Установлена прогрессивная возрастная динамика угловых параметров наклона почечной оси, характеризующаяся увеличением средних значе-

ний от $8,3 \pm 2,1^\circ$ в зрелом возрасте до $11,2 \pm 3,4^\circ$ в старческом. Возрастные инволютивные процессы сопровождаются закономерным увеличением коэффициента вариации длины почки с 12,8% в среднем возрасте до 18,7% в старческом, что отражает нарастающую индивидуальную изменчивость морфометрических характеристик.

Выявлены значимые половые различия в характере возрастных изменений проекционной анатомии почек. У мужчин отмечена большая стабильность морфометрических параметров в пожилом возрасте и меньшая вариабельность угловых характеристик, тогда как у женщин наблюдали более выраженную возрастную трансформацию топографических соотношений с увеличением коэффициента вариации до 22% в старческом возрасте.

Комплексный анализ взаимосвязи соматотипических и возрастных факторов показал, что наиболее выраженные возрастные изменения характерны для эндоморфного типа телосложения с высокой статистической значимостью различий между возрастными группами. Данная закономерность имеет важное клиническое значение для прогнозирования риска развития нефрологической патологии и планирования индивидуальных диагностических алгоритмов.

Полученные результаты обосновывают необходимость учета соматотипических особенностей при интерпретации данных лучевой диагностики и планировании хирургических вмешательств на почках у пациентов старших возрастных групп. Установленные морфометрические закономерности могут служить основой для разработки персонализированных подходов к диагностике и лечению заболеваний мочевыделительной системы с учетом индивидуально-типологических характеристик организма.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Вагабов И.У., Зенин О.К., Кафаров Э.С. Трехмерный структурный анализ вариантов деления артериального русла почки человека // Изв. вузов. Поволжский регион. Мед. науки. 2020. № 3 (55). С. 48–57. <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2020-3-5>
2. Докаева Т.С. Вариантная и трехмерная (3D) анатомия внеорганных артериальных сосудов почек у людей разных типов телосложения по данным прижизненных методов исследования: Автореф. дис. канд. мед. наук. Грозный, 2024.
3. Докаева Т.С., Везирханов А.З., Зенин О.К. и др. Сравнительный анализ диаметра и длины почечных артерий у лиц различных соматотипов с учетом половых и возрастных различий по данным мультиспиральной компьютерной томографии // Современ. пробл. науки и образования. 2023. № 3. С. 1–10.
4. Каплунова О.А. Возрастные особенности артериальных сосудов почек человека // Мед. вестн. Юга России. 2019. Т. 10, № 4. С. 51–58. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-51-58>
5. Кафаров Э.С., Вагабов И.У., Зенин О.К. Вариантная анатомия и трехмерно-количественный анализ источников формирования сегментарных артерий почек // Изв. вузов. Поволжский регион. Мед. науки. 2020. № 4 (56). С. 64–74. <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2020-4-6>
6. Курзин Л.М., Неклюдов Ю.А., Ефимов А.А. и др. Морфологическая оценка структурных изменений почек человека в возрастном аспекте // Современ. пробл. науки и образования. 2012. № 2. С. 1–6. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5949>
7. Мурушиди М.Ю., Колсанов А.В., Толстов А.В. Оценка анатомии добавочных почечных артерий по данным компьютерной томографии // Вестн. мед. ин-та «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2020. № 3 (45). С. 15–21.
8. Čukuranović R., Vlajković S. Age related anatomical and functional characteristics of human kidney // Facta Universitat. Ser. Med. Biol. 2005. Vol. 12, № 2. P. 61–69.
9. Guligowska A. Association between kidney function, nutritional status and anthropometric measures in older people: The Screening for CKD among Older People across Europe (SCOPE) study // BMC Geriatr. 2020. Vol. 20 (1). P. 366. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01699-1>
10. Kukes V.G., Nikolenko V.N., Pavlov C.S. et al. The correlation of somatotype of person with the development and course of various diseases: Results of Russian research // Rus. Open Med. J. 2018. № 7. P. e0301.
11. Thanaj M., Bastay N., Cule M. et al. Kidney shape statistical analysis: associations with disease and anthropometric factors // BMC Nephrol. 2023. Vol. 24. Article number 362. P. 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03407-8>
12. Ulubaba H.E., Cinarli F.S., Ciftci R., Ulutas O. Investigation of kidney morphology and somatotype components in early-stage kidney patients // Sisli Etfal Hastan Tip Bul. 2023. Vol. 57 (3). P. 353–358. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2023.08365>

Поступила в редакцию 17.06.2025

После доработки 19.08.2025

Принята к публикации 25.08.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 4. P. 553–561

Yu.Kh. Delalov¹, I.U. Vagabov¹, H.M. Bataev¹, Kh.A. Abdvosidov², Yu.V. Dovgyallo³,
E.S. Kafarov¹, S.T. Huseynova⁴, I.N. Yashina⁵

PROJECTIONAL ANATOMY OF THE KIDNEYS IN OLDER AGE GROUPS: COMPARATIVE ANALYSIS OF SOMATOTYPES

¹ A.A. Kadyrov Chechen State University, 32, A. Sheripov str., Grozny 364024;

² Russian Biotechnological University, 11 Volokolamskoe highway, Moscow 125080,

e-mail: sogdiana99@gmail.com; ³ Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov sq.,

Volgograd 400066; ⁴ Dagestan State Medical University, 1 Lenin sq., Makhachkala 367000, Dagestan Republic; ⁵ Kursk State Medical University, 3 Karl Marx str., Kursk 305041

The aim of the study was to conduct a comparative analysis of the projection anatomy of the kidneys in older individuals of various somatotypes with the determination of morphometric patterns and topographic and anatomical features to optimize diagnostic and therapeutic measures in geriatric practice. The study was carried out in accordance with the design of a one-stage cross-sectional study with a prospective recruitment of 516 participants aged 45–59 years. Somatotyping was carried out using the modified Heath–Carter method with a comprehensive assessment of endomorphy, mesomorphy and ectomorphy. The main visualization method was multispiral computed tomography with a slice thickness of 0,625–1,25 mm in native mode and with contrast enhancement. For a detailed analysis, specialized 3D Slicer software with automatic segmentation of the renal parenchyma and construction of three-dimensional models was used. Statistical analysis was performed using parametric and non-parametric methods depending on the nature of the data distribution. The results demonstrated statistically significant differences in the projection anatomy of the kidneys between somatotypes. The endomorphic type was characterized by maximum values of the angles of inclination of the renal axis with an average of $10,4 \pm 3,2^\circ$ and a pronounced tendency towards age-related prolapse of the organ. The ectomorphic type demonstrated the greatest stability of anatomical relationships with minimum deviation angles of $7,8 \pm 1,9^\circ$. Progressive age-related dynamics of the angular parameters of the inclination of the renal axis was established with an increase in average values from $8,3 \pm 2,1^\circ$ in mature age to $11,2 \pm 3,4^\circ$ in old age. Significant gender differences in the nature of age-related changes were revealed with greater stability of morphometric parameters in men and more pronounced age-related transformation in women. The established morphometric patterns substantiate the need to take into account somatotypical features when interpreting radiation diagnostic data and planning surgical interventions in patients of older age groups. The results obtained can serve as a basis for developing personalized approaches to the diagnosis and treatment of urinary system diseases, taking into account the individual typological characteristics of the body.

Key words: *projection anatomy of the kidneys, somatotype, elderly age, senile age, constitutional features, multispiral computed tomography*

Н.Е. Гаращенко, Н.Е. Смулова, Н.В. Семёнова, Н.Л. Белькова, У.М. Немченко,
Е.С. Клименко, Р.Е. Зугеева, С.И. Колесников, И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА В МЕНОПАУЗЕ

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16,
e-mail: natkor_84@mail.ru

В работе представлены результаты исследования микробиоты кишечника у женщин в менопаузе с нарушениями сна на основании разных оценок его качества. В исследовании приняли участие 96 женщин с менопаузальным статусом. Качество сна оценивали по трем анкетам: индекс тяжести инсомнии (ISI), Питтсбургский индекс качества сна (PSQI) и шкала сонливости Эпворта. Оценку качественного и количественного состава микробиоты проводили микробиологическими и молекулярно-генетическими методами. В группе с нарушениями сна (согласно PSQI) молекулярно-генетический анализ микробиома выявил повышенное содержание *Enterococcus spp.* ($p=0,03$), *Clostridium perfringens* ($p=0,01$) и *Shigella spp.* ($p=0,04$). По сравнению с контрольной группой, при умеренных нарушениях сна (по опроснику ISI) увеличено содержание *Clostridium perfringens* ($p=0,02$). Согласно шкале Эпворта, отмечено более высокое содержание *Bifidobacterium spp.* ($p=0,04$), *Prevotella spp.* ($p=0,02$) и *Eubacterium rectale* ($p=0,04$) в группе с избыточной дневной сонливостью по сравнению с контрольной группой. Таким образом, у женщин в менопаузе выявлена взаимосвязь состава и структуры микробиоты кишечника и нарушений сна.

Ключевые слова: микробиота кишечника, нарушения сна, менопауза

Инсомнические расстройства — нарушения сна, характеризующиеся трудностями засыпания и частыми ночными пробуждениями, — широко распространены у пожилых людей по причине возрастных изменений циркадных ритмов, а также из-за сопутствующих соматических и психических заболеваний. Дефицит половых гормонов способствует развитию инсомнических расстройств чаще у женщин [4]. Возрастное снижение активности функционального состояния мозга и его взаимообусловленность с континуумом сон—бодрствование приводит к преждевременному (патологическому) старению с проявлениями нейродегенерации [7]. Инсомния при отсутствии лечения может повышать риск различных неблагоприятных состояний, включая повышенную утомляемость, снижение когнитивных функций, депрессию и ухудшение качества жизни [5]. Оценка тяжести

инсомнии включает объективные и субъективные показатели. Субъективные измерения выполняют при помощи Питтсбургского индекса качества сна (PSQI), индекса тяжести бессонницы (ISI), шкалы сонливости Эпворта (Epworth), шкалы тяжести усталости (FSS) и дневников сна [6, 26, 28].

Доказано существование двусторонней регуляции сна и состава микробиоты кишечника через метаболические, иммунные и нейронные пути согласно концепции «ось микробиота—кишечник—мозг» [43]. Некоторыми исследователями установлены изменения в составе кишечного микробиоценоза при нарушениях сна [10, 25, 41, 45]. При этом восстановление нормы и устранение дисбиотических нарушений микробиоты кишечника оказывает терапевтический эффект при расстройствах сна [43]. Микробиота кишечника может оказывать влияние на состояние организма, в том числе изменяя окислительно-восстановительный баланс, модулируя синтез ферментов с про- и антиоксидантной активностью [21, 30, 37]. Важным представляется исследование состояния кишечной микробиоты не только как показателя для дополнительной диагностики и терапии расстройств сна, но также для профилактики и коррекции окислительного стресса, развитие которого отмечают при инсомнических расстройствах [5].

Классическим методом определения состояния микробиоты кишечника является бактериологический анализ на дисбиоз, основанный на культивировании основных представителей нормо- и патобиоты кишечника. Данный метод имеет ограничение, поскольку более чем 70% микроорганизмов кишечника являются труднокультивируемыми или некультивируемыми [46]. В последнее время появляются тест-системы, основанные на использовании молекулярно-генетического подхода к анализу состава и структуры микробиоты кишечника. Метод мультиплексной ПЦР в реальном времени, лежащий в основе данных тест-систем, позволяет увели-

читать разнообразие определяемых микроорганизмов и провести их количественную оценку в составе кишечной микробиоты. Одной из таких тест-систем является «Колонофлор» («Альфалаб», Россия), предназначенная для исследования микробиоты толстой кишки методом ПЦР с флуоресцентной детекцией в реальном времени. Вариант комплекта «Колонофлор Премиум» позволяет определять 32 показателя кишечной микробиоты, большая часть которых представлена группами анаэробных труднокультивируемых микроорганизмов. Изменение содержания этих микроорганизмов в составе кишечной микробиоты имеет доказанную клиническую значимость. Преимуществами «Колонофлор» в сравнении с бактериологическим анализом является возможность детектирования труднокультивируемых микроорганизмов, скорость выполнения анализа и автоматизированная интерпретация результатов.

Однако важно отметить, что тест-система «Колонофлор» ограничивается только количественным определением представителей кишечной микробиоты. При этом бактериологический анализ состава кишечной микробиоты, основанный на культивировании, до сих пор остается золотым стандартом, поскольку с помощью данного подхода определяют важные биологические свойства отдельных микроорганизмов — морфологические, культуральные, биохимические и токсигенные. Также при выявлении патогенных микроорганизмов определяется их чувствительность к антимикробным препаратам и бактериофагам, что важно для эффективной коррекции дисбиоза кишечника.

С 2019 г. «Колонофлор» применяют в клинической практике. Кроме того, за это время данную тест-систему применяли в различных научных исследованиях. Так, с помощью «Колонофлор» оценивали микробиоту кишечника людей разного возраста [9], пациентов с антибиотик-ассоциированным колитом [13], миелопролиферативными заболеваниями [8] и др. Интересные данные были получены в работе А.В. Сметанкиной и соавт., в которой качественно и количественно оценивали состояние кишечной микробиоты у женщин в период менопаузального перехода [11]. Стоит отметить, что на момент написания статьи исследований по оценке микробиоты кишечника у женщин с расстройствами сна в менопаузе с применением тест-системы «Колонофлор» не проводили.

Цель исследования — определение значимых бактериальных маркеров микробиоты кишечника у женщин с нарушениями сна в менопаузе на основании разных оценок качества сна.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 96 женщин 45–69 лет в менопаузе. Критерии включения: amenорея или нарушения менструального цикла (стабильные колебания от 7 дней и более по продолжительности последовательных циклов), уровень антимюллера гормона не превышает 1,2 нг/мл. Критерии исключения: прием антибактериальных препаратов в течение трех последних месяцев, обострение хронических заболеваний, сахарный диабет, наличие инфекционных заболеваний.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, ред. 2013 г.) и одобрено комитетом по биомедицинской этике при Научном центре проблем здоровья семьи и репродукции человека (Иркутск), выписка из заседания № 3.1.3 от 28.09.2022 г. Письменное информированное согласие было получено от всех участников.

Качество сна оценивали тремя способами — по Питтсбургскому индексу качества сна (PSQI), шкале сонливости Эпворта (Epworth) и индексу тяжести инсомнии (ISI) [15, 28, 39].

На основании результатов опросника PSQI были сформированы две группы — контрольная группа (группа 1) с показателем ≤ 5 ($n=35$) и группа с нарушениями сна (группа 2) с показателем > 5 ($n=61$). Данные, полученные при анализе шкалы Эпворта, позволили разделить выборку на две группы: контрольная группа (группа 0) с показателем < 11 ($n=79$) и группа с избыточной дневной сонливостью (группа 1) с показателем ≥ 11 ($n=17$). Согласно результатам индекса ISI, показатели контрольной группы (группа 0) не должны превышать 7 баллов ($n=41$), группа с субклинической инсомнией (группа 1) имеет диапазон 8–14 баллов ($n=31$), участники с показателем 15–21 балл ($n=19$) объединены в группу с инсомническими расстройствами (группу 2). Для включения в группу с тяжелыми инсомническими расстройствами (группа 3) пороговое значение должно было составлять 22 балла ($n=5$).

На приеме пациентки получали набор для сбора биоматериала в домашних условиях с разработанной ранее инструкцией. Для микробиологического исследования на дисбиоз кишечника фекальный материал собирали в стерильный пластиковый контейнер. Для молекулярно-генетического анализа фекалии собирали в пробирки с шариками BashingBead («Zymo Research», США).

Бактериологическое исследование на дисбиоз кишечника проводили в соответствии с Отраслевым

стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [12] и рекомендациями В.М. Бондаренко и соавт. [1]. Выделение и идентификацию микроорганизмов проводили на селективных питательных средах производителей НИЦФ (Санкт-Петербург), ФБУН ГНЦ ПМБ (Оболенск) и «HiMedia Laboratories» (Индия). Биохимическую идентификацию энтеробактерий проводили с помощью тест-системы «ENTEROtest 16» («Lachema», Чехия). Степень микробиологических нарушений при дисбиозе устанавливали согласно референсным значениям Отраслевого стандарта [12] с учетом возраста пациенток.

Для выделения ДНК из биоматериала использовали коммерческий набор «Stool Genomic DNA Kit» («СWBIO», Китай) согласно инструкции производителя. Концентрацию ДНК оценивали на спектрофотометре. Состав микробиоты кишечника определяли методом ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с применением тест-системы «Колонофлор Премиум» («АльфаЛаб», Россия) на амплификаторе «CFX-96» («BioRad», США). В исследование брали образцы с концентрацией 1–2 нг/мкл.

Результаты обрабатывали в программном обеспечении R v. 4.4.2 и в среде R Studio сборка 2024.12.1+563. Для проверки выборок на нормальность распределения применяли критерий Шапиро–Уилка. Поиск групповых различий проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни, теста Вилкоксона с поправкой на множественные сравнения и однофакторного дисперсионного анализа Крускала–Уоллиса с последующим тестом Данна, теста Фишера с применением стандартного пакета rstatix, пакетов dplyr, skimr, table1, tidyr, ggpubr. Визуализацию результатов осуществляли с помощью пакета ggplot2. Различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам бактериологического исследования было установлено содержание представителей нормальной микробиоты: *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью, *Enterococcus spp.*, условно-патогенных — *E. coli* со слабой ферментативной активностью, *E. coli* гемолитическая, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Clostridium spp.*, *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.* и патогенных микроорганизмов — *Staphylococcus aureus*. Представители условно-

патогенной — *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* и патогенной микробиоты — *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.* и *Candida spp.* не были идентифицированы ни у одного пациента.

В целом в обследуемой выборке пациенток показатели *Bifidobacterium spp.* и *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью были снижены, в то время как титр *Lactobacillus spp.* незначительно повышен. На основании полученных результатов, у 8 пациенток установлен эубиоз, у 83 определена I степень дисбиоза, преимущественно ввиду снижения количественных показателей нормобиоты (*Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.*), у 5 установлена II степень дисбиоза по снижению титра нормобиоты совместно с повышением показателей отдельных условно-патогенных микроорганизмов. Статистически значимых различий в содержании микроорганизмов между группами, сформированными на основании разных оценок качества сна по результатам всех трех опросников, не было установлено.

По результатам «Колонофлор Премиум» проведена количественная оценка 32 показателей микробиоты кишечника. Среди этих показателей присутствуют микроорганизмы, содержание которых нельзя установить с помощью классического бактериологического исследования на дисбиоз кишечника, это *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus spp.*, *Bacteroides thetaomicon*, *Akkermansia muciniphila*, *Blautia spp.*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia inulinivorans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Methanobrevibacter smithii*, *Methanosphaera stadtmanae*. Также с помощью «Колонофлор Премиум» были декретированы микроорганизмы, которые не были определены бактериологическим методом ни у одной пациентки в исследовании: *Candida spp.*, *Shigella spp.* — у 7, *Proteus spp.* — у 10 пациенток. Значения общей бактериальной массы в кишечном биоценозе в общей выборке женщин изменялись от 11,60 до 13,78 со средним значением 13 lg (КОЕ/г кала). Показатели облигатной нормобиоты кишечника, такие как *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* и *Escherichia coli*, варьировали в диапазоне 0–10, 7,95–12,95 и 6,48–11,70 соответственно. Таким образом, использование системы «Колонофлор Премиум» позволило получить более точную информацию о структуре кишечного биоценоза.

При формировании групп по результатам опросника PSQI выявлено повышенное содержа-

ние *Enterococcus spp.* ($p=0,03$), *Clostridium perfringens* ($p=0,01$) и *Shigella spp.* ($p=0,04$) в кишечной микробиоте женщин из группы с нарушениями сна (рис. 1). Далее было проведено сравнение качественных показателей встречаемости *Enterococcus spp.*, *Clostridium perfringens* и *Shigella spp.* в составе кишечной микробиоты изучаемых выборок. Результаты показали, что данные группы микроорганизмов статистически чаще встречаются у участников с нарушениями сна ($p<0,05$).

Анализ результатов опросника ISI показал, что при умеренных нарушениях сна по сравнению с контрольной группой увеличено содержание в кишечном микробиоценозе *Clostridium perfringens* ($p=0,02$). При этом содержание *Akkermansia muciniphila* в кишечнике было статистически значимо выше в группе с выраженными нарушениями сна по сравнению с группой с умеренной степенью нарушений ($p=0,02$), рис. 2. При оценке качественного параметра выявлено, что встречаемость *Clostridium perfringens* по группам ISI статистически значимо различается ($p=0,02$), чаще встречаясь в группе 2 по сравнению с контрольной. Встречаемость

микроорганизма *Akkermansia muciniphila* значимо не различается в группах по ISI.

При разделении пациенток на группы согласно шкале Эпворта было установлено более высокое содержание *Bifidobacterium spp.* ($p=0,04$), *Prevotella spp.* ($p=0,02$) и *Eubacterium rectale* ($p=0,04$) в составе кишечной микробиоты в группе с избыточной дневной сонливостью по сравнению с контрольной группой (рис. 3).

Основной причиной различия результатов, полученных с помощью двух методов, является то, что в ПЦР детектируются фрагменты ДНК всех микроорганизмов определенного вида или таксономической группы вне зависимости от их физиологического статуса (живые, мертвые, жизнеспособные), а при бактериологическом посеве — только физиологически активные клетки. При посеве на питательные среды не вырастают клетки, не способные к размножению в конкретный временной момент, — метаболически неактивные (персисторы) или мертвые клетки. В среднем продолжительность бактериологического исследования на дисбиоз составляет около 7 дней, это

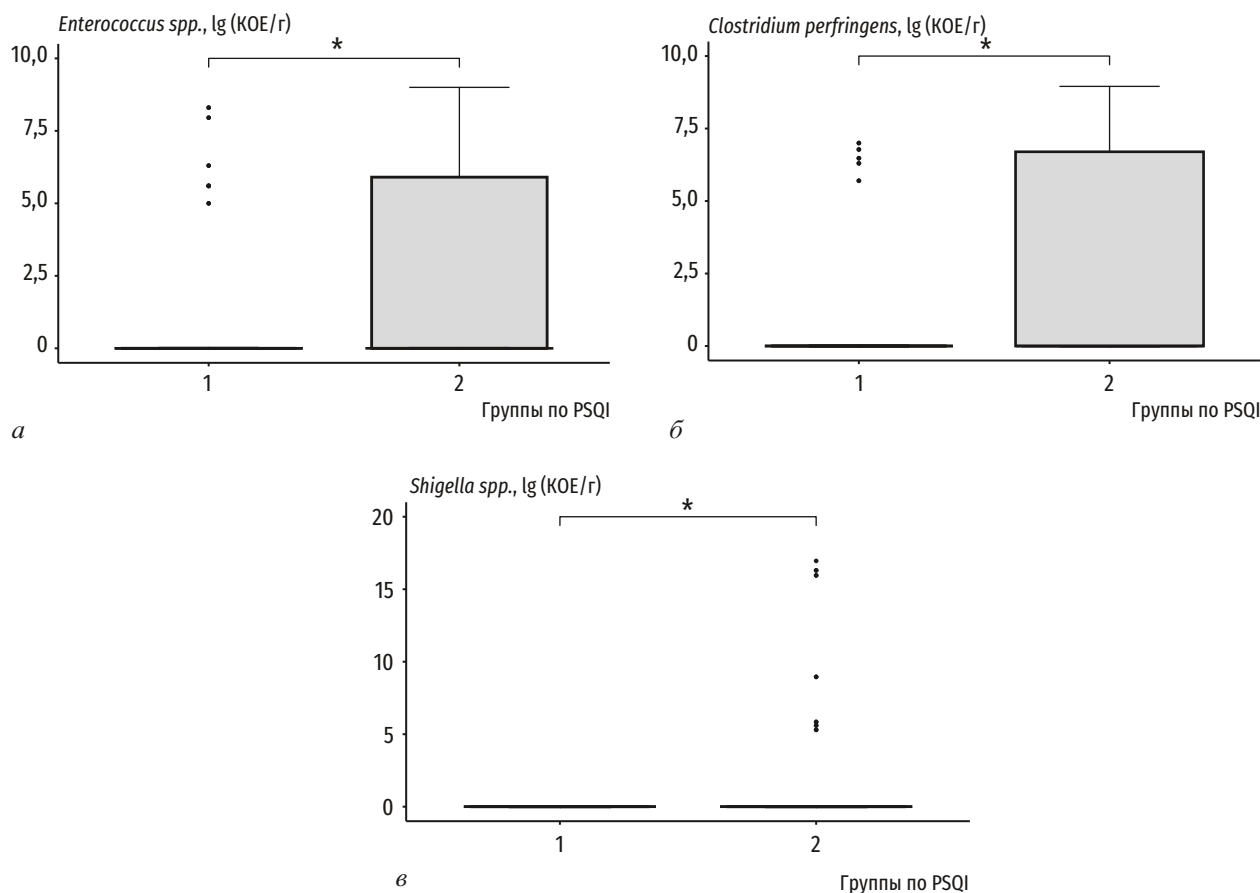


Рис. 1. Содержание по результатам ПЦР *Enterococcus spp.* (а), *Clostridium perfringens* (б), *Shigella spp.* (в) в составе кишечной микробиоты в контрольной группе (1) и в группе с нарушениями сна (2), сформированных по индексу PSQI. Здесь и на рис. 2, 3: статистическая значимость межгрупповых различий по Крускалу—Уоллису с тестом Данна: * $p<0,05$

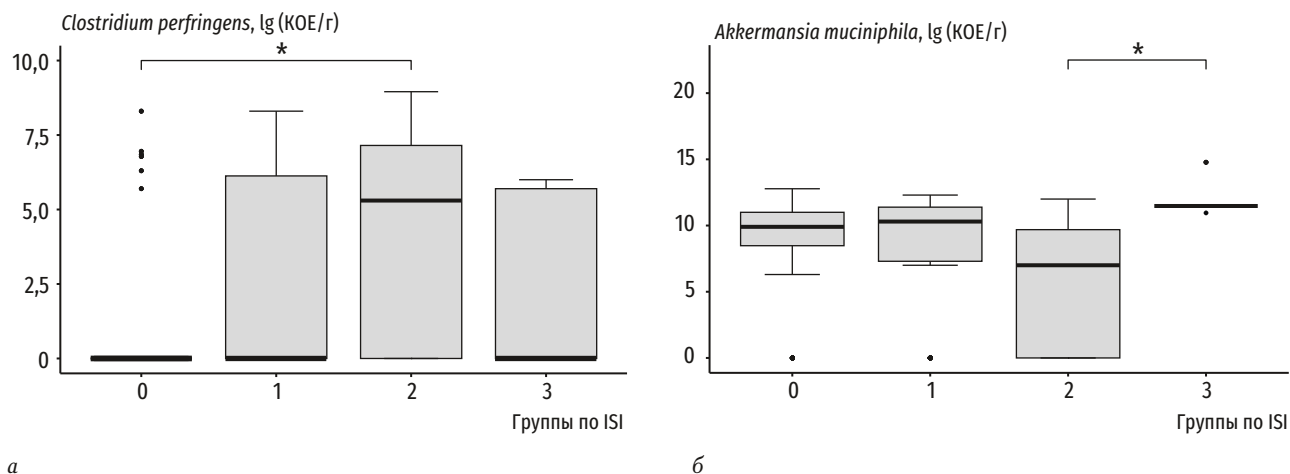


Рис. 2. Содержание по результатам ПЦР *Clostridium perfringens* (а), *Akkermansia muciniphila* (б) в составе кишечной микробиоты в контрольной группе (0), в группах с легкими (1), умеренными (2) и выраженными (3) нарушениями сна, сформированных по индексу ISI

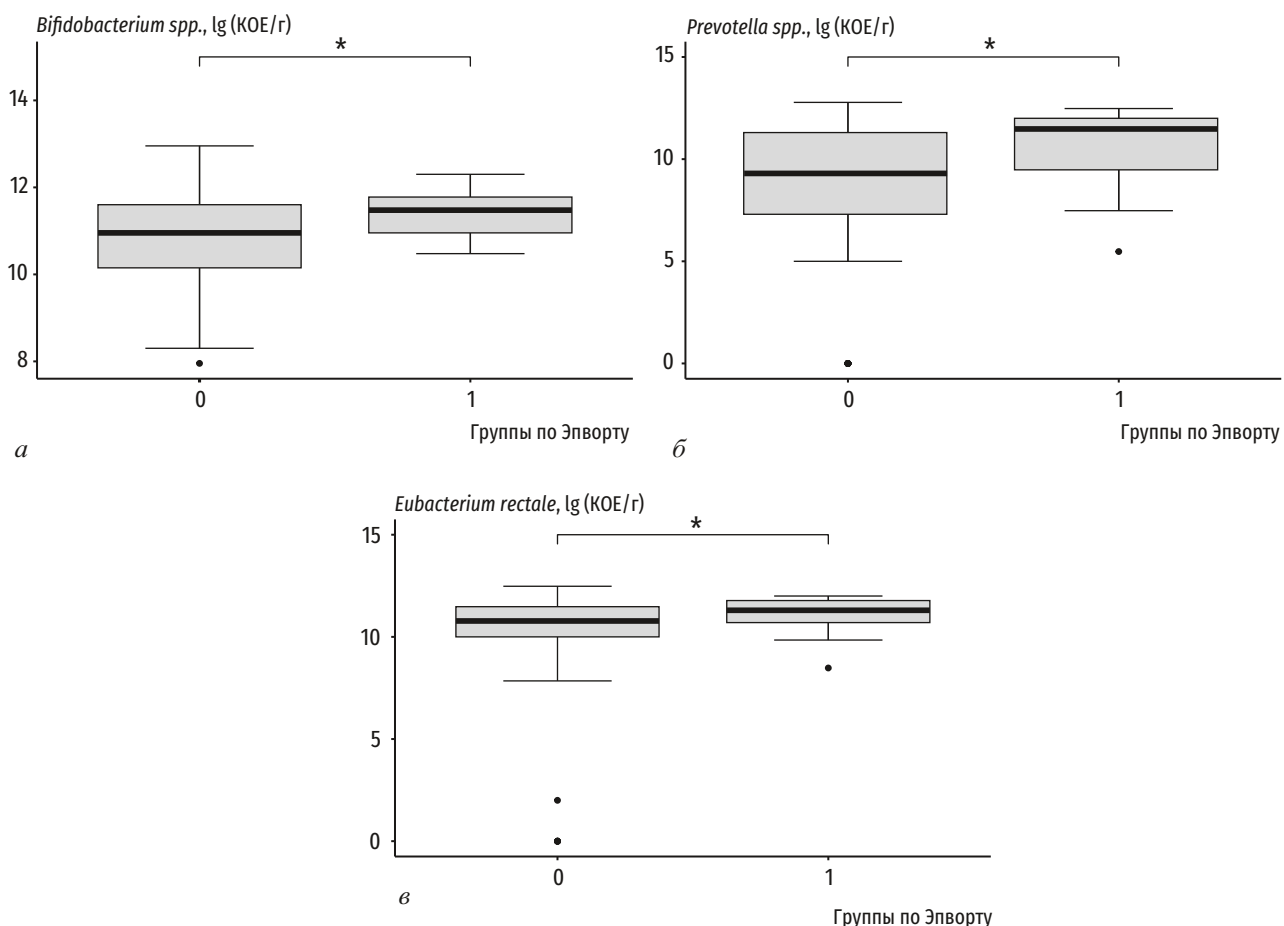


Рис. 3. Содержание по результатам ПЦР *Bifidobacterium spp.* (а), *Prevotella spp.* (б), *Eubacterium rectale* (в) в составе кишечной микробиоты в контрольной группе (0) и в группе с избыточной дневной сонливостью (1), сформированных по шкале Эпворта

значит, что при этом методе также не учитываются медленно растущие виды микроорганизмов [14]. Таким образом, высеваемое разнообразие видов микроорганизмов оказывается значительно меньше их реального в материале.

Интересно, что у 4 пациенток в составе кишечной микробиоты по результатам анализа с помощью тест-системы была отмечена высокая концентрация *Shigella spp.* — 9–17 lg (КОЕ/г кала), тогда как в бактериологическом посеве рост *Shigella spp.* не установлен. Следует отметить, что в работе Е.А. Кожуховой и соавт. проведена оценка возможности и определены проблемы верификации шигеллеза и сальмонеллеза при использовании ПЦР-тестов [3]. Авторы отмечают, что при ПЦР-детекции бактерий рода *Shigella* установлено низкое значение показателя «прогностическая ценность положительного результата». Кроме того, известно, что бактерии родов *Shigella* и *Escherichia* имеют протяженные участки в геномах с высокой степенью гомологии, что затрудняет их молекулярно-генетическую дифференциацию. Так, J. Pizzato и соавт. считают их генетически близкими с разной степенью контагиозности и клинических проявлений [33].

Результаты настоящего исследования показали, что инсомнические расстройства, выявленные с помощью индексов PSQI и ISI, у женщин в менопаузе ассоциированы с увеличением уровня *Clostridium perfringens* в кишечном микробиоценозе. При этом, согласно индексу ISI, данная закономерность выявлена в группе с умеренной степенью выраженности нарушений сна. Аналогичные результаты были получены в экспериментах на мышах, которые подвергались депривации и хронической фрагментации сна [31, 40, 44].

Низкое качество сна по индексу PSQI также сопровождалось повышенным содержанием *Shigella spp.* в составе кишечной микробиоты. Это согласуется с результатами другого исследования, в котором при нарушении сна у животных также наблюдали увеличение содержания провоспалительных бактерий *Shigella spp.* [23]. Вследствие выработки токсина данный микроорганизм может вызывать серьезные нарушения в работе ЖКТ [29].

В выборке нашего исследования, состоящей из женщин, установлено увеличение *Enterococcus spp.* в составе кишечной микробиоты при низком качестве сна. Интересно, что в исследовании M. Ganci и соавт. количество *Enterococcus durans* положительно коррелировало с тяжестью нейрокогнитивных симптомов, включая качество сна и уста-

лость, только у мужчин, а у женщин этот вид коррелировал отрицательно [19]. Напротив, A. Wallis и соавт. обнаружили положительную связь содержания *Enterococcus* только у женщин с синдромом хронической усталости [42].

Интересные результаты получены для пробиотической бактерии *Akkermansia muciniphila* согласно индексу ISI. Некоторыми исследователями было показано, что при нарушениях сна представленность *Akkermansia muciniphila* в кишечной микробиоте снижается [33, 47], в то время как лечение расстройств сна мелатонином приводит к увеличению их содержания [32]. По данным настоящего исследования, содержание этих бактерий имело тенденцию к снижению в составе кишечной микробиоты в группе с умеренными нарушениями сна. Однако при выраженных расстройствах сна их содержание значительно повышается по сравнению с данной группой, возможно, за счет компенсаторного эффекта.

Согласно шкале Эпворта, нами была установлена повышенная представленность *Bifidobacterium spp.*, *Prevotella spp.* и *Eubacterium rectale* в составе кишечной микробиоты в группе с выраженной дневной сонливостью. *Bifidobacterium spp.* преобразуют возбуждающий нейромедиатор глутамат в основной тормозной нейромедиатор ГАМК, который активирует систему ГАМКергических рецепторов и модулирует нарушения сна и памяти. Вклад кишечных *Bifidobacteriaceae* в ось стресс—тревога—сон связан с их способностью вырабатывать ГАМК, а улучшение качества сна сопровождается увеличением относительной численности *Bifidobacterium spp.* в кишечнике [16]. По данным одного из исследований, при повышении *Bifidobacterium spp.* при использовании пробиотиков улучшались показания дневной сонливости, однако изначально из исследования были исключены пациенты с показателями Эпворта, превышающими 10 баллов. Таким образом, связь с выраженной дневной сонливостью не была оценена [35].

Содержание *Eubacterium rectale* в составе кишечной микробиоты, по некоторым данным, повышено при депрессивных расстройствах [17, 22, 27], однако связь данного микроорганизма с избыточной дневной сонливостью не изучалась. С другой стороны, возможно, следует рассматривать изменения целостно, так как была отмечена положительная корреляция *Bifidobacterium spp.* и *Eubacterium rectale* [34]. При этом надо учитывать, что кишечный микробиом — сложная структура, тонко реагирующая не только на внешние факторы, но и на внутренние флюктуации.

Снижение содержания бактерий рода *Prevotella* показано при симптомах тревожности, депрессии и бессонницы у студентов [48], а мультиомный анализ показал, что *Prevotella* может влиять на сон, регулируя метаболизм аминокислот и способствуя воспалению [43]. При оценке результатов PSQI, исследователи отмечали снижение *Faecalibacterium*, *Prevotella* и *Roseburia* у участников с хроническими инсомническими расстройствами, однако не было зарегистрировано схожих изменений в группе с острыми нарушениями сна [38]. В другой работе авторы продемонстрировали взаимосвязь *Prevotella* и нарушений сна, однако *Faecalibacterium prausnitzii* превалировал в контрольной группе [24]. В обоих исследованиях список идентифицируемых микроорганизмов значительно отличался от представленных в данной работе.

Недавние исследования показали, что микробиота кишечника взаимосвязана с циркадными ритмами. Посредниками в такой связи могут являться короткоцепочечные жирные кислоты или желчные кислоты, продуцируемые микробиотой кишечника. Влияние метаболитов микробиоты на циркадный ритм обширно и связано с другими их функциями, такими как участие в энергетическом обмене и иммунных реакциях [18, 36]. Одними из потенциальных механизмов связи микробиоты кишечника и нарушений сна являются гормоны мелатонин, кортизол и катехоламины, в частности норадреналин, способствующий, по некоторым данным, росту патогенных бактерий. Следует отметить, что данный механизм рассматривался в контексте разнообразных нарушений, включая депрессивные расстройства, а терапия пробиотиками улучшала показатели оценки психического состояния и качества сна [2, 20].

Заключение

Можно заключить, что состав и структура микробиоты кишечника взаимосвязаны с различными нарушениями сна. Применение трех различных анкет для выявления нарушений сна не показало сходных результатов в отношении состава и качества микробиоты кишечника, что может быть связано со специфичностью каждого опросника. Содержание *Enterococcus spp.*, *Clostridium perfringens* и *Shigella spp.* повышено в группе с нарушениями сна по индексу PSQI. Представленность *Clostridium perfringens* увеличена в группе с умеренными проблемами со сном по индексу ISI. Содержание *Bifidobacterium spp.*, *Prevotella spp.* и *Eubacterium rectale* выше в группе с избыточной дневной сонливостью по шкале Эпворта.

Использование тест-системы «Колонофлор» позволило получить более полные результаты по оценке состояния микробиоты кишечника в сравнении с бактериологическим анализом.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. Гаращенко Н.Е., Семёнова Н.В., Колесникова Л.И. Мелатонин и микробиота кишечника // Acta biomed. Sci. 2024. № 2 (9). С. 12–23.
3. Кожухова Е.А., Иващенко В.Д. Возможности и проблемы верификации шигеллеза и сальмонеллеза при острых диареях у взрослых // Инфекция и иммунитет. 2015. № 2 (5). С. 137–142.
4. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Мадаева И.М. и др. Этногенетические и молекулярно-метаболические аспекты нарушений сна в климактерическом периоде. М.: РАН, 2019.
5. Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Солодова Е.Н. и др. Окислительный стресс у женщин с инсомнией в разных фазах климактерического периода // Тер. арх. 2017. № 8 (89). С. 50–56.
6. Курушина О.В., Барулин А.Е., Багирова Д.Я. Современные подходы к лечению инсомнии в общетерапевтической практике // Мед. совет. 2019. № 6. С. 20–26.
7. Мадаева И.М., Семёнова Н.В., Колесникова Л.И. и др. Старение и когнитивные нарушения с точки зрения сомнологии // Успехи геронтол. 2021. № 2 (34). С. 195.
8. Мхитарян Л.А., Бакиров Б.А. Исследование состава микробиоты толстого кишечника у пациентов с Rh-хроническими миелолипролиферативными заболеваниями СПб.: ВМА им. С.М. Кирова, 2024. С. 66–69.
9. Проценко Д.А., Зорников Д.Л., Ворошилина Е.С. Результаты оценки микробиоты кишечника людей разных возрастных групп с использованием ПЦР-системы «Колонофлор-16». Екатеринбург: Уральский ГМУ, 2022. С. 1843–1849.
10. Семёнова Н.В., Гаращенко Н.Е., Белькова Н.Л. и др. Метаноген *Methanosphaera stadtmanae* в кишечнике женщин. Влияние на свободнорадикальное окисление и качество сна в период менопаузы // Бюл. экспер. биол. и мед. 2025. № 5 (179). С. 602–606.
11. Сметанкина А.В., Енькова Е.В., Обернихин К.И. и др. Оценка состава кишечного микробиома у женщин в период менопаузального перехода // Сибирское мед. обозрение. 2025. № 2 (152). С. 66–72.
12. Стандарт отраслевой. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов [электронный ресурс]. <https://docs.cntd.ru/document/1200119089> (дата обращения 21.04.2025).
13. Ярошева В.А., Королева А.С., Степанушкин П.В. Оценка состояния микробиоты толстого кишечника методом ПЦР, тест-система Колонофлор-16, у пациентов с антибиотик-ассоциированным колитом. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2024. С. 213–214.
14. Alexandre A., Maria K.D., Alexandre P.D. et al. Knowledge for Health and Consumer Safety // Hum. Gut Microbiota. 2018. Vol. 361. P. k2179.
15. Buysse D.J., Reynolds III C.F., Monk T.H. et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research // Psychiat. Res. 1989. № 2 (28). P. 193–213.
16. Dos Santos A., Galiè S. The microbiota–gut–brain Axis in metabolic syndrome and sleep disorders: A systematic review // Nutrients. 2024. № 3 (16). С. 390.

17. Eicher T.P., Mohajeri M.H. Overlapping mechanisms of action of brain-active bacteria and bacterial metabolites in the pathogenesis of common brain diseases // *Nutrients*. 2022. № 14 (14). C. 2661.
18. Frazier K., Chang E.B. Intersection of the gut microbiome and circadian rhythms in metabolism // *Trends Endocr. Metab.* 2020. № 1 (31). P. 25–36.
19. Ganci M., Emra S., Butt H. et al. Associations between self-reported psychological symptom severity and gut microbiota: Further support for the microgenderome // *BMC Psychiat.* 2022. № 1 (22). P. 307.
20. Jach M.E., Serefko A., Szopa A. et al. The role of probiotics and their metabolites in the treatment of depression // *Molecules*. 2023. № 7 (28). P. 3213.
21. Jose S., Bhalla P., Suraishkumar G.K. Oxidative stress decreases the redox ratio and folate content in the gut microbe, *Enterococcus durans* (MTCC 3031) // *Sci. Rep.* 2018. № 1 (8). P. 12138.
22. Kesika P., Suganthy N., Sivamaruthi B.S. et al. Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease // *Life Sci.* 2021. Vol. 264. P. 118627.
23. Li Y., Shao L., Mou Y. et al. Sleep, circadian rhythm and gut microbiota: alterations in Alzheimer's disease and their potential links in the pathogenesis // *Gut Microbes*. 2021. № 1 (13). P. 1957407.
24. Li Y., Zhang B., Zhou Y. et al. Gut microbiota changes and their relationship with inflammation in patients with acute and chronic insomnia // *Nat. Sci. Sleep*. 2020. Vol. 12. P. 895–905.
25. Liu Z., Wei Z.-Y., Chen J. et al. Acute sleep-wake cycle shift results in community alteration of human gut microbiome // *Mosphere*. 2020. № 1 (5). P. e00914-19
26. McPhillips M.V., Petrovsky D.V., Lorenz R. et al. Treatment modalities for insomnia in adults aged 55 and older: A systematic review of literature from 2018 to 2023 // *Curr. Sleep Med. Rep.* 2024. № 2 (10). P. 232–256.
27. Megur A., Baltriukienė D., Bukelskienė V. et al. The microbiota–gut–brain axis and Alzheimer's disease: Neuroinflammation is to blame? // *Nutrients*. 2020. № 1 (13). P. 37.
28. Morin C.M., Belleville G., Bélanger L. et al. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response // *Sleep*. 2011. № 5 (34). P. 601–608.
29. Mushtaq N., Hussain S., Zhang S. et al. Molecular characterization of alterations in the intestinal microbiota of patients with grade 3 hypertension // *Int. J. molec. Med.* 2019. № 2 (44). P. 513–522.
30. Ni Q., Zhang P., Li Q. et al. Oxidative stress and gut microbiome in inflammatory skin diseases // *Front. Cell Dev. Biol.* 2022. № 10. P. 849985.
31. Pang X., Zhou B., Wu J. et al. Lacticaseibacillus rhamnosus GG alleviates sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction and neuroinflammation in mice // *Food Function*. 2024. № 17 (15). P. 8740–8758.
32. Park Y.S., Kim S.H., Park J.W. et al. Melatonin in the colon modulates intestinal microbiota in response to stress and sleep deprivation // *Intestin. Res.* 2020. № 3 (18). P. 325–336.
33. Pizzato J., Tang W., Bernabeu S. et al. Discrimination of *Escherichia coli*, *Shigella flexneri*, and *Shigella sonnei* using lipid profiling by MALDI-TOF mass spectrometry paired with machine learning // *Microbiologyopen*. 2022. № 4 (11). P. e1313.
34. Rodríguez-Lara A., Plaza-Díaz J., López-Uriarte P. et al. Fiber consumption mediates differences in several gut microbes in a subpopulation of young Mexican adults // *Nutrients*. № 6 (14). P. 1214.
35. Sasaki H., Masutomi H., Nakamura S. et al. Granola consumption with multiple prebiotics in Japanese participants increases *Bifidobacterium* abundance and improves stress and subjective sleepiness // *Front. Nutr.* 2025. № 12. P. 1551313.
36. Sasso J.M., Ammar R.M., Tenchov R. et al. Gut microbiome–brain alliance: A landscape view into mental and gastrointestinal health and disorders // *ACS Chem. Neurosci.* 2023. № 10 (14). P. 1717–1763.
37. Semenova N., Garashchenko N., Kolesnikov S. et al. Gut microbiome interactions with oxidative stress: Mechanisms and consequences for health // *Pathophysiology*. 2024. № 3 (31). P. 309–330.
38. Seong H.J., Baek Y., Lee S. et al. Gut microbiome and metabolic pathways linked to sleep quality // *Front. Microbiol.* 2024. № 15. C. 1418773.
39. Sunwoo B.Y., Kaufmann C.N., Murez A. et al. The language of sleepiness in obstructive sleep apnea beyond the Epworth // *Sleep Breath*. 2023. № 3 (27). C. 1057–1065.
40. Triplett J., Ellis D., Braddock A. et al. Temporal and region-specific effects of sleep fragmentation on gut microbiota and intestinal morphology in Sprague Dawley rats // *Gut Microbes*. 2020. № 4 (11). P. 706–720.
41. Valentini F., Evangelisti M., Arpinelli M. et al. Gut microbiota composition in children with obstructive sleep apnoea syndrome: A pilot study // *Sleep Med.* 2020. № 76. P. 140–147.
42. Wallis A., Butt H., Ball M. et al. Support for the microgenderome: associations in a human clinical population // *Sci. Rep.* 2016. № 1 (6). P. 19171.
43. Wang Q., Chen B., Sheng D. et al. Multiomics analysis reveals aberrant metabolism and immunity linked gut microbiota with insomnia // *Microbiol. Spectrum*. 2022. № 5 (10). P. e00998-22.
44. Wang T., Wang Z., Cao J. et al. Melatonin prevents the dysbiosis of intestinal microbiota in sleep-restricted mice by improving oxidative stress and inhibiting inflammation // *Saudi J. Gastroenterol.* 2022. № 3 (28). P. 209–217.
45. Wang Z., Chen W.-H., Li S.-X. et al. Gut microbiota modulates the inflammatory response and cognitive impairment induced by sleep deprivation // *Molec. Psychiat.* 2021. № 11 (26). P. 6277–6292.
46. Xu M.-Q., Pan F., Peng L.-H. et al. Advances in the isolation, cultivation, and identification of gut microbes // *Military Med. Res.* 2024. № 1 (11). P. 34.
47. Zhang N., Gao X., Li D. et al. Sleep deprivation-induced anxiety-like behaviors are associated with alterations in the gut microbiota and metabolites // *Microbiol. Spectrum*. 2024. № 4 (12). P. e01437-23.
48. Zhu R., Fang Y., Li H. et al. Psychobiotic *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 relieves anxiety, depression, and insomnia symptoms in test anxious college via modulating the gut microbiota and its metabolism // *Front. Immunol.* 2023. (14). P. 1158137.

Поступила в редакцию 23.05.2025
После доработки 01.07.2025
Принята к публикации 18.07.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 4. P. 562–570

N.E. Garashchenko, N.E. Smurova, N.V. Semenova, N.L. Belkova, U.M. Nemchenko,
E.S. Klimenko, R.E. Zugeeva, S.I. Kolesnikov, I.M. Madaeva, L.I. Kolesnikova

GUT MICROBIOME AND SLEEP DISTURBANCES IN MENOPAUSE

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 16 Timiryazeva str., Irkutsk
664003, e-mail: natkor_84@mail.ru

The paper presents the results of the gut microbiota study in menopausal women with sleep disorders based on different assessments of sleep quality. The study involved 96 menopausal women. Sleep quality was assessed using three questionnaires: the Insomnia Severity Index (ISI), the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and the Epworth Sleepiness Scale. The qualitative and quantitative composition of the microbiota was assessed using microbiological and molecular genetic methods. In the group with sleep disorders (according to PSQI), molecular genetic analysis of the microbiome revealed an increased content of *Enterococcus spp.* ($p=0,03$), *Clostridium perfringens* ($p=0,01$), and *Shigella spp.* ($p=0,04$). Compared to the control, with moderate sleep disorders (according to the ISI questionnaire), the content of *Clostridium perfringens* was increased ($p=0,02$). According to the Epworth scale, a higher content of *Bifidobacterium spp.* ($p=0,04$), *Prevotella spp.* ($p=0,02$) and *Eubacterium rectale* ($p=0,04$) was noted in the group with excessive daytime sleepiness compared to the control. Thus, in menopausal women, the composition and structure of the gut microbiota are associated with sleep disorders.

Key words: *gut microbiota, sleep disorders, menopause*

А.И. Капралов¹, И.Ю. Маклакова^{1,2}, Д.Ю. Гребнев^{1,2}, В.В. Базарный¹

ПОИСК НОВОГО ГЕРОПРОТЕКТОРА: ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФУКОКСАНТИНА НА МАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ У МЫШЕЙ

¹ Уральский государственный медицинский университет, 620014, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: alexey_kapralov@mail.ru; ² Институт медицинских клеточных технологий, 620026, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, 22А

На сегодняшний день одной из ключевых задач геронтологии является поиск геропротекторов, обладающих высокой эффективностью и безопасностью. В настоящем исследовании представлены данные о влиянии фукоксантина, природного каротиноида, на маркеры старения у мышей. Представлены результаты, демонстрирующие потенциальную геропротекторную активность фукоксантина. В частности, наблюдали уменьшение концентрации МДА в печени на 17 %, повышение общей антиоксидантной активности плазмы крови на 24 %, а также снижение уровня p16, p21 и p53 в миокарде и селезенке на 13–20 %. Кроме того, зафиксировано уменьшение провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α и MCP-1 на 13–14 % по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: фукоксантин, маркеры старения, геропротектор, перекисное окисление

Современные исследования предлагают различные гипотезы старения, включая теорию запрограммированного процесса, которая предполагает наличие биологических механизмов, регулирующих угасание функций организма [28]. Параллельно накоплены убедительные доказательства значительной роли молекулярных повреждений, возникающих в результате окислительного стресса — процесса, при котором реактивные формы кислорода, образующиеся преимущественно в митохондриях, вызывают повреждение ключевых биомолекул [24]. Эти высокореактивные соединения способны модифицировать структуру ДНК, окислять белки и липиды, что приводит к прогрессирующему нарушению клеточных функций [24]. При этом важно подчеркнуть, что современные представления о старении рассматривают этот процесс как результат сложного взаимодействия генетических, эпигенетических и средовых факторов, а не как следствие какого-либо одного механизма [6, 24, 28].

Старение человека состоит из взаимосвязанных процессов, развивающихся на молекулярно-генетическом, клеточном, тканевом и организ-

менном уровнях [5, 27]. На клеточном уровне старение обусловлено накоплением различных молекулярных повреждений, таких как окисление белков и липидов, повреждение ДНК, а также изменениями в экспрессии генов, регулирующих процессы репарации и апоптоза [3]. Эти процессы ведут к снижению пролиферативного потенциала клеток, нарушению их дифференцировки и метаболического гомеостаза, что сопровождается изменениями межклеточных взаимодействий, активацией воспалительных реакций и нарушениями иммунной системы [6]. В совокупности данные изменения способствуют развитию хронических заболеваний, связанных с возрастом, таких как сердечно-сосудистые заболевания, рак, нейродегенеративные расстройства (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, пароксизмальная дискинезия, атасия, эпилептическая энцефалопатия) [2].

Важными биомаркерами клеточного старения являются формирование секреторного фенотипа, связанного со старением (SASP), накопление продуктов ПОЛ, повышенная экспрессия ингибиторов клеточного цикла p16, p21, транскрипционного фактора p53.

Особый интерес представляет SASP-фенотип, характеризующийся секрецией провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α), хемокинов (MCP-1) и протеаз [16]. С одной стороны, считается, что стареющие клетки через выделение SASP посылают сигналы иммунной системе, чтобы она могла распознать их, уничтожить и таким образом способствовать омоложению организма [31]. Однако, с другой стороны, те же самые факторы SASP могут воздействовать на молодые, зрелые клетки, вызывая в них повреждение и стимулируя процесс старения [9]. Таким образом, роль SASP в механизмах старения продолжает вызывать дискуссии, однако их диагностическая ценность в качестве маркеров старения не вызывает сомнений [12, 31].

Современные исследования в области биологии старения убедительно демонстрируют важную роль окислительного стресса в процессе возрастных изменений организма [33]. Старение ассоциировано с активацией процессов ПОЛ, что приводит к накоплению продуктов липидной перекисидации, в частности МДА, что делает его важным индикатором процессов старения. Концентрация МДА в организме часто увеличивается с возрастом, что может свидетельствовать о возрастании окислительного стресса и повреждении клеточных структур [13, 26]. Однако этот процесс не исключает роли других механизмов старения. Параллельно наблюдают прогрессирующее снижение активности антиоксидантных систем [17], что приводит к дисбалансу между про- и антиоксидантными процессами и создает предпосылки для ускоренного клеточного старения и развития связанных с возрастом заболеваний.

Также представляется интересным изучение молекулярных механизмов клеточного старения, в частности изменений в экспрессии ключевых регуляторов клеточного цикла, таких как p16, p21 и p53. Доказано увеличение экспрессии ингибитора циклинзависимых киназ p16 в стареющих клетках [25]. Накапливаясь во взрослом организме, p16-позитивные клетки негативно влияют на продолжительность жизни и способствуют развитию возрастных изменений в органах [10]. Не менее важную роль в процессах клеточного старения играет белок p21, относящийся к семейству ингибиторов циклинзависимых киназ Cip/Kip. Впервые идентифицированный W.S. El-Deiry и соавт. в 1993 г., этот опухолевый супрессор участвует в регуляции различных типов клеток, включая клетки мозга, легких и толстой кишки [22]. Центральное место в системе клеточного ответа на стрессорные воздействия занимает транскрипционный фактор p53. Его активация в ответ на повреждение ДНК приводит к временной остановке клеточного цикла, что создает условия для репарации ДНК и предотвращает передачу повреждений дочерним клеткам [35].

Таким образом, показатели SASP, МДА, активность антиоксидантных систем, а также экспрессию белков p16, p21 и p53 можно рассматривать как маркеры старения, которые отражают не только текущее состояние окислительного стресса и клеточного цикла, но и возможность прогрессирования возрастных изменений.

В последние годы особое внимание уделяется поиску эффективных геропротекторов, способных замедлять процессы старения и снижать риск воз-

растных заболеваний [1]. Одним из перспективных направлений является изучение природных каротиноидов, в частности фукоксантина — соединения, которое можно извлечь из микроводорослей и цианобактерий. Природный каротиноид обладает рядом уникальных свойств, что открывает широкие перспективы для его применения в медицине [1]. Некоторые исследования показали, что фукоксантин обладает противовоспалительным свойством [20], механизм которого может быть связан с его выраженными антиоксидантными свойствами [20], также были зарегистрированы его антипролиферативные, гепатопротекторные, противоопухолевые эффекты [36]. Проведенные ранее исследования на мухах рода *Drosophila* выявили положительное влияние фукоксантина на продолжительность жизни, однако его влияние на млекопитающих остается неизученным [1, 13, 21, 30].

Цель работы — оценка влияния фукоксантина на маркеры старения у аутбредных мышей линии ICR (CD1).

Материалы и методы

Исследование по изучению геропротекторных свойств фукоксантина было проведено на 30 лабораторных мышах линии ICR (CD1). Животные были разделены на три группы: опытная ($n=10$) — получала перорально растворенный в питьевой воде препарат «Fucoxanthin» («TargetMol», США), содержащий транс-фукоксантин, в концентрации 0,0018% в зрелом возрасте (10 мес) и принимала его в течение 8 мес; контрольную ($n=10$) составили старые мыши (18 мес), которые не получали фукоксантин; группа сравнения ($n=10$) включала зрелых мышей в возрасте 10 мес, которые также не получали фукоксантин. Мыши на протяжении всего исследования содержались в стандартных условиях вивария при постоянной температуре (20–22 °С) и влажности воздуха (50–60%). Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом Уральского ГМУ (протокол № 9 от 22 декабря 2023 г.). Все эксперименты соответствовали требованиям Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, рекомендациям по выведению из эксперимента и эвтаназии.

В плазме крови методом ИФА определяли уровень цитокинов, ассоциированных со старением, — IL-6, TNF- α , MCP-1. При этом IL-6 определяли с использованием набора «SEA079Mu» («Cloud-Clone Corp», США), TNF- α — «SEA133Mu» («Cloud-Clone Corp»,

США), МСР-1 — «SEA087Mu» («Cloud-Clone Corp», США) в соответствии с инструкциями производителя.

Показатели ПОЛ оценивали путем определения уровня МДА в гомогенате печени и общей антиоксидантной активности в плазме крови. Для оценки уровня МДА был выбран именно печеночный гомогенат, поскольку печень, являясь центральным органом метаболизма, обладает исключительно высокой метаболической активностью и особой чувствительностью к окислительному стрессу. Эта особенность обусловлена несколькими ключевыми факторами: во-первых, гепатоциты содержат значительные количества полиненасыщенных жирных кислот, которые особенно подвержены процессам перекисидации липидов; во-вторых, в печени локализована система цитохромов P450, активно генерирующая реактивные формы кислорода в процессе детоксикации; в-третьих, интенсивные окислительно-восстановительные процессы, постоянно протекающие в гепатоцитах, создают условия для развития окислительного стресса [9]. Уровень МДА определяли с использованием набора «Malondialdehyde (MDA) Colorimetric Assay Kit» — «TBA Method» («Sigma Aldrich», США).

Оценка общей антиоксидантной активности в плазме крови была выбрана по нескольким принципиальным причинам. Как показано в современных исследованиях, плазма крови служит идеальным индикатором системного антиоксидантного статуса организма, поскольку содержит комплексную смесь эндогенных и экзогенных антиоксидантов, включая водорастворимые соединения (аскорбиновую кислоту, мочевую кислоту) и липидорастворимые компоненты (α -токоферол, каротиноиды) [11]. Такой состав позволяет плазме отражать интегральный антиоксидантный потенциал всего организма, а не отдельных органов или тканей [15]. Более того, плазма крови, циркулируя через все органы и ткани, аккумулирует информацию о состоянии окислительно-восстановительного баланса во всех физиологических системах, что делает её особенно ценной для оценки системных эффектов исследуемого соединения. Общую антиоксидантную активность оценивали с использованием набора «Total Antioxidant Capacity (T-AOC) Colorimetric Assay Kit» — ABTS, Enzyme Method («Sigma Aldrich», США).

Белок p21 выявляли с помощью набора для определения ингибитора циклинзависимой киназы 2A (CDKN2A) методом ИФА, p16 — с помощью набора для определения ингибитора 1A циклин-

зависимой киназы («Cloud-Clone Corp», США), p53 — с помощью набора «Mouse p53 SimpleStep ELISA kit» («Abcam», Великобритания) в соответствии с инструкцией производителя в гомогенатах селезенки и сердца. Выбор селезенки и сердца для исследования маркеров старения p16, p21 и p51 был обусловлен необходимостью изучения различных типов клеточного старения в органах с принципиально разной пролиферативной активностью. Сердце, состоящее преимущественно из постмитотических кардиомиоцитов, представляет собой модель стресс-индуцированного старения, где возрастные изменения связаны с накоплением повреждений в долгоживущих неделящихся клетках [8]. Напротив, селезенка с ее высокой пролиферативной активностью, особенно в лимфоидных фолликулах, служит моделью репликативного старения, обусловленного истощением пролиферативного потенциала клеток [14]. Селезенка как орган с высокой пролиферативной активностью особенно чувствительна к возрастным изменениям и стрессорным воздействиям [4]. Современные исследования подчеркивают важность клеточного микроокружения (ниши) в регуляции пролиферации и старения клеток, включая роль тучных клеток как его компонента [29]. Такой подход позволяет оценить влияние фукоксантина на принципиально разные механизмы старения в рамках одного эксперимента.

Для каждого биохимического анализа и ИФА использовали следующее количество образцов и технических повторов: плазма крови — 10 животных в каждой группе (опытная, контрольная, группа сравнения), по три технических повтора для каждого цитокина (IL-6, TNF- α , МСР-1); гомогенаты печени, сердца и селезенки — 10 животных в группе, по два технических повтора для каждого маркера (МДА, p16, p21, p53).

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ StatPlus 7.0, GraphPadPrism 9.0. Для всех количественных показателей рассчитывали средние значения, стандартное отклонение и 95% ДИ. Сравнение групп выполняли с помощью парного t-критерия Стьюдента с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений.

Учитывая проведение отдельных тестов для трех цитокинов (IL-6, TNF- α , МСР-1) и трех внутриклеточных маркеров старения (p16, p21, p53), исходный уровень значимости $\alpha=0,05$ был скорректирован делением на число сравнений ($\alpha=0,05/3=0,0167$). Таким образом, статистически значимыми считали различия при $p<0,0167$.

Аналогичный подход применяли для показателей ПОЛ (МДА и антиоксидантная активность). На графиках ошибки представлены в виде стандартного отклонения, а статистическая значимость обозначена $p < 0,0167$, $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение

В настоящем исследовании проведен анализ уровня провоспалительных цитокинов, ассоциированных со старением, — IL-6, TNF- α и MCP-1 в плазме крови у старых мышей.

Известно, что в процессе старения отмечается повышение уровня IL-6 [7, 25, 32]. В нашем исследовании у старых мышей зафиксировано статистически значимое повышение IL-6 по сравнению со зрелыми животными, что согласуется с данными литературы (табл. 1, рис. 1). Аналогично, уровень TNF- α у старых мышей был более чем в 2,5 раза выше, чем у зрелых, что также коррелирует с данными о повышенной продукции TNF- α периферическими В-клетками при старении [34]. Также известно, что уровень моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 повышается с возрастом [18, 23]. В ходе исследования было обнаружено, что уровень MCP-1 в группе старых мышей без фукоксантина более чем в 2 раза превышает уровень этого белка у зрелых животных.

Интересным результатом нашего исследования стало выявленное снижение уровня IL-6, TNF- α и MCP-1 у старых мышей, получавших фукоксантин, по сравнению с контрольной группой старых животных без фукоксантина. Так, уровень IL-6 снизился на 14%, TNF- α и MCP-1 — на 13% по сравнению с контрольной группой. Снижение уровня IL-6 под действием фукоксантина может свидетельствовать о его потенциальном противовоспалительном действии.

Таким образом, в проведенном нами исследовании получено, что прием фукоксантина сопровождается снижением ключевых провоспалительных цитокинов, ассоциированных со старением, — IL-6, TNF- α и MCP-1. Эти изменения указывают на снижение выраженности хронического воспаления (инфламейджинга) — ключевого компонента старения, способствующего развитию возрастзависимых заболеваний [14].

Согласно свободнорадикальной теории, важным фактором клеточного старения является накопление повреждений в результате образования АФК. Процесс старения вызывает изменения в распределении жировой ткани с повышением системного уровня свободных жирных кислот, что является общей чертой метаболических синдромов [19]. Повышение уровня свободных жирных кислот в организме отражает их накопление в кровотоке вследствие возрастных нарушений липидного метаболизма. Поскольку свободные жирные кислоты циркулируют в крови и воздействуют на множество органов (например, печень, мышцы, сердце), их концентрация служит индикатором общеорганизменных изменений, связанных с инсулинорезистентностью, хроническим воспалением и окислительным стрессом. Этот процесс особенно важен в контексте старения, так как уровень свободных жирных кислот в организме усугубляет дисфункцию митохондрий и способствует развитию возраст-ассоциированных заболеваний. В нашем исследовании в качестве маркеров окислительного стресса мы использовали уровень МДА, являющегося метаболитом ПОЛ, и общую антиоксидантную активность сыворотки крови.

При анализе показателей ПОЛ получено снижение уровня МДА в гомогенате печени на 17% и повышение общей антиоксидантной активности плазмы крови на 24% у старых мышей, принимав-

Таблица 1

Уровень цитокинов, ассоциированных со старением, в плазме крови у мышей трех групп

Показатель, пг/мкл	Опытная группа (старые мыши с фукоксантином)	Контрольная группа (старые мыши без фукоксантина)	Группа сравнения (зрелые мыши без фукоксантина)	<i>p</i>
IL-6	181,09±13,45	209,47±18,84	63,58±9,50	$p_1=0,0011$ $p_2<0,0001$ $p_3<0,0001$
TNF- α	979,99±88,40	1132,77±96,48	425,64±32,95	$p_1=0,0017$ $p_2<0,0001$ $p_3<0,0001$
MCP-1	689,21±58,41	793,09±61,36	322,22±31,37	$p_1<0,0011$ $p_2<0,0001$ $p_3<0,0001$

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: p_1 — между опытной и контрольной группой; p_2 — между опытной группой и группой сравнения; p_3 — между показателями у зрелых животных и контрольной группой.

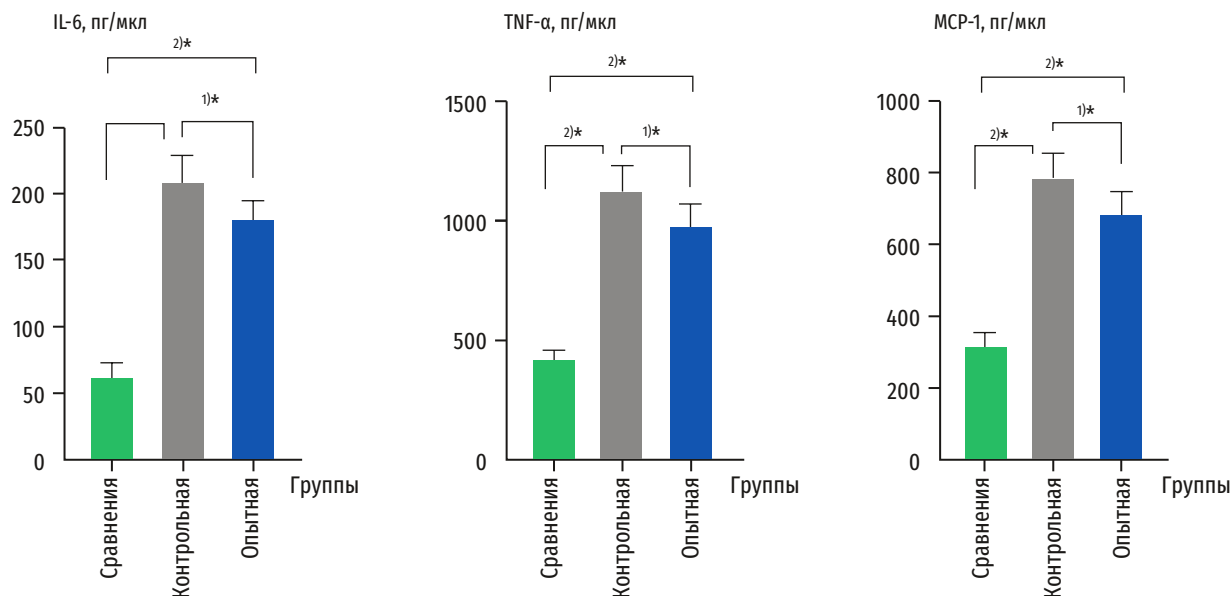


Рис. 1. Уровень цитокинов, ассоциированных со старением, в плазме крови мышей трех групп. Планки погрешностей соответствуют стандартному отклонению. Статистическая значимость различий после поправки Бонферрони: 1)* $p < 0,001$; 2)* $p < 0,0001$

ших фукоксантин, по сравнению со старыми животными без препарата (табл. 2, рис. 2).

Для оценки влияния фукоксантина на клеточное старение были исследованы такие маркеры, как p16, p21, p53 в миокарде и селезенке. Выбор этих органов обусловлен их принципиальными различиями в пролиферативной активности, что позволяет дифференцировать эффекты фукоксантина на различные типы клеточного старения. Сердечная мышца характеризуется крайне низкой пролиферативной активностью: кардиомиоциты находятся в состоянии терминальной дифференцировки, а их обновление происходит крайне медленно, преимущественно за счет гипертрофии, а не гиперплазии [6].

В результате исследования получено статистически значимое повышение в миокарде старых мышей уровня всех исследуемых белков по сравнению со зрелыми животными. Накопление p16 и p21 отражает, прежде всего, стресс-индуцированное старение [6], а повышение уровня p53 связано с ку-

мулятивным повреждением ДНК в долгоживущих клетках. Эти изменения особенно значимы, поскольку не компенсируются обновлением клеточного пула.

В результате исследования выявлено, что фукоксантин статистически значимо снижает уровень p21, p16 и p53 в гомогенате сердца на 15; 20 и 19% соответственно (табл. 3, рис. 3). Даже умеренное снижение этих показателей может оказывать существенное влияние на функциональное состояние миокарда. Особое значение имеет понижение уровня p53, поскольку это уменьшает риск апоптоза кардиомиоцитов, что может способствовать сохранению сердечной деятельности в пожилом возрасте.

В отличие от сердца, селезенка представляет собой орган с высокой пролиферативной активностью, особенно в герминативных центрах. В работе получено повышение уровня p21, p16 и p53 в гомогенате селезенки у старых мышей по сравнению со зрелыми, что отражает репликативное старение клеток, связанное с истощением проли-

Таблица 2

Уровень МДА и антиоксидантной активности у мышей трех групп

Показатель	Опытная группа (старые мыши с фукоксантином)	Контрольная группа (старые мыши без фукоксантина)	Группа сравнения (зрелые мыши без фукоксантина)	p
МДА, ммоль/г белка	27,10±3,26	32,70±3,78	8,68±1,35	$p_1=0,0023$ $p_2<0,0001$ $p_3=0,0032$
Общая антиоксидантная активность, ммоль/г белка	5,61±0,69	4,52±1,00	7,23±1,74	$p_1=0,0107$ $p_2<0,0132$ $p_3=0,0021$

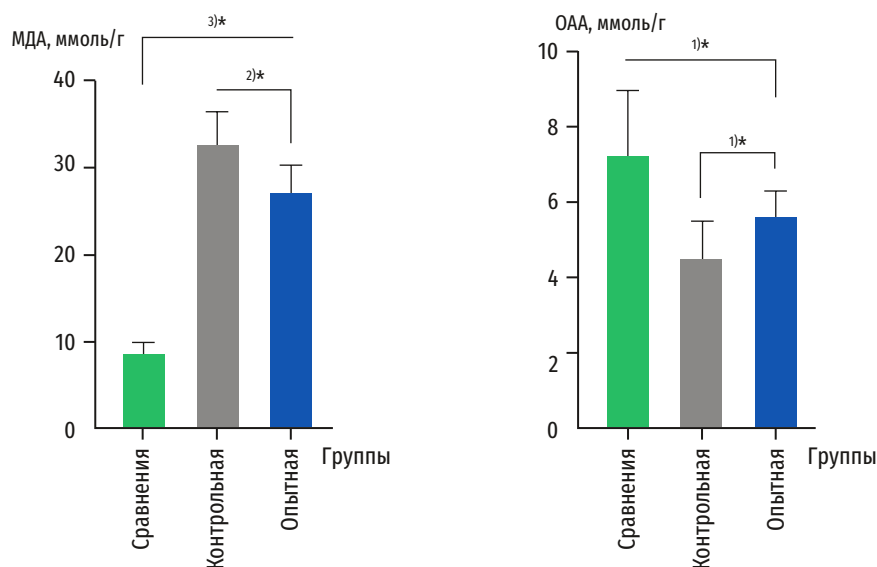


Рис. 2. Уровень МДА и общей антиоксидантной активности (ОАА) у мышей трех групп. Планки погрешностей соответствуют стандартному отклонению. Статистическая значимость различий после поправки Бонферрони: 1)* $p < 0,025$; 2)* $p < 0,01$; 3)* $p < 0,0001$

Таблица 3

Показатели внутриклеточных маркеров старения в сердце и селезенке у мышей трех групп

Показатель, пг/мкл	Опытная группа (старые мыши с фукоксантином)	Контрольная группа (старые мыши без фукоксантина)	Группа сравнения (зрелые мыши без фукоксантина)	<i>p</i>
<i>Сердце</i>				
p21	103,14±12,05	120,92±10,83	30,72±3,85	$p_1=0,0059$ $p_2<0,0001$ $p_3<0,0001$
p16	6,92±0,68	8,71±0,99	3,53±0,51	$p_1=0,0007$ $p_2<0,0001$ $p_3<0,0001$
p53	14,57±1,25	17,89±1,98	6,54±0,92	$p_1=0,0006$ $p_2<0,0001$ $p_3<0,0001$
<i>Селезенка</i>				
p21	112,91±11,98	130,64±11,66	35,26±3,70	$p_1=0,0059$ $p_2<0,0001$ $p_3<0,0001$
p16	18,32±1,86	22,56±2,68	5,74±0,58	$p_1=0,0007$ $p_2<0,0001$ $p_3<0,0001$
p53	10,56±1,01	13,26±1,67	4,00±0,47	$p_1=0,0006$ $p_2<0,0001$ $p_3<0,0001$

феративного потенциала и накоплением повреждений. Применение фукоксантина сопровождалось статистически значимым снижением содержания p21, p16 и p53 в гомогенате селезенки на 13,6; 18,8 и 20,4% соответственно.

Полученные данные позволяют предположить, что фукоксантин способствует поддержанию

пролиферативного потенциала клеток, возможно за счет снижения окислительного стресса и улучшения репаративных механизмов. Результаты демонстрируют, что фукоксантин оказывает модулирующее влияние на маркеры клеточного старения как в тканях с низкой (сердце), так и с высокой (селезенка) пролиферативной активностью. Это

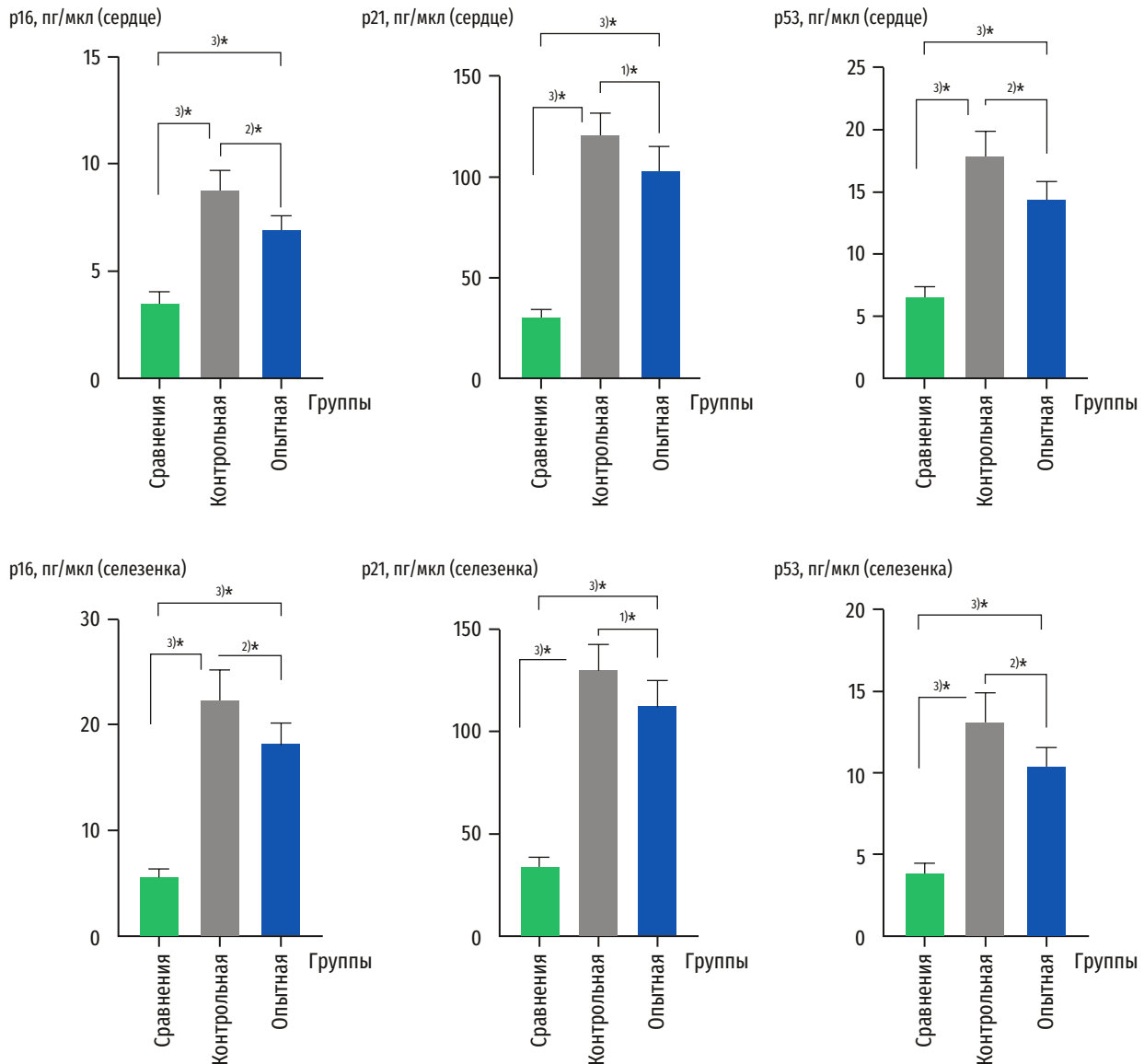


Рис. 3. Показатели внутриклеточных маркеров старения в сердце и селезенке у мышей трех групп. Планки погрешностей соответствуют стандартному отклонению. Статистическая значимость различий после поправки Бонферрони: 1)* $p < 0,01$; 2)* $p < 0,001$; 3)* $p < 0,0001$

указывает на его универсальный геропротекторный потенциал, связанный с подавлением стресс-индуцированного и репликативного старения.

Заключение

Проведенное исследование подтверждает значительный терапевтический потенциал фукоксантина как многофункциональной биоактивной молекулы. Полученные данные демонстрируют его способность модулировать маркеры клеточного старения, включая снижение экспрессии белков p16, p21 и p53, угнетение SASP-фенотипа, а также выраженное антиоксидантное действие, прояв-

ляющееся в снижении уровня МДА и повышении общей антиоксидантной активности плазмы крови.

Результаты исследования расширяют современные представления о молекулярных механизмах геропротекторного действия фукоксантина и подчеркивают его преимущества как природного соединения с благоприятным профилем безопасности. Отсутствие в литературе данных о значимых побочных эффектах и токсичности данного каротиноида позволяет рассматривать его в качестве перспективного кандидата для разработки новых стратегий противодействия возраст-ассоциированным заболеваниям.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю., Титова Д.И., Пермяков Н.С. Геропротекторные свойства фукоксантина // Уральский мед. журн. 2022. Т. 21, № 5. С. 94–101. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-94-101>
2. Джаларидзе Л.А. Старение, геропротекторы, генная терапия // Региональная экология. 2019. № 2. С. 109–123.
3. Кандоре Д., Карузо К., Бузетта А. и др. Старение человека: от процессов на клеточном уровне до стратегии продления жизни: Рук. (пер. с англ.). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025.
4. Маклакова И.Ю., Ястребов А.П., Гребнев Д.Ю. Изменения морфометрических и цитологических показателей селезенки при острой кровопотере на фоне введения стволовых клеток // Успехи геронтол. 2015. Т. 28, № 2. С. 218–221. <https://rucont.ru/efd/371939>
5. Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Григорян О.Р. и др. Молекулярные и клеточные механизмы старения: современные представления (обзор литературы) // Пробл. эндокринологии. 2023. Т. 69, № 5. С. 45–54. <https://doi.org/10.14341/probl13278>
6. Разумов В.В., Бондарев О.И., Задорожная М.П. Пролiferация кардиомиоцитов как забытый механизм ремоделирования сердца (аналитический обзор и собственные наблюдения) // Фундаментальные исследования. 2015. № 1–6. С. 1268–1274.
7. Alibhai F., Lim F., Yeganeh A. et al. Cellular senescence contributes to age-dependent changes in circulating extracellular vesicle cargo and function // Aging Cell. 2020. Vol. 19, № 3. P. 1–14. <https://doi.org/10.1111/acer.13103>
8. Auchampach J., Han L., Huang G.N. et al. Measuring cardiomyocyte cell-cycle activity and proliferation in the age of heart regeneration // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2022. Vol. 322, № 4. P. H579–H596. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00666.2021>
9. Ayoka T.O., Ezema B.O., Eze C.N., Nnadi C.O. Antioxidants for the prevention and treatment of non-communicable diseases // J. Explor. Res. Pharmacol. 2022. Vol. 7, № 3. P. 179–189. <https://doi.org/10.14218/JERP.2022.00028>
10. Baker D., Childs B., Durik M. et al. Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan // Nature. 2016. Vol. 530, № 7589. P. 184–189. <https://doi.org/10.1038/nature16932>
11. Cumpstey A.F., Minnion M., Fernandez B.O. Pushing arterial-venous plasma biomarkers to new heights: A model for personalised redox metabolomics? // Redox Biol. 2019. Vol. 21. P. 101113. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101113>
12. Deshmane S., Kremlev S., Amini S., Sawaya B. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): An overview // J. Interferon Cytokine Res. 2009. Vol. 29, № 6. P. 313–326. <https://doi.org/10.1089/jir.2008.0027>
13. Dowery R., Benhamou D., Benchetrit E. et al. Peripheral B cells repress B-cell regeneration in aging through a TNF- α /IGFBP-1/IGF-1 immune-endocrine axis // Blood. 2021. Vol. 138, № 19. P. 1817–1829. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012428>
14. Grobkopf A., Simm A. Alterung des Immunsystems [Aging of the immune system] // Z. Geront. Geriat. 2022. Vol. 55, № 7. P. 553–557. <https://doi.org/10.1007/s00391-022-02107-6>
15. Hajam Y.A., Rani R., Ganie S.Y. Oxidative stress in human pathology and aging: Molecular mechanisms and perspectives // Cells. 2022. Vol. 11, № 3. P. 552. <https://doi.org/10.3390/cells11030552>
16. He S., Sharpless N. Senescence in health and disease // Cell. 2017. Vol. 169, № 6. P. 1000–1011. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.015>
17. Jomova K., Raptova R., Alomar S. et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging // Arch. Toxicol. 2023. Vol. 97, № 10. P. 2499–2574. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>
18. Jove M., Mota-Martorell N., Pradas I. et al. The advanced lipoxidation end-product malondialdehyde-lysine in aging and longevity // Antioxidants (Basel). 2020. Vol. 9, № 11. P. 1132. <https://doi.org/10.3390/antiox9111132>
19. Kao Y., Ho P., Tu Y. et al. Lipids and Alzheimer's disease // Int. J. molec. Sci. 2020. Vol. 21, № 4. P. 1505. <https://doi.org/10.3390/ijms21041505>
20. Koshak M., El-Readi M., Elzubier M. et al. Antioxidative and anti-inflammatory protective effects of fucoxanthin against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats // Marine Drugs. 2023. Vol. 21, № 11. P. 1–17. <https://doi.org/10.3390/md21110592>
21. Lashmanova E., Proshkina E., Zhikrivetskaya S. et al. Fucoxanthin increases lifespan of *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans* // Pharmacol. Res. 2015. Vol. 100. P. 228–241. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.08.009>
22. Lesmana R., Parameswari C., Mandagi G. et al. The Role of exercise-Induced Reactive Oxygen Species (ROS) hormesis in aging: Friend or foe // Cell Physiol. Biochem. 2022. Vol. 56, № 6. P. 692–706. <https://doi.org/10.33594/000000594>
23. Li Y., Li X., Liao D. et al. Effect of mild moxibustion on vascular aging in senescent rats based on local MCP-1/MMP-2/TGF- β 1 pro-inflammatory signal loop // Zhen Ci Yan Jiu. 2022. Vol. 47, № 4. P. 290–297. <https://doi.org/10.13702/j.1000-0607.20210472>
24. Mao H., Wang L., Xiong Y. et al. Fucoxanthin attenuates oxidative damage by activating the Sirt1/Nrf2/HO-1 signaling pathway to protect the kidney from ischemia-reperfusion injury // Oxid. med. Cell Longev. 2022. Vol. 2022. P. 1–28. <https://doi.org/10.1155/2022/7444430>
25. Mijit M., Caracciolo V., Melillo A. et al. Role of p53 in the regulation of cellular senescence // Biomolecules. 2020. Vol. 10, № 3. P. 420. <https://doi.org/10.3390/biom10030420>
26. Moldogazieva N.T., Mokhosoev I.M., Mel'nikova T.I. et al. Oxidative stress and advanced lipoxidation and glycation end products (ALEs and AGEs) in aging and age-related diseases // Oxid. Med. Cell Longev. 2019. Vol. 2019. P. 3085756. <https://doi.org/10.1155/2019/3085756>
27. Moqri M., Herzog C., Poganik J. et al. Biomarkers of aging for the identification and evaluation of longevity interventions // Cell. 2023. Vol. 186, № 18. P. 3758–3775. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.003>
28. Pamplona R., Jove M., Gomez J., Barja G. Programmed versus non-programmed evolution of aging. What is the evidence? // Exp. Geront. 2023. Vol. 175. P. 112162. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112162>
29. Sadek A., Khrantsova Yu., Yushkov B. Mast cells as a component of spermatogonial stem cells' microenvironment // Int. J. molec. Sci. 2024. Vol. 25, № 23. P. 13177. <https://doi.org/10.3390/ijms252313177>
30. Sayuti N.H., Muhammad Nawawi K.N., Goon J.A. et al. A Review of the Effects of Fucoxanthin on NAFLD // Nutrients. 2023. Vol. 15, № 8. P. 1954. <https://doi.org/10.3390/nu15081954>
31. Suda M., Paul K.H., Minamino T. et al. Senescent cells: A therapeutic target in cardiovascular diseases // Cells. 2023. Vol. 12, № 9. P. 1296. <https://doi.org/10.3390/cells12091296>
32. Tytulka A., Walas L., Zembron-Lacny A. Level of IL-6, TNF, and IL-1 β and age-related diseases: A systematic review and meta-analysis // Front. Immunol. 2024. Vol. 15. P. 1–12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1330386>
33. Victorelli S., Salmonowicz H., Chapman J. et al. Apoptotic stress causes mtDNA release during senescence and drives the SASP // Nature. 2023. Vol. 622, № 7983. P. 627–636. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06621-4> (published correction appears in Nature. 2024. Vol. 625, № 7995. P. E15. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-07002-7>).
34. Wang Y., Zhu S., Wei W. et al. Interleukin-6 knockout reverses macrophage differentiation imbalance and alleviates cardiac dysfunction in aging mice // Aging (Albany NY). 2020. Vol. 12, № 20. P. 20184–20197. <https://doi.org/10.18632/aging.103749>
35. Yan J., Chen S., Yi Z. et al. The role of p21 in cellular senescence and aging-related diseases // Mol. Cells. 2024. Vol. 47, № 11. P. 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.mocell.2024.100113>
36. Yusof Z., Lim V., Khong N.M.H. et al. Unveiling fucoxanthin's fate: In vitro gastrointestinal digestion effects on bioaccessibility, antioxidant potential, colour changes, and metabolite profiles // Food Chem. 2025. Vol. 463. pt. 2. P. 141209. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.141209>

Поступила в редакцию 08.05.2025

После доработки 01.07.2025

Принята к публикации 08.07.2025

A.I. Kapralov¹, I.Yu. Maklakova^{1,2}, D.Yu. Grebnev^{1,2}, V.V. Bazarnyi¹

SEARCH FOR A NEW GEROPROTECTOR: STUDY OF THE EFFECT OF FUCOXANTHIN ON THE MAIN MARKERS OF AGING IN MICE

¹ Ural State Medical University, 3 Repin str., Yekaterinburg 620014, e-mail: alexey_kapralov@mail.ru;

² Institute of Medical Cell Technologies, 20A Karl Marx str., Yekaterinburg 620026

Today, one of the key tasks of gerontology is the search for geroprotectors that are highly effective and safe. This paper presents data on the effect of fucoxanthin, a natural carotenoid, on aging markers in mice. Results are presented demonstrating the potential geroprotective activity of fucoxanthin. In particular, a decrease in the concentration of malondialdehyde in the liver by 17%, an increase in the total antioxidant activity of blood plasma by 24%, and a decrease in the levels of p16, p21 and p53 in the myocardium and spleen by 13–20% were observed. In addition, a decrease in proinflammatory cytokines IL-6, TNF- α and MCP-1 by 13–14% was recorded compared to the control group.

Key words: *fucoxanthin, aging markers, geroprotector, peroxidation*

К.В. Деркач¹, И.В. Федорчук¹, Н.Е. Басова¹, А.О. Шпаков^{1, 2}

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ СЕМАГЛУТИДОМ НА МАССУ ТЕЛА И УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ, ИНСУЛИНА И ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ У СТАРЕЮЩИХ КРЫС С ДИЕТА-ИНДУЦИРОВАННЫМ ОЖИРЕНИЕМ

¹ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44, e-mail: derkatch_k@list.ru; ² Санкт-Петербургский государственный университет, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, 8, лит. А

Ожирение, сахарный диабет 2-го типа и ассоциированные с ними заболевания щитовидной железы имеют наибольшее распространение у пожилых пациентов. Перспективным подходом для их лечения являются агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1-Р), в том числе семаглутид, но их влияние на метаболические и гормональные показатели, включая уровень ТТГ и тиреоидных гормонов, при старении практически не изучено. Цель работы — изучение влияния семаглутида на массу тела и жировую ткань, глюкозный гомеостаз, уровень инсулина и гормональный статус тиреоидной системы у стареющих крыс с ожирением, вызванным высокожировой диетой, в сравнении с животными контрольной группы того же возраста. Лечение семаглутидом (60 мкг/кг в сутки, 4 нед) стареющих крыс (18 мес) с ожирением (ОЖ+Сем) приводило к снижению массы тела и жировой ткани в среднем на 10,5 и 34,9 % по сравнению с группой без лечения (ОЖ), улучшало толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину, на что указывало снижение уровня глюкозы через 120 мин после глюкозной нагрузки в группе с ОЖ+Сем по сравнению с ОЖ ($6,40 \pm 0,53$ и $8,12 \pm 0,56$ мМ, $p < 0,05$) и индекса инсулиновой резистентности, который не отличался от контрольной группы. Семаглутид восстанавливал сниженный при ожирении уровень свободного трийодтиронина ($3 \pm 0,16$ пМ в ОЖ+Сем и $2,11 \pm 0,09$ пМ в ОЖ, $p < 0,05$) и нормализовывал интегральный тиреоидный индекс $[(fT_3 + fT_4)/ТТГ]$, демонстрирующий восстановление чувствительности тироцитов к ТТГ. Он также повышал индекс периферической конверсии (fT_3/fT_4), показатель конверсии тироксина в трийодтиронин ($0,125 \pm 0,006$ отн. ед. в ОЖ+Сем и $0,099 \pm 0,002$ отн. ед. в ОЖ, $p < 0,05$). Семаглутид не оказывал значимого влияния на тиреоидный статус у стареющих крыс без ожирения (К+Сем), за исключением повышения у них индекса периферической конверсии по сравнению с контрольной группой ($0,133 \pm 0,004$ и $0,114 \pm 0,005$ отн. ед., $p < 0,05$). Это свидетельствует о перспективах применения семаглутида для коррекции гипотиреоза у пациентов пожилого возраста с ожирением, вызванным несбалансированной диетой.

Ключевые слова: ожирение, старение, семаглутид, тиреоидный гормон, инсулинорезистентность, глюкозный гомеостаз

Ожирение и сахарный диабет 2-го типа (СД2) и ассоциированные с ними заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем имеют наибольшее распространение у пожилых пациентов. Для их лечения, наряду с метформином и инсулином, применяют синтетические агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1-Р), характерной особенностью которых является повышенная устойчивость к протеолизу, в первую очередь к специфичной для глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) дипептидилпептидазе-4. Эти препараты имеют повышенное время полужизни в кровотоке и оказывают на пациентов пролонгированный терапевтический эффект. В последние годы в клинике стали широко применять семаглутид, который, наряду с повышенной устойчивостью к протеолизу, содержит жирно-кислотный радикал, позволяющий образовывать комплексы с альбумином, что обеспечивает эффективный транспорт семаглутида, повышает его биодоступность и стабильность в кровотоке [2, 12].

Имеются клинические исследования, демонстрирующие эффективность семаглутида при лечении пациентов с СД2 и ожирением, в том числе пожилого возраста [11, 19]. Однако экспериментальные исследования по изучению воздействия семаглутида и других агонистов ГПП-1-Р на массу тела, глюкозный гомеостаз и инсулиновую чувствительность у стареющих животных единичны. Почти все работы по оценке терапевтического потенциала агонистов ГПП-1-Р при метаболических расстройствах проводят на грызунах молодого или среднего

* Работа выполнена при поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00263-25-00.

возраста, что не в полной мере соответствует возрастному контингенту пациентов с СД2 и ожирением и может стать причиной нерелевантных результатов в отношении эффективности и механизмов действия таких агонистов. Отдельной задачей является оценка влияния семаглутида на тиреоидную систему, что обусловлено двумя обстоятельствами. Во-первых, он, как и другие агонисты ГПП-1-Р, стимулирует термогенез и обмен веществ, что и лежит в основе его эффекта по снижению массы тела. Во-вторых, применение семаглутида может повышать риск развития рака щитовидной железы, как это было показано на экспериментальных моделях СД2 и ожирения [5, 9, 15], хотя взаимосвязь терапии семаглутидом и тиреоидного рака не имеет строгих подтверждений в клинической практике [5]. При этом данные о влиянии ГПП-1 и его аналогов на тиреоидную систему у пациентов с СД2 и ожирением [17, 20, 21], а также у экспериментальных животных с этими патологиями [5, 8, 16] немногочисленны и противоречивы, а в отношении семаглутида отсутствуют. Не изучено влияние агонистов ГПП-1-Р на тиреоидную систему у стареющих животных.

Цель работы — изучение воздействия семаглутида на массу тела и жировую ткань, глюкозный гомеостаз, уровень инсулина, гормональный статус тиреоидной системы у стареющих крыс с ожирением, вызванным высокожировой диетой (ВЖД), в сравнении с животными контрольной группы того же возраста.

Материалы и методы

Для исследований были взяты самцы крыс линии Wistar (возраст в начале эксперимента — 15 мес), которых содержали в отдельных клетках по 5–6 особей в каждой со свободным доступом к сухому гранулированному корму и воде, при стандартном освещении (12 ч день/12 ч ночь) и температуре (21–24 °С). В общей сложности в экспериментах было использовано 12 контрольных крыс, получавших только стандартный гранулированный корм, и 21 крыса, получавшая ВЖД с сохранением доступа к стандартному гранулированному корму. Все процедуры с крысами осуществляли, руководствуясь требованиями комитета ИЭФБ РАН по биоэтике (протокол № 4-5/2023 от 25.04.2023), European Communities Council Directive 1986 (86/609/ЕЕС) и «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals». Образцы крови отбирали из хвостовой вены под местной анестезией (2%

раствор лидокаина, 2–4 мг/кг). В конце эксперимента крыс наркотизировали (хлоралгидрат, 400 мг/кг) и затем декапитировали.

Ожирение вызывали переводом 15-месячных крыс на ВЖД, которая продолжалась в течение 12 нед и включала ежедневное потребление 6–8 г обогащенной животными жирами смеси, содержащей 58% свиного сала, 37% творога, 4,3% свиной печени, 0,4% L-метионина, 0,1% пекарских дрожжей и 0,2% NaCl, как описано ранее [6]. Крысы имели свободный доступ к стандартному сухому корму (потребление в среднем по 8–14 г/крысу в сутки). Контрольная группа потребляла только стандартный корм (20–25 г/крысу в сутки). У животных один раз в 2 нед измеряли массу тела и уровень постпрандиальной глюкозы в крови. Через 8 нед для оценки толерантности к глюкозе проводили глюкозотолерантный тест (ГТТ), измеряя уровень глюкозы в крови через 120 мин после глюкозной нагрузки. Крыс с массой тела не менее чем на 5% выше средней массы тела в контрольной группе и с уровнем глюкозы не менее чем на 10% выше в сравнении с таковым у контрольных крыс рассматривали как животных с диета-индуцированным ожирением. Животных, не удовлетворяющих этим требованиям, выводили из эксперимента (в общей сложности отобрано 12 животных из 21, получавших ВЖД).

Случайным образом было сформировано четыре группы (в каждой по 6 крыс): 1-я — крысы контрольной группы (К); 2-я — животные с ожирением (Ож), получавшие вместо семаглутида физиологический раствор; 3-я — контрольные крысы (К+Сем) и 4-я — животные с ожирением (Ож+Сем), которым в течение 4 нед подкожно вводили семаглутид в суточной дозе 60 мкг/кг ежедневно утром в 10:00–11:00.

За 3 дня до окончания эксперимента повторно проводили ГТТ. Крысам, которых перед этим на 10 ч лишали корма, внутривенно вводили 40% раствор глюкозы (2 г/кг), контролируя уровень глюкозы в крови до и через 15, 30, 60, 90 и 120 мин после глюкозной нагрузки. Для кривых «концентрация глюкозы, ммоль/л—время (мин)» рассчитывали AUC_{0-120} , интегрированную площадь под этими кривыми. Концентрацию глюкозы в крови оценивали с помощью тест-полосок и глюкометра «One Touch Select plus» («LifeScan Europe GmbH», Швейцария, «Johnson & Johnson», США). Концентрацию инсулина в крови до и через 120 мин после глюкозной нагрузки измеряли с по-

мощью «Rat ELISA kit For Insulin» («Cloud-Clone Corp.», США). Для оценки чувствительности к инсулину рассчитывали индекс инсулиновой резистентности (ИР) как произведение концентрации глюкозы и инсулина в крови до (индекс ИР-0) или через 120 мин (индекс ИР-120) после глюкозной нагрузки.

Концентрацию различных форм тиреоидных гормонов fT_4 , tT_4 , fT_3 и tT_3 в крови измеряли с использованием ИФА-наборов фирмы «Иммунотех» (Россия), концентрацию ТТГ — с помощью «Rat Thyroid Stimulating Hormone ELISA kit» («Cusabio Biotech Co., Ltd.», Китай). Измерения проводили через 2 нед после начала лечения (для fT_4 и fT_3) и в последний день перед выведением животных из эксперимента (для всех тиреоидных гормонов и ТТГ). Для оценки конверсии тироксина (T_4) в трийодтиронин (T_3) рассчитывали соотношение свободных форм этих гормонов в крови (fT_3/fT_4), для оценки ответа щитовидной железы на ТТГ рассчитывали соотношение суммы концентрации тиреоидных гормонов к таковой ТТГ в крови $[(fT_3+fT_4)/ТТГ]$.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы SPSS Statistics 26. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка, равенство дисперсий оценивали по критерию Левена. Поскольку все данные, за исключением индекса ИР-0, имели нормальное распределение, то для их статистической обработки применяли однофакторный дисперсионный анализ (Anova). Post hoc-анализ проводили с помощью теста Тьюки. Все данные представлены как среднее значение \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Для межгруппового сравнения значений индекса ИР-0, имеющих ненормальное распределение, использовали непараметрический медианный тест и представляли их в виде медианы и межквартильных диапазонов (25 и 75%). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У стареющих крыс, получавших ВЖД, были значимо повышены масса тела и жировой ткани, удельная доля жира. 4-недельная обработка семаглутидом крыс с диета-индуцированным ожирением значимо снижала эти показатели, которые, в отличие от группы ОЖ, не отличались от таковых в контрольной группе (табл. 1). При введении контрольным стареющим крысам семаглутида отмечали тенденцию к снижению массы тела, но различия с необработанными животными не были статистически значимыми ($p=0,089$). Эти данные хорошо согласуются с результатами клинических исследований, демонстрирующих эффективность длительного приема семаглутида для нормализации массы тела при различных формах ожирения и ассоциированного с ожирением СД2 [2, 12]. При этом у крыс, получавших различные варианты высококалорийной диеты, обогащенной насыщенными жирами, семаглутид с высокой эффективностью снижал массу тела и жировой ткани [13, 18], в том числе действуя даже в сравнительно низких дозах [1].

Оценка показателей глюкозного гомеостаза у стареющих крыс, получавших ВЖД, выявила повышение в крови содержания гликированного гемоглобина как интегрального показателя уровня гликемии, повышение уровня глюкозы через 30–120 мин после глюкозной нагрузки, а также нарушение толерантности к глюкозе, оцениваемое по повышенному значению AUC_{0-120} , для глюкозной кривой в ГТТ (табл. 2, рис. 1). Лечение семаглутидом частично восстанавливало эти показатели, поскольку в группе ОЖ+Сем они уже не отличались от контрольной группы, хотя значимо не отличались и от группы ОЖ, за исключением статистически значимого снижения уровня глюкозы в крови через 60 и 120 мин после глюкозной нагрузки. В случае введения семаглутида контрольным крысам влияния на показатели глюкозного гомеостаза выявлено не было.

Таблица 1

Показатели массы тела и жировой ткани, доли жира у крыс контрольной группы, группы с ожирением и у крыс двух групп после 4-недельной обработки семаглутидом, $M \pm SEM$

Группа	Масса тела, г	Масса жира, г	Доля жира, %
К	470 \pm 12,6	18 \pm 1,8	3,80 \pm 0,29
К+Сем	432,7 \pm 15,3	14,5 \pm 1,4	3,32 \pm 0,21
ОЖ	521 \pm 11,3*	29,8 \pm 2,3*	5,69 \pm 0,34*
ОЖ+Сем	466,2 \pm 12,3**	19,4 \pm 2**	4,12 \pm 0,32**

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: различия с группами К (*) и ОЖ (**) статистически значимы при $p < 0,05$.

Показатели глюкозного гомеостаза у крыс контрольной группы, группы с ожирением и у крыс двух групп после 4-недельной обработки семаглутидом, $M \pm SEM$

Группа	Глюкоза-0, мМ	Глюкоза-120, мМ	Содержание HbA_{1c} , %	AUC_{0-120} , отн. ед.
К	5,18±0,24	6,27±0,38	4,55±0,10	1363±73
К+Сем	5,27±0,21	6,72±0,50	4,48±0,10	1432±82
ОЖ	6,17±0,38	8,12±0,56*	5,18±0,16*	1703±83**
ОЖ+Сем	5,40±0,28	6,40±0,53**	4,78±0,17	1387±88

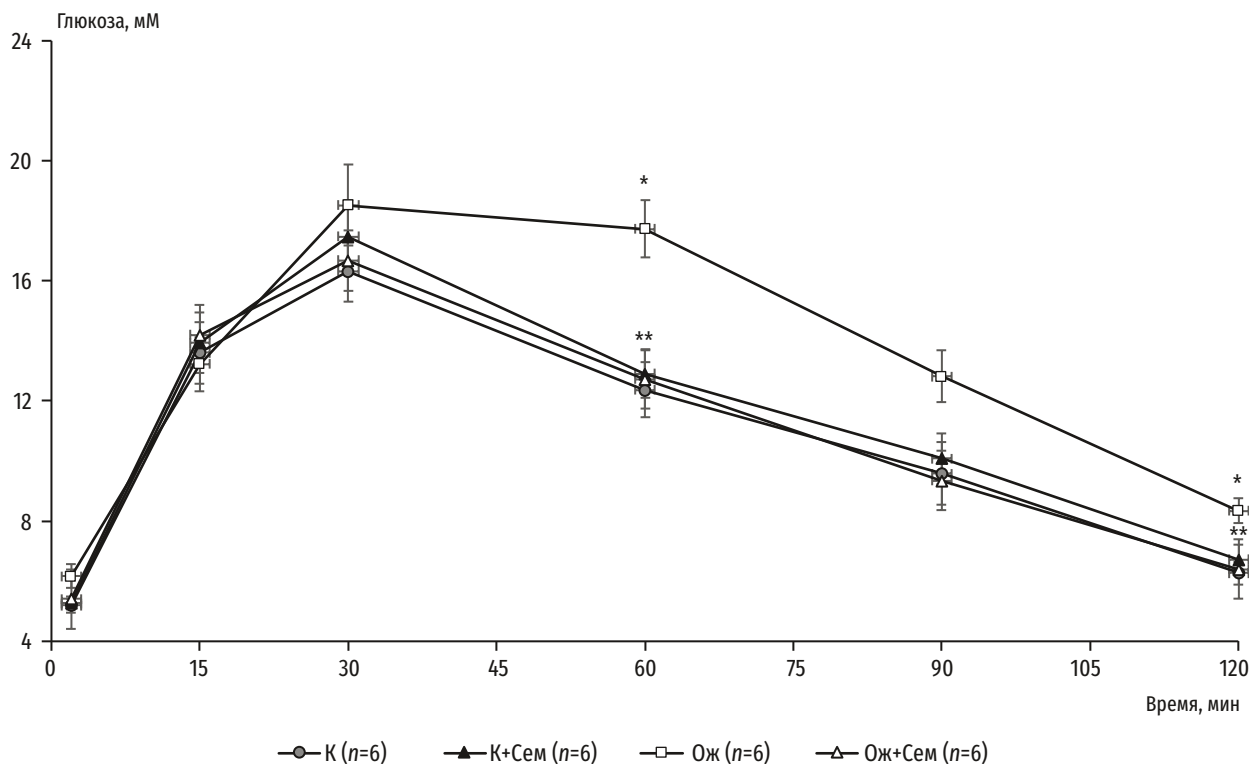


Рис. 1. Показатели интраперитонеального глюкозотолерантного теста у крыс контрольной группы (К), группы с ожирением (ОЖ) и у крыс двух групп (К+Сем и ОЖ+Сем) после 4-недельной обработки семаглутидом.

Здесь и на рис. 2–4: различия с группами К (*) и ОЖ (**) в одной и той же временной точке статистически значимы при $p < 0.05$. Данные представлены как $M \pm SEM$

В отличие от группы ОЖ, при лечении стареющих крыс с ожирением с помощью семаглутида стимулированный глюкозой уровень инсулина и рассчитанные значения индекса ИР, как базового, так и через 120 мин после глюкозной нагрузки, не отличались от контрольной группы, что свидетельствовало о нормализации стимулированной глюкозой продукции инсулина и частичном восстановлении чувствительности к нему тканей-мишеней (табл. 3). Так, через 120 мин после глюкозной нагрузки в группе ОЖ уровень инсулина и индекс ИР были выше их значений в контрольной группе на 69 и 119%, в то время как в группе ОЖ+Сем — только на 28 и 33% соответственно. Различий в уровне инсулина и индексе ИР между группами К и К+Сем отмечено не было. Полученные нами

данные хорошо согласуются с результатами других авторов, которые показали, что терапия семаглутидом грызунов с диета-индуцированным ожирением улучшает у них глюкозный гомеостаз, в том числе вследствие повышения секреции инсулина, супрессии продукции его функционального антагониста глюкагона и нормализации микробиоты, а также положительно влияет на чувствительность тканей-мишеней к инсулину [3, 7, 14]. При этом восстанавливающие эффекты семаглутида, как и других агонистов ГПП-1-Р, в наибольшей степени проявляются в условиях отчетливо выраженной гипергликемии и инсулиновой резистентности.

Изучение тиреоидного статуса показало, что у стареющих крыс с ВЖД-индуцированным ожирением снижен уровень свободных форм тире-

Базальный и стимулированный глюкозой уровень инсулина и индекс инсулиновой резистентности у крыс контрольной группы, группы с ожирением и у крыс двух групп после 4-недельной обработки семаглутидом, $M \pm SEM$

Группа	Инсулин-0, мМ	Инсулин-120, мМ	Индекс ИР-0, у. е.	Индекс ИР-120, у. е.
К	1,09±0,17	1,46±0,18	5,88 (3,44; 7,70)	9,38±1,58
К+Сем	0,99±0,13	1,59±0,17	4,70 (3,56; 7,60)	10,93±1,78
ОЖ	1,81±0,27	2,47±0,33*	9,60 (7,68; 17,64)*	20,56±3,38*
ОЖ+Сем	1,13±0,15	1,87±0,22	5,68 (4,37; 8,22)	12,44±2,52

Примечание. Данные индекса ИР-0 имели ненормальное распределение и представлены в виде медианы и межквартильных диапазонов (25 и 75%).

оидных гормонов, fT_4 и fT_3 , повышен уровень ТТГ и снижен интегральный тиреоидный индекс (рис. 2–4), что указывает на развитие диета-индуцированного гипотиреоза. Лечение крыс с ожирением с помощью семаглутида как через 2, так и через 4 нед нормализовало уровень тиреоидных гормонов и ТТГ, а также интегральный тиреоидный индекс, причем в случае fT_3 различия с группой ОЖ были значимыми (см. рис. 2–4). Через 4 нед лечения в группе ОЖ+Сем отмечали значимое по сравнению с группой ОЖ увеличение индекса периферической конверсии, демонстрирующее повышение эффективности конверсии T_4 в T_3 (см. рис. 4). Эти данные свидетельствуют о способности семаглутида приводить в норму функциональную активность различных звеньев тиреоидной оси у стареющих крыс с ожирением, восстанавливать у них баланс тиреоидных гормонов и повышать чувствительность щитовидной железы к ТТГ. Введение семаглутида контрольным стареющим крысам не влияло на уровень тиреоидных гормонов и ТТГ, но через 4 нед терапии повышало значение индекса периферической конверсии (см. рис. 4). Необходимо отметить, что через 2 нед значимых различий индекса периферической конверсии между группами К и К+Сем еще не было (см. рис. 2). При длительном введении семаглутид оказывал стимулирующий эффект

на конверсию T_4 в T_3 , осуществляемую дейодиназами, как в группе с ожирением, так и у контрольных стареющих крыс.

В условиях клинической практики исследовано влияние на активность тиреоидной системы других агонистов ГПП-1-Р, в первую очередь лираглутида, ацилированного аналога ГПП-1 человека, и эксенатида, синтетического аналога эксендина-4 — пептида с ГПП-1-подобной активностью, выделенного из ядовитой слюны *Heloderma suspectum*. Оба эти агониста ГПП-1-Р вызывали в различной степени выраженное снижение повышенного при метаболических расстройствах уровня ТТГ в крови, но слабо или вовсе не влияли на уровень тиреоидных гормонов [17, 20, 21]. Сходные тенденции были продемонстрированы и в экспериментах на животных моделях [5, 6, 16]. Поскольку в фолликулярных клетках, продуцирующих тиреоидные гормоны, ГПП-1-Р отсутствуют, то было высказано предположение, что действие агонистов ГПП-1-Р реализуется на уровне гипоталамуса и гипофиза, где они могут модулировать секрецию тиролиберина гипоталамическими нейронами и тиролиберин-индуцированную стимуляцию продукции ТТГ тиреотрофами аденогипофиза [5, 16]. В пользу возможности прямого воздействия агонистов ГПП-1-Р на тиреотрофы свидетельству-

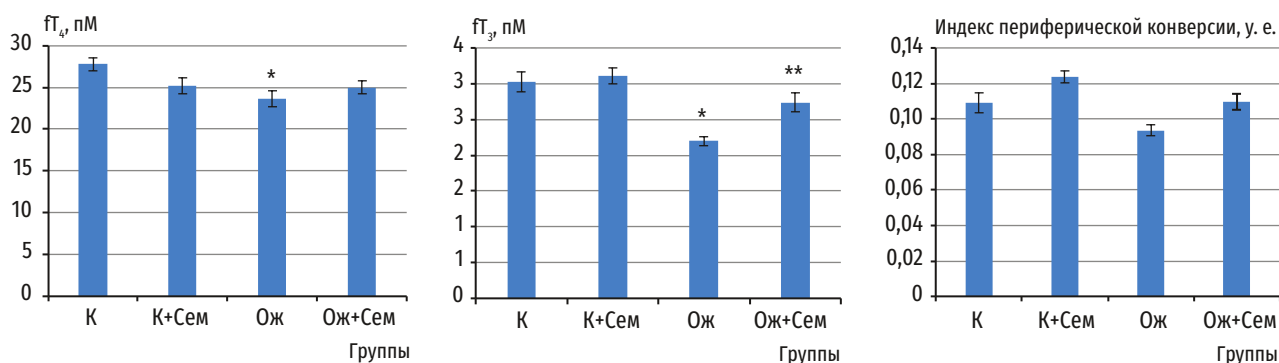


Рис. 2. Уровень тиреоидных гормонов и индекс периферической конверсии у крыс контрольной группы (К), группы с ожирением (Ож) и у крыс двух групп (К+Сем и Ож+Сем) после 2-недельной обработки семаглутидом

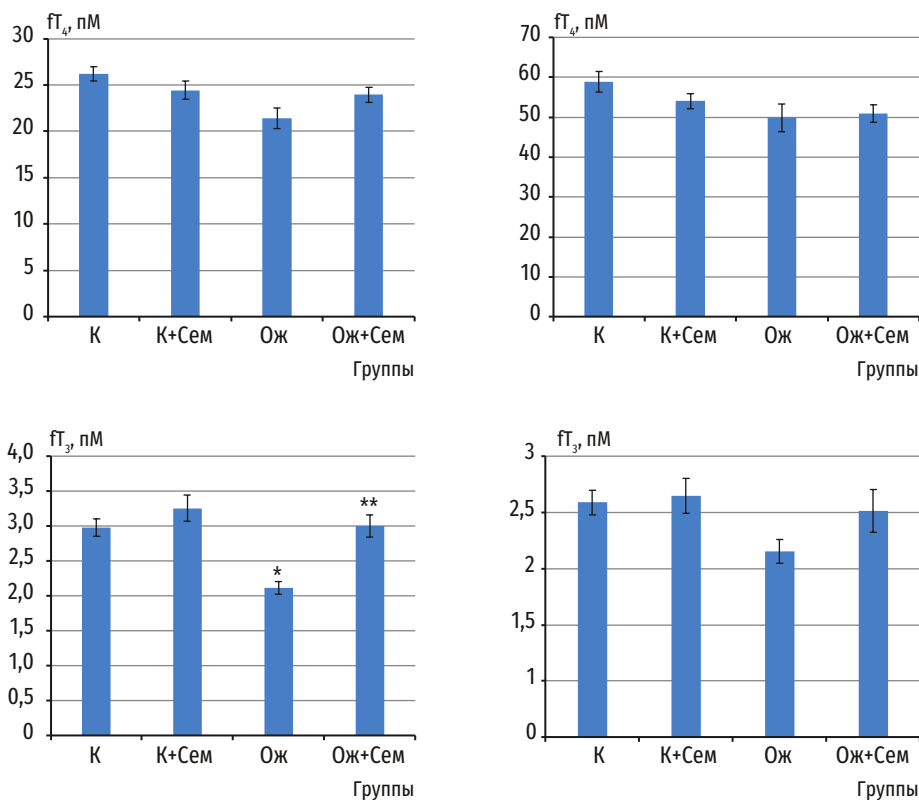


Рис. 3. Уровень тиреоидных гормонов у крыс контрольной группы (К), группы с ожирением (Ож) и у крыс двух групп (К+Сем и Ож+Сем) после 4-недельной обработки семаглутидом

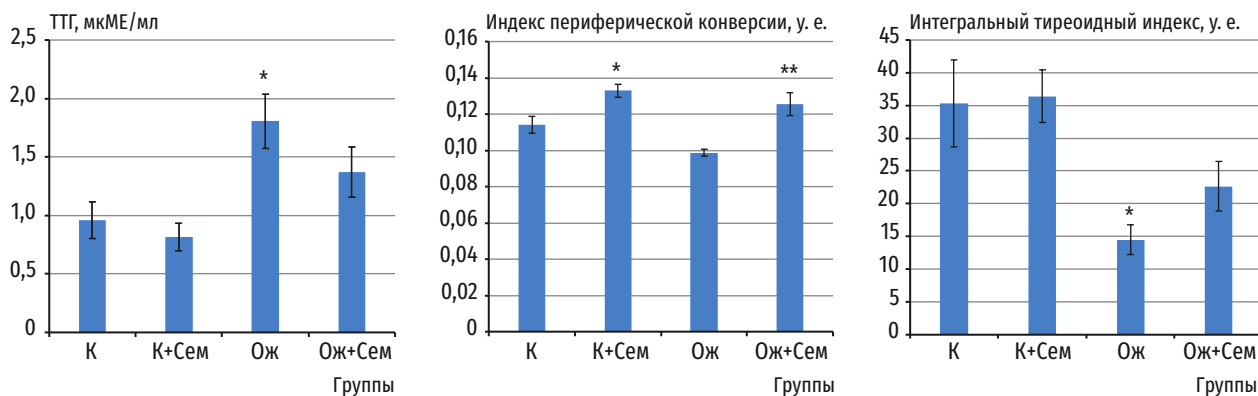


Рис. 4. Уровень ТТГ, индекс периферической конверсии и интегральный тиреоидный индекс у крыс контрольной группы (К), группы с ожирением (Ож) и у крыс двух групп (К+Сем и Ож+Сем) после 4-недельной обработки семаглутидом

ет присутствие ГПП-1-Р в клеточных культурах тиреотрофов [4].

Сохранение нормального уровня тиреоидных гормонов в крови в условиях дефицита ТТГ указывает на повышение чувствительности щитовидной железы к стимулирующему воздействию ТТГ в условиях терапии агонистами ГПП-1-Р. При исследовании воздействия семаглутида на тиреоидную систему у стареющих крыс, изученного нами впервые, обнаружено повышение чувствительности тироцитов к ТТГ, на что указывает повышение интегрального тиреоидного индекса у стареющих

крыс с ожирением и дефицитом тиреоидных гормонов, но не у животных без ожирения и с нормальным уровнем тиреоидных гормонов. У стареющих крыс с ожирением показана также нормализация уровня Т₃ в крови, одной из основных причин которого является усиление конверсии Т₄ в Т₃, катализируемое D₂-дейодиназой. Эти данные укладываются в общую парадигму восстановления функциональной активности тиреоидной системы при лечении агонистами ГПП-1-Р [5].

Другими авторами не проводилось системных экспериментальных и клинических исследо-

ваний по влиянию семаглутида и других агонистов ГПП-1-R на тиреоидный статус как у молодых, так и у стареющих животных со сниженным уровнем тиреоидных гормонов. Основное их внимание было сконцентрировано на потенциальных рисках развития тиреоидной патологии при длительной терапии агонистами ГПП-1-R у животных с нормальным уровнем тиреоидных гормонов. В результате этих исследований для семаглутида и других широко применяемых в клинике агонистов ГПП-1-R не было выявлено значимого влияния на уровень тиреоидных гормонов и функции щитовидной железы [10]. В целом это соответствует нашим данным об отсутствии влияния семаглутида на уровень ТТГ и тиреоидных гормонов у контрольных крыс, за исключением ускорения процесса конверсии T_4 в T_3 .

Заключение

Впервые показано, что 4-недельное лечение семаглутидом (60 мкг/кг в сутки) стареющих крыс с ожирением, индуцированным высокожировой диетой, не только приводит к частичному или полному восстановлению массы тела, глюкозного гомеостаза и инсулиновой чувствительности, но также нормализует тиреоидный статус, повышая сниженный при ожирении уровень fT_3 , и интегральный тиреоидный индекс как критерий оценки чувствительности щитовидной железы к ТТГ. Семаглутид не оказывал значимого влияния на уровень тиреоидных гормонов у стареющих контрольных животных, за исключением повышения индекса периферической конверсии тиреоидных гормонов, маркера превращения T_4 в T_3 с помощью дейодиназ.

Это свидетельствует о потенциальной возможности применения семаглутида в умеренных дозах для коррекции гипотиреоидных состояний у пациентов пожилого возраста, которые ассоциированы с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, вызванными несбалансированной диетой, а также об отсутствии значимых рисков в отношении влияния семаглутида на функции щитовидной железы у пожилых людей без тиреоидной патологии.

В качестве ограничений исследования необходимо отметить, что не был выполнен сравнительный анализ влияния различных агонистов ГПП-1-R на тиреоидный статус, что важно для оценки специфичности этих эффектов, а также не было изучено влияние более высоких доз семаглутида на уровень тиреоидных гормонов, что снижает важность показателей эффективности и безопасности их применения в медицине.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Airosus C., Ardabili N.G., Hyde A., Davidson T.L. Short-term effects of liraglutide and semaglutide on weight gain and adiposity by rats fed a Western diet // *Physiol. Behav.* 2025. Vol. 298. P. 114955. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2025.114955>
2. Alorfi N.M., Algarni A.S. Clinical Impact of Semaglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, on obesity management: A review // *Clin. Pharmacol.* 2022. Vol. 14. P. 61–67. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S374741>
3. Andersen A., Knop F.K., Vilsbøll T. A pharmacological and clinical overview of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes // *Drugs.* 2021. Vol. 81, № 9. P. 1003–1030. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01499-w>
4. Beak S.A., Small C.J., Ilovaiskaia I. et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) releases thyrotropin (TSH): Characterization of binding sites for GLP-1 on alpha-TSH cells // *Endocrinology.* 1996. Vol. 137, № 10. P. 4130–4138. <https://doi.org/10.1210/endo.137.10.8828468>
5. Capuccio S., Scilletta S., La Rocca F. et al. Implications of GLP-1 receptor agonist on thyroid function: A literature review of its effects on thyroid volume, risk of cancer, functionality and TSH levels // *Biomolecules.* 2024. Vol. 14, № 6. P. 687. <https://doi.org/10.3390/biom14060687>
6. Derkach K.V., Pechalnova A.S., Sorokoumov V.N. et al. Effect of a low-molecular-weight allosteric agonist of the thyroid-stimulating hormone receptor on basal and thyroliberin-stimulated activity of thyroid system in diabetic rats // *Int. J. molec. Sci.* 2025. Vol. 26, № 2. P. 703. <https://doi.org/10.3390/ijms26020703>
7. Duan X., Zhang L., Liao Y. et al. Semaglutide alleviates gut microbiota dysbiosis induced by a high-fat diet // *Europ. J. Pharmacol.* 2024. Vol. 969. P. 176440. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176440>
8. El Medany A.M.H., Hammadi S.H.M., Khalifa H.M. et al. The vascular impact of dapagliflozin, liraglutide, and atorvastatin alone or in combinations in type 2 diabetic rat model // *Fund. clin. Pharmacol.* 2022. Vol. 36, № 4. P. 731–741. <https://doi.org/10.1111/fcp.12765>
9. Feier C.V.I., Vonica R.C., Faur A.M. et al. Assessment of thyroid carcinogenic risk and safety profile of GLP1-RA Semaglutide (Ozempic) therapy for diabetes mellitus and obesity: A systematic literature review // *Int. J. molec. Sci.* 2024. Vol. 25, № 8. P. 4346. <https://doi.org/10.3390/ijms25084346>
10. Hu W., Song R., Cheng R. et al. Use of GLP-1 receptor agonists and occurrence of thyroid disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Front. Endocr. (Lausanne)*. 2022. Vol. 13. P. 927859. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.927859>
11. Huynh G., Runeberg H., Weideman R. Evaluating weight loss with Semaglutide in elderly patients with type ii diabetes // *J. Pharm. Technol.* 2023. Vol. 3, № 1. P. 10–15. <https://doi.org/10.1177/87551225221137493>
12. Li A., Su X., Hu S., Wang Y. Efficacy and safety of oral semaglutide in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis // *Diabetes Res. clin. Pract.* 2023. Vol. 198. P. 110605. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110605>
13. Oertel M., Ziegler C.G., Kohlhaas M. et al. GLP-1 and PYY for the treatment of obesity: A pilot study on the use of agonists and antagonists in diet-induced rats // *Endocr. Connect.* 2024. Vol. 13, № 3. P. e230398. <https://doi.org/10.1530/EC-23-0398>
14. Rakhat Y., Wang L., Han W. et al. Oral Semaglutide under human protocols and doses regulates food intake, body weight, and glycemia in diet-induced obese mice // *Nutrients.* 2023. Vol. 15, № 17. P. 3765. <https://doi.org/10.3390/nu15173765>
15. Rosol T.J. On-target effects of GLP-1 receptor agonists on thyroid C-cells in rats and mice // *Toxicol. Pathol.* 2013. Vol. 41, № 2. P. 303–309. <https://doi.org/10.1177/0192623312472402>
16. Ruska Y., Peterfi Z., Szilvásy-Szabó A. et al. GLP-1 receptor signaling has different effects on the perikarya and axons of the hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone synthesizing neurons in male mice // *Thyroid.* 2024. Vol. 34, № 2. P. 252–260. <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0284>

17. Sencar M.E., Sakiz D., Calapkulu M. et al. the effect of exenatide on thyroid-stimulating hormone and thyroid volume // *Europ. Thyroid. J.* 2019. Vol. 8, № 6. P. 307–311. <https://doi.org/10.1159/000501895>
18. Sequeira V., Theisen J., Ermer K.J. et al. Semaglutide normalizes increased cardiomyocyte calcium transients in a rat model of high fat diet-induced obesity // *ESC Heart Fail.* 2025. Vol. 12, № 2. P. 1386–1397. <https://doi.org/10.1002/ehf2.15152>
19. Tan H.C., Dampil O.A., Marquez M.M. Efficacy and safety of semaglutide for weight loss in obesity without diabetes: A systematic review and meta-analysis // *J. ASEAN Fed. Endocr. Soc.* 2022. Vol. 37, № 2. P. 65–72. <https://doi.org/10.15605/jafes.037.02.14>
20. Tee S.A., Tsatlidis V., Razvi S. The GLP-1 receptor agonist exenatide reduces serum TSH by its effect on body weight in people with type 2 diabetes // *Clin. Endocr. (Oxf)*. 2023. Vol. 99, № 4. P. 401–408. <https://doi.org/10.1111/cen.14901>
21. Ye J., Xu J., Wen W., Huang B. Effect of liraglutide on serum tsh levels in patients with nafld and its underlying mechanisms // *Int. J. clin. Pract.* 2022. Vol. 2022. P. 1786559. <https://doi.org/10.1155/2022/1786559>

Поступила в редакцию 21.04.2025
После доработки 12.06.2025
Принята к публикации 16.06.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 4. P. 580–587

K.V. Derkach¹, I.V. Fedorchuk¹, N.E. Basova¹, A.O. Shpakov^{1,2}

EFFECT OF SEMAGLUTIDE TREATMENT ON THE BODY WEIGHT AND THE GLUCOSE, INSULIN, AND THYROID HORMONE LEVELS IN AGING RATS WITH DIET-INDUCED OBESITY

¹ I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of RAS, 44 Thorez ave., St. Petersburg 194223, e-mail: derkach_k@list.ru; ² Saint-Petersburg State University, 8A 21st line of Vasilievskiy Island, St. Petersburg 199106

Obesity, type 2 diabetes mellitus and associated thyroid diseases are most common among elderly patients. Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1-R) agonists, including semaglutide, are a promising approach for their treatment, but their effects on metabolic and hormonal parameters, including the thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyroid hormone levels, during aging have not been studied. The aim of the work was to study the effect of semaglutide on the body and adipose tissue weight, glucose homeostasis, insulin levels and hormonal status of the thyroid system in aging rats with high-fat diet-induced obesity in comparison with age-matched control animals. Treatment of aged obese rats (18 months) with semaglutide (60 µg/kg/day, 4 weeks) resulted in a decrease in body weight and adipose tissue by an average of 10,5 and 34,9% compared to the untreated group (OB), improved glucose tolerance and insulin sensitivity, as indicated by a decrease in glucose levels 120 min after a glucose load in the OB+Sem group compared to OB group (6,40±0,53 vs. 8,12±0,56 mM, $p<0,05$) and in the insulin resistance index, which did not differ from the control group (C). Semaglutide restored the level of free triiodothyronine reduced in obesity (3±0,16 pM in OB+Sem vs. 2,11±0,09 pM in OB, $p<0,05$) and normalized the integral thyroid index [(fT₃+fT₄)/TSH], demonstrating the restoration of thyrocyte sensitivity to TSH. It also increased the peripheral conversion index (fT₃/fT₄), as an indicator of the conversion of thyroxine to triiodothyronine (0,125±0,006 rel. units in OB+Sem vs. 0,099±0,002 rel. units in OB, $p<0,05$). Semaglutide had no significant effect on the thyroid status in aging non-obese rats (C+Sem), except for an increase in the peripheral conversion index compared to the control (0,133±0,004 vs. 0,114±0,005 rel. units, $p<0,05$). This indicates the prospects for the use of semaglutide for the correction of hypothyroidism in elderly patients with obesity caused by an unbalanced diet.

Key words: obesity, aging, semaglutide, thyroid hormone, insulin resistance, glucose homeostasis

О.П. Горшкова

H₂S КАК АКТИВАТОР СИГНАЛЬНОГО ПУТИ NO–sGC В ДИЛАТАЦИИ МОЗГОВЫХ СОСУДОВ: ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ СТАРЕНИИ*

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6,
e-mail: o_gorshkova@inbox.ru

В рамках исследования проведено сравнительное изучение вклада оксида азота (NO) и растворимой гуанилатциклазы (sGC) в опосредованное сероводородом (H₂S) расширение пиальных артерий у крыс Sprague–Dawley в возрасте 4 и 18 мес. С помощью метода микрофотосъемки *in vivo* изучали дилататорную реакцию артерий размером 8–86 мкм на воздействие раствора донора H₂S (гидросульфид натрия, NaHS, 3·10⁻⁵ M) и их изменение после применения блокаторов. В эксперименте использовали неспецифический блокатор NO-синтазы (L-NAME, 10⁻⁴ M), блокатор индуцибельной NO-синтазы (аминогуанидин, 10⁻⁴ M) и блокатор sGC (метиленовый голубой, 10⁻⁴ M). Результаты показали, что старение сопровождается изменением NO-опосредованных механизмов реализации дилататорных реакций пиальных артерий при воздействии NaHS: возрастает вклад NO, синтезируемого при участии индуцибельной формы синтазы NO, в дилатацию. Также с возрастом повышается роль H₂S как усилителя NO-зависимой активации sGC. У молодых крыс (4 мес) данный механизм выражен только на артериях диаметром <20 мкм, в то время как у 18-месячных животных его обнаруживали на артериях всех исследованных размеров. Полученные результаты показывают возможность использования H₂S в качестве активатора сигнального пути NO–sGC при лечении цереброваскулярных заболеваний, сопровождающих процессы старения.

Ключевые слова: H₂S-индуцированная вазодилатация, NO, растворимая гуанилатциклаза, старение, пиальные артериальные сосуды

Одним из перспективных направлений в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающихся развитием дисфункции сосудистого эндотелия и дефицита оксида азота (NO), является усиление передачи сигналов NO с использованием его доноров. Вазодилататорный эффект NO реализуется путем его связывания с растворимой гуанилатциклазой (sGC) — внутриклеточным рецептором NO и ферментом, который катализирует превращение гуанозинтрифосфата в цикличе-

ский гуанозинмонофосфат (сGMP). Последний, в свою очередь, взаимодействует с внутриклеточными белками (сGMP-зависимыми протеинкиназами, сGMP-регулируемыми ионными каналами и фосфодиэстеразами), которые опосредуют вазодилатацию [2].

Старение является независимым фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Возрастное снижение дилататорной функции резистивных артерий играет решающую роль в развитии цереброваскулярных заболеваний, артериальной гипертензии, нарушении местного распределения кровотока [11]. Механизмы развития возрастной вазодилататорной дисфункции остаются не до конца изученными, но в качестве одной из основных причин ее возникновения рассматривается уменьшение биодоступности NO [2, 11], что может снижать эффективность применения доноров NO и повышать исследовательский интерес к другим участкам сигнальной цепи NO–сGMP.

Терапевтической мишенью для лечения сосудистой дисфункции у пациентов старшей возрастной группы может быть sGC. Изменение уровня sGC в стенках сосудов при старении исследовано мало, однако высказывается мнение, что оно имеет региональные особенности [10]. Так, известно, что одной из причин связанного со старением нарушения дилатации в аорте является снижение экспрессии субъединиц sGC или инактивация sGC пероксинитритом путем нитрирования остатков тирозина. В то же время, экспрессия sGC в сосудах брыжейки с возрастом остается неизменной. Фармакологические агенты, которые могли бы влиять на этот участок сигнальной цепи, должны обладать свойствами усиления передачи сигналов NO–sGC и/или способствовать повышению ферментативной активности sGC в условиях дефицита NO.

* Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 124020100111-7).

В качестве усилителя пути NO—sGC—cGMP в настоящее время активно рассматривают сероводород (H_2S) [17]. С одной стороны, H_2S может стимулировать выработку NO: обеспечивать рекомбинантное восстановление нитритов до NO [7]; регулировать внутриклеточный уровень кальция, тем самым повышая активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS); минимизировать образование супероксида, повышая биодоступность NO [12]. Но H_2S может действовать и на уровне sGC: выступать в роли восстановителя для гемовой группы sGC, тем самым повышая ее чувствительность к NO [16], или уменьшать влияние пероксинитрита на sGC. Продукция H_2S эндотелием с возрастом меняется [16]. Но в отличие от NO, который в сосудистой системе преимущественно синтезируется в эндотелии, H_2S может вырабатываться как в эндотелии, так и в сосудистых гладкомышечных клетках [12]. В условиях развития возрастной дисфункции сосудистого эндотелия продукция и NO, и H_2S в эндотелии нарушена [15], однако может сохраняться механизм выработки H_2S сосудистыми гладкомышечными клетками. В таких условиях H_2S может обеспечивать резервную систему для сосудистой сети — стимулировать выработку NO или непосредственно активировать нижележащие участки сигнального пути NO—sGC—cGMP и поддерживать вазодилаторную функцию, сохраняя уровень cGMP до порога, необходимого для запуска каскада, инициируемого его активацией.

Цель исследования — изучение возрастных особенностей H_2S -опосредованной активации сигнального пути NO—sGC в мозговых сосудах. Рассматривали изменение дилаторной реакции пиальных артерий при воздействии экзогенного H_2S на фоне блокады синтеза NO и sGC у молодых (4-месячных) и стареющих (18-месячных) крыс.

Материалы и методы

В рамках исследования использовали самцов крыс Sprague—Dawley из вивария Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (Центр коллекций животных «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральной систем»). Все нормы, регламентирующие обращение с животными и их использование в эксперименте, были соблюдены. Манипуляции с животными проводили в строгом соответствии с этическими нормами, закрепленными в законодательстве РФ, положениями Базельской декларации и указаниями Комиссии по контролю над содержанием и использованием

лабораторных животных при Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН (протокол № 26/12 от 26.12.2022).

Возраст крыс на начало экспериментов составлял 4 мес (молодые, $n=19$, 410 ± 15 г, среднее АД 125 ± 8 мм рт. ст.) и 18 мес (стареющие, $n=18$, 685 ± 20 г, среднее АД 127 ± 5 мм рт. ст.). В период адаптации к лабораторным условиям крыс содержали в виварии при температуре $21\text{--}23\text{ }^\circ\text{C}$ с неограниченным доступом к воде и корму (стандартный гранулированный корм, произведенный ЗАО «Тосненский комбикормовый завод»). Непосредственно перед началом эксперимента животных наркотизировали зоветилом («Virbac», Франция, доза 20 мг/кг внутривенно). Завершали эксперимент введением избыточной дозы наркоза.

Крыс 4 и 18 мес группировали по схеме: 1-я группа — крысы, у которых оценивали роль NO в дилатации при воздействии донора экзогенного H_2S (4-месячные крысы, $n=8$; 18-месячные крысы, $n=6$); 2-я группа — крысы, у которых оценивали вклад NO, синтезируемого с участием индуцибельной NO-синтазы (iNOS), в H_2S -опосредованную вазодилатацию (4-месячные крысы, $n=5$; 18-месячные крысы, $n=6$); 3-я группа — крысы, у которых исследовали вклад sGC в дилаторные реакции артерий, опосредованные введением донора экзогенного H_2S (4-месячные крысы, $n=6$; 18-месячные крысы, $n=6$).

Первоначально в каждой из трех групп животных оценивали расширение пиальных артерий, вызванное двухминутным омыванием поверхности головного мозга раствором гидросульфида натрия (NaHS), выступающего в роли источника экзогенного H_2S . Этот эффект принимали за базовый уровень (100%) и использовали для последующего сопоставления данных. После применения NaHS поверхность мозга промывали раствором Krebsa (в 10^{-3} М: NaCl 120,4; KCl 5,9; $NaHCO_3$ 15,5; $MgCl_2$ 1,2; $CaCl_2$ 2,5; NaH_2PO_4 1,2; глюкоза 11,5; pH 7,4) в течение 15–20 мин. Добивались возврата сосудов к исходным размерам (когда изменение диаметра не превышало 5% от первоначального). Затем в 1-й группе крыс на протяжении 12 мин поверхность мозга орошали неселективным ингибитором синтаз NO (NOS) — метиловым эфиром нитро-L-аргинина (L-NAME). После этого в раствор L-NAME добавляли NaHS и через 2 мин оценивали дилатацию артерий, опосредованную H_2S . Оценивали диаметр артерии после применения блокатора. Во 2-й группе эксперимент

проводили аналогичным образом, но использовали блокатор индуцибельной NOS (iNOS) — аминугуанидин (AG) в течение 10 мин. В 3-й группе крыс применяли ингибитор sGC метиленовый голубой (MB) в течение 10 мин.

В эксперименте были использованы следующие вазоактивные вещества: NaHS ($3 \cdot 10^{-5}$ М, «Sigma-Aldrich», США) в растворе Кребса; L-NAME (10^{-4} М, «ICN Biomed. Inc», США); аминугуанидин, AG (10^{-4} М, «ICN Biomed. Inc», США); MB (10^{-4} М, «HiMedia Lab. Pvt. Limited», Индия). Концентрации всех вазоактивных веществ для крыс 4 и 18 мес были подобраны в предварительной серии экспериментов (данные не показаны) для достижения максимальной реакции пиальной артериальной сети на воздействие. Температуру орошающих веществ на протяжении всего времени воздействия поддерживали на уровне 37°C .

Прижизненное исследование сосудов осуществляли с использованием оригинальной методики [6]. Для получения снимков пиальных артерий производили видеомикроскопию пиальной оболочки через отверстие в теменной части черепа (5 мм вперед/9 мм назад от брегмы и ± 4 мм от сагиттального шва), удаляя внутри него твердую мозговую оболочку. Диаметр сосудов измеряли на микрофотографиях с помощью специализированного программного обеспечения «Blood Vessel Media Analyzer» [6]. В ходе исследования было проанализировано 783 участка пиальной артериальной сети, варьирующей по диаметру от 8 до 86 мкм. Для выявления связи между размером артерии и её реакцией на воздействие, все сосуды были сгруппированы по исходному диаметру: артерии < 20 мкм (мелкие), $20-40$ мкм (средние) и > 40 мкм (большие). Оценку дилататорной реакции проводили по количеству артерий, увеличившихся в диаметре при воздействии NaHS, и степени этого расширения. Каждую из этих характеристик рассматривали как самостоятельный показатель изменения сосудистого ответа. Единовременное увеличение числа дилатаций и степени расширения артерий интерпретировали как более выраженное проявление реакции.

Для каждого животного рассчитывали показатели по отдельным группам сосудов, после чего данные подвергали статистической обработке в программе InStat 3.02 («GraphPad Software Inc», США). Предварительный анализ показал, что все полученные значения соответствуют нормальному распределению (в программе исполь-

зовали критерий Колмогорова—Смирнова). Это позволило использовать параметрические методы статистического анализа. Сравнение средних значений между независимыми выборками при анализе двух групп осуществляли с помощью непарного t-теста. Результаты, характеризующие дилататорные реакции, представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm SEM$). Различия между показателями признавали статистически значимыми при вероятности не менее 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

H₂S-опосредованная дилататорная реакция пиальных артерий. В ответ на орошение поверхности головного мозга раствором NaHS (донор экзогенного H₂S) у 4-месячных крыс расширялось $60,6 \pm 4,1\%$ пиальных артерий, $17,4 \pm 3,1\%$ сужалось, остальные не изменяли диаметра. У 18-месячных крыс расширялось $46,3 \pm 3,7\%$ артерий, а сужалось $33,1 \pm 1,9\%$. Больше всего у крыс 4 и 18 мес расширилось количество мелких артерий — в среднем около 80%. С увеличением диаметра число дилатаций в ответ на воздействие NaHS уменьшалось (рис. 1). Сравнение числа дилатаций у 4- и 18-месячных крыс показало, что с возрастом число расширившихся средних и крупных артерий статистически значимо снижается в среднем на 32,9% ($p = 0,024$) и 39,8% ($p = 0,032$) соответственно (см. рис. 1). Степень дилататорной реакции у молодых крыс на мелких артериях составляла $38,1 \pm 4,4\%$, а на артериях средних и крупных диаметров — в среднем около 26%. Статистически значимых возрастных различий в степени H₂S-опосредованной дилатации не обнаружено ($p > 0,05$).

Оценка роли NO в дилатации при воздействии экзогенного H₂S у крыс разного возраста. В возрасте 4 мес введение L-NAME приводило к ослаблению дилататорной реакции при воздействии NaHS на артерии всех исследованных размеров. Наиболее заметное уменьшение числа дилатаций наблюдали на крупных артериях (в среднем на 53%, $p < 0,001$), в то время как на средних и мелких оно составляло $37,7\%$ ($p = 0,02$) и $23,7\%$ ($p = 0,04$) соответственно (рис. 2). Уменьшение степени дилатации, зафиксированное на артериях всех диаметров, в среднем составляло около 20% (рис. 3). В возрасте 18 мес блокада NOS оказывала влияние на число H₂S-опосредованных дилатаций только мелких артерий (уменьшала в среднем на 26,8%, $p = 0,005$, см. рис. 2). Снижение степени

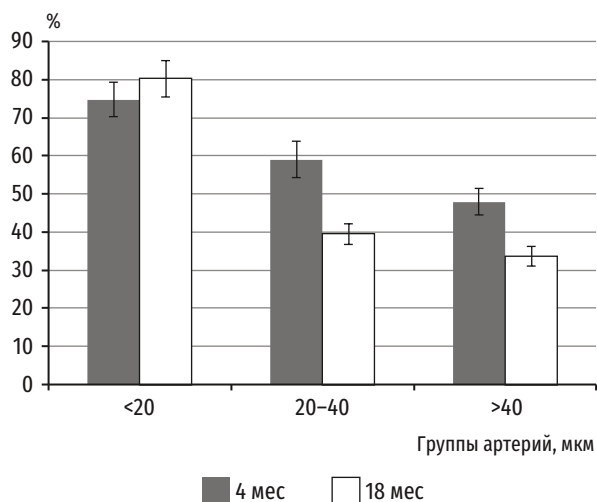


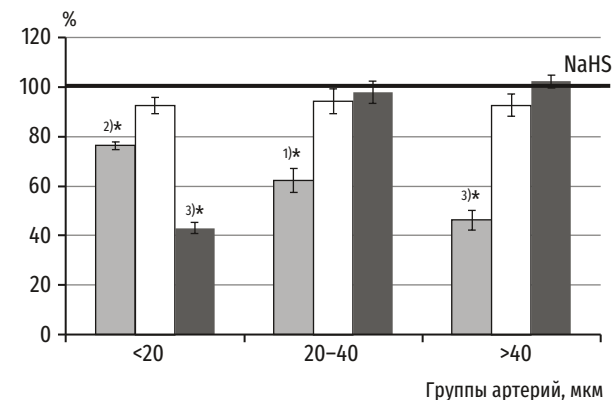
Рис. 1. Дилататорная реакция пиальных артерий различных диаметров при воздействии раствора NaHS у крыс 4 и 18 мес, количество дилатаций (% от общего числа реакций в группе артерий).

По оси ординат — количество дилатаций, % от общего числа реакций в группе артерий соответствующего диаметра. Различия значимы при * $p < 0,05$

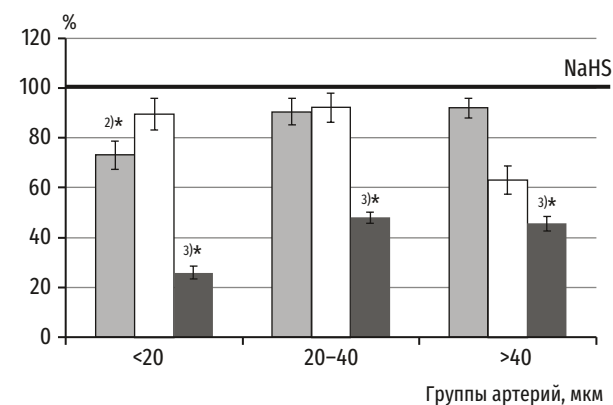
дилатации было наиболее выражено на мелких артериях (в среднем на 58,9%, $p < 0,001$), а на артериях диаметром >40 мкм составляло около 30% ($p < 0,01$), см. рис. 3.

Вклад NO, синтезируемого с участием iNOS, в дилатацию при воздействии экзогенного H_2S . Применение блокатора iNOS у 4-месячных крыс статистически значимо не изменяло реакцию пиальных артерий при воздействии NaHS ($p > 0,05$, см. рис. 2, 3). В возрасте 18 мес AG снижал число H_2S -опосредованных дилатаций крупных артерий в среднем на 36,6% ($p = 0,02$), см. рис. 2. Степень дилатации уменьшалась на мелких и средних артериях вдвое ($p < 0,05$), см. рис. 3.

Вклад sGC в дилататорные реакции артерий, опосредованные введением экзогенного H_2S . Блокада sGC с применением MB у крыс 4 мес влияла на H_2S -опосредованную дилататорную реакцию исключительно на мелких сосудах. Наблюдали уменьшение как числа расширившихся артерий, так и степени их дилатации в среднем на 56,9% ($p < 0,001$) и 36,8% ($p < 0,001$) соответственно (см. рис. 1, 2). У животных 18 мес применение MB уменьшало число дилатаций при воздействии NaHS на артериях всех размеров. Сильнее всего это изменение проявлялось на мелких артериях (уменьшение в среднем на 74,1%, $p < 0,001$), а число дилатаций средних и мелких артерий уменьшалось примерно в 2 раза ($p < 0,001$), см. рис. 2. Снижение степени дилатации в среднем в 2 раза



а



б

■ L-NAME □ AG ■ MB

Рис. 2. Количество дилатаций при воздействии раствора NaHS на фоне применения блокаторов у 4-месячных (а) и 18-месячных (б) крыс. Горизонтальная линия на уровне значения 100% — количество дилатаций при воздействии раствора NaHS без применения блокатора, принятое за контрольное значение, равное 100%. Сравнение произведено относительно значений при воздействии раствора NaHS без блокатора.

По оси ординат — количество дилатаций, % от общего числа реакций в группе артерий соответствующего диаметра. Различия значимы при 1)* $p < 0,05$; 2)* $p < 0,01$; 3)* $p < 0,001$

отмечали только на мелких артериях ($p < 0,001$), см. рис. 3.

Одним из факторов, определяющих дилататорное действие H_2S , является усиление синтеза NO [12]. Последний в организме продуцируется с участием трёх видов NO-синтаз — эндотелиальной (eNOS), индуцибельной и нейрональной (nNOS). H_2S взаимодействует с ферментом eNOS, активируя его путем S-сульфидратации, поддерживая димеризацию, или через фосфорилирование eNOS с участием различных киназ [5]. Применение нами L-NAME — неселективного конкурентного ингибитора NOS [4] у 4-месячных крыс уменьшало и число, и степень дилатации при воздействии NaHS. Степень расширения артерий

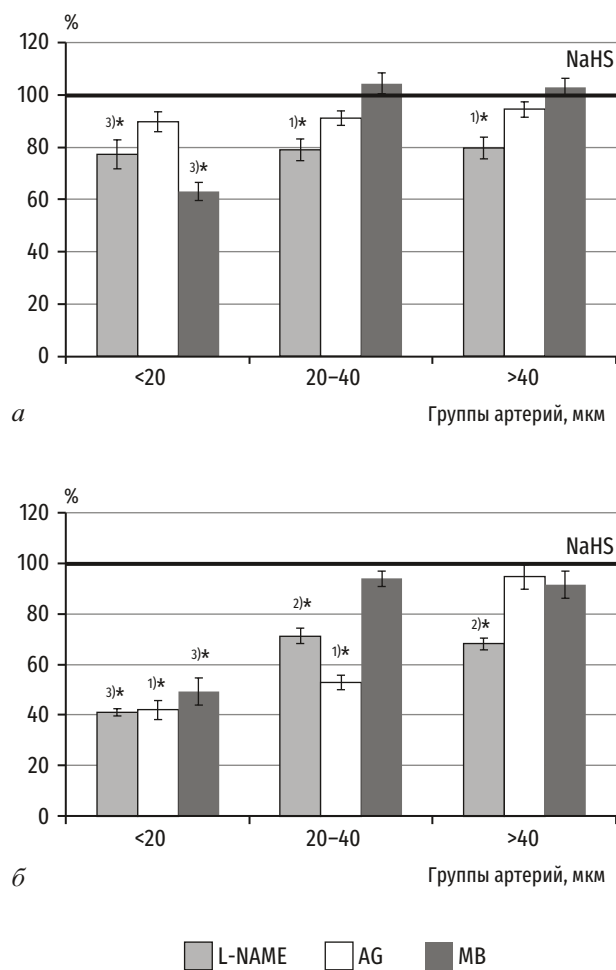


Рис. 3. Степень дилататорной реакции при воздействии раствора NaHS на фоне применения блокаторов у 4-месячных (а) и 18-месячных (б) крыс.

Горизонтальная линия на уровне значения 100% — степень дилатации артерий при воздействии раствора NaHS без применения блокатора, принятая за контрольное значение, равное 100%. Сравнение произведено относительно значений при воздействии раствора NaHS без блокатора.

По оси ординат — степень дилатации, % расширения относительно диаметра до воздействия NaHS. Различия значимы при 1)* $p < 0,05$; 2)* $p < 0,01$; 3)* $p < 0,001$

всех исследованных диаметров снижалась примерно на 20% (см. рис. 3). Уменьшение числа дилатаций также было обнаружено на артериях всех размеров (см. рис. 2). Эти результаты подтверждают полученные другими исследователями [18] на сосудах брыжейки, аорте и хвостовой артерии данные, указывающие на участие NO в дилатации артерий в ответ на воздействие H_2S .

Отличительной чертой старения является снижение продукции NO вследствие развития дисфункции сосудистого эндотелия [11], что может приводить к нарушению опосредованной H_2S вазодилатации. Однако сведений об изменении вклада NO в H_2S -опосредованную дилатацию мозговых

сосудов в доступной литературе нет. В нашем исследовании у стареющих крыс L-NAME уменьшал степень дилатации сосудов всех размеров при воздействии NaHS (см. рис. 3). Количество дилатаций уменьшалось только в группе артерий диаметром <20 мкм. Это уменьшение было сопоставимо с реакцией у крыс 4 мес (см. рис. 2). Следовательно, нами были обнаружены возрастные изменения NO-опосредованных механизмов реализации дилататорных реакций мозговых артерий при воздействии H_2S . Несмотря на то, что блокатор L-NAME обладает сродством ко всем формам NOS, селективность его к iNOS и nNOS менее значительна [4]. Это позволяет нам сделать вывод о том, что в основе изменения дилататорной реакции при старении лежит снижение функциональной активности eNOS. При дефиците и снижении биодоступности субстрата для выработки NO и развития окислительного стресса, наблюдаемых при старении [14], eNOS генерирует меньше NO. При этом компенсация синтеза NO может происходить за счет активации в сосудистой стенке и макрофагах индуцибельной формы NOS [14].

Ранее на модели миокардита D. Wu и соавт. [17] было показано, что H_2S может стимулировать активность iNOS в миокарде крыс. Применение в нашем эксперименте блокатора iNOS амингуанидина [4] у молодых крыс статистически значимо не изменяло H_2S -опосредованную дилататорную реакцию пиальных артерий (см. рис. 2, 3). У стареющих животных AG уменьшал число расширившихся крупных артерий и степень опосредованной H_2S дилатации артерий мелких и средних размеров (см. рис. 2, 3).

Полученные результаты указывают на то, что в стареющем организме механизмы реализации дилататорных ответов мозговых сосудов на воздействии H_2S связаны, в том числе, и с активностью индуцибельной формы NOS. H_2S может стимулировать $IL-1\beta$ -индуцированную продукцию NO, синтезируемого с участием iNOS [17]. Кроме того, в мозговых сосудах дилататорное действие H_2S во многом связывают с активацией калиевых каналов [9]. eNOS и nNOS обычно генерируют NO в наномолярных концентрациях. Синтезированный в таких количествах NO окисляется медленно. В то же время, кинетические параметры iNOS позволяют генерировать более высокое количество NO [11]. Последний, в больших количествах синтезируемый iNOS в стареющем организме, взаимодействует с активными формами кислорода и окисляется с образованием активных соедине-

ний азота [14], продукция которых может усиливать функционирование K^+ -каналов, в частности Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов [3].

В условиях, сопровождающих процессы старения (окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, снижение уровня доступного NO), может изменяться функционирование всего сигнального пути NO—sGC—cGMP. Цитоплазматическим рецептором NO, который играет важную роль в вазорелаксации, является sGC [10]. Дефицит NO и окисление делают sGC нечувствительной к NO [1]. Но, как указывалось выше, инициируя вазодилатацию, H_2S может взаимодействовать не только непосредственно с NO и его синтазами, но и влиять на sGC, что было показано на кольцах аорты [13, 16]. Проведенное исследование показало, что применение MB (используемого в качестве блокатора sGC) у молодых крыс изменяет дилаторную реакцию пиальных сосудов в ответ на воздействие H_2S только на уровне мелких артерий, снижая как число, так и степень дилатаций (см. рис. 2, 3). Это указывает на региональные особенности механизмов реализации опосредованной H_2S вазодилатации. У стареющих крыс применение нами MB в большей степени, чем у молодых животных, уменьшало дилаторную реакцию мелких артерий (см. рис. 2, 3). Кроме того, MB уменьшал также и число дилатаций средних и крупных артерий (см. рис. 2). Эти данные могут указывать на возрастание при старении роли sGC в реализации дилаторных реакций при воздействии H_2S на уровне пиальных артерий всех размеров.

Известно, что в условиях окислительного стресса H_2S может изменять активность sGC, восстанавливая её гемовую часть [13], тем самым повышая чувствительность к NO и обеспечивая увеличение синтеза cGMP даже в условиях снижения содержания/биодоступности NO. Но следует также отметить, что MB не является селективным ингибитором sGC. Он действует не только на саму sGC, но и блокирует путь NOS/NO, причем его действие распространяется на все три изоформы NOS [8]. Следовательно, можно утверждать, что с возрастом в мозговых сосудах возрастает и роль H_2S как усилителя NO-зависимой активации sGC. Косвенным доказательством этому может служить обнаруженное нами более значительное уменьшение степени дилатации, опосредованной H_2S , на пиальных сосудах всех исследованных диаметров на фоне применения L-NAME у 18-месячных крыс по сравнению с молодыми животными.

Заключение

Нарушение гомеостаза и NO, и H_2S приводит к развитию цереброваскулярных заболеваний. В настоящее время становится все более очевидным, что между этими газотрансмиттерами существуют взаимодействия, которые оказывают влияние на сосудистый тонус. Представленное нами исследование показало наличие возрастных изменений механизмов H_2S -опосредованной активации сигнального пути NO—sGC в мозговых артериях крыс. Старение сопровождается повышением вклада NO, синтезируемого с участием индуцибельной формы синтазы NO, в дилатацию пиальных артерий при воздействии H_2S . Также с возрастом повышается роль H_2S как усилителя NO-зависимой активации sGC. Обнаруженные изменения свидетельствуют о потенциальной терапевтической роли H_2S и раскрывают возможность его использования в качестве активатора сигнального пути NO—sGC в стареющем организме. Ограничением нашего исследования, несомненно, является то, что результаты были получены на лабораторных крысах. Но регуляция сосудистой системы у человека и грызунов в целом схожа [5], и это позволяет экстраполировать полученные нами данные на организм человека. Повышение уровня H_2S с использованием различных диет или доноров может быть успешной терапевтической стратегией в лечении цереброваскулярных заболеваний, сопровождающих процессы старения.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Кожевникова М.В. Растворимая гуанилатциклаза: восстановление активности сигнального пути NO—pGC—cGMP: новая возможность в терапии сердечной недостаточности // Кардиология. 2023. Т. 63, № 5. С. 68–76. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.5.n2422>
2. Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В. Значение сигнального пути «оксид азота—растворимая гуанилатциклаза—циклический гуанозинмонофосфат» в патогенезе сердечной недостаточности и поиске новых терапевтических мишеней // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2021. Т. 20, № 6. С. 3035. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3035>
3. Behringer E.J. Impact of aging on vascular ion channels: Perspectives and knowledge gaps across major organ systems // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2023. Vol. 325, № 5. P. H1012–H1038. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00288.2023>
4. Gage M.C., Thippeswamy T. Inhibitors of Src family kinases, inducible nitric oxide synthase, and NADPH oxidase as potential CNS drug targets for neurological diseases // CNS Drugs. 2021. Vol. 35, № 1. P. 1–20. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00787-5>
5. Gheibi S., Jeddi S., Kashfi K., Ghasemi A. Regulation of vascular tone homeostasis by NO and H_2S : Implications in hypertension // Biochem. Pharmacol. 2018. Vol. 149. P. 42–59. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.01.017>
6. Gorshkova O.P. The contribution of BK channels to ischemic/reperfusion changes in cerebral blood flow // J. evol. Biochem. Phys. 2024. Vol. 60, № 1. P. 125–134. <https://doi.org/10.1134/S0022093024070093>

7. Kolluru G.K., Yuan S., Shen X., Kevil C.G. Chapter Fifteen — H₂S regulation of nitric oxide metabolism // *Methods Enzymol.* 2015. Vol. 554. P. 271–297. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2014.11.040>
8. Lee S.W., Han H.C. Methylene blue application to lessen pain: its analgesic effect and mechanism // *Front Neurosci.* 2021. Vol. 17, № 15. P. 663650. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.663650>
9. Liu X.Y., Qian L.L., Wang R.X. Hydrogen sulfide-induced vasodilation: The involvement of vascular potassium channels // *Front. Pharmacol.* 2020. Vol. 13. P. 911704. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.911704>
10. Ma L., Wang K., Shang J. et al. Anti-peroxynitrite treatment ameliorated vasorelaxation of resistance arteries in aging rats: Involvement with NO-sGC-cGKs pathway // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, № 8. P. 104788. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0104788>
11. Mazuryk O., Gurgul I., Oszejca M. et al. G Nitric oxide signaling and sensing in age-related diseases // *Antioxidants (Basel).* 2024. Vol. 3, № 10. P. 1213. <https://doi.org/10.3390/antiox13101213>
12. Mendiola P.J., Naik J.S., Gonzalez Bosc L.V. et al. Hydrogen sulfide actions in the vasculature // *Compr. Physiol.* 2021. Vol. 11, № 4. P. 2467–2488. <https://doi.org/10.1002/cphy.c200036>
13. Munteanu C., Popescu C., Vlădulescu-Trandafir A.I., Onose G. Signaling paradigms of H₂S-induced vasodilation: A comprehensive review // *Antioxidants (Basel).* 2024. Vol. 13, № 10. P. 1158. <https://doi.org/10.3390/antiox13101158>
14. Pourbagher-Shahri A.M., Farkhondeh T., Talebi M. et al. An overview of NO signaling pathways in aging // *Molecules.* 2021. Vol. 26, № 15. P. 4533. <https://doi.org/10.3390/molecules26154533>
15. Tian D., Meng J., Li L. et al. Hydrogen sulfide ameliorates senescence in vascular endothelial cells through ameliorating inflammation and activating PPAR δ /SGLT2/STAT3 signaling pathway // *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai).* 2023. Vol. 55, № 9. P. 1358–1369. <https://doi.org/10.3724/abbs.2023156>
16. Wilkie S.E., Borland G., Carter R.N. et al. Hydrogen sulfide in ageing, longevity and disease // *Biochem. J.* 2021. Vol. 478, № 19. P. 3485–3504. <https://doi.org/10.1042/bcj20210517>
17. Wu D., Hu Q., Zhu D. An update on hydrogen sulfide and nitric oxide interactions in the cardiovascular system // *Oxid. med. Cell Longev.* 2018. Vol. 1. P. 1–16. <https://doi.org/10.1155/2018/4579140>
18. Zhao W., Zhang J., Lu Y., Wang R. The vasorelaxant effect of H₂S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener // *EMBO J.* 2001. Vol. 20, № 21. P. 6008–6016. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.21.6008>

Поступила в редакцию 26.06.2025

После доработки 15.07.2025

Принята к публикации 23.07.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 4. P. 588–594

O.P. Gorshkova

H₂S AS AN ACTIVATOR OF THE NO–sGC SIGNALING PATHWAY IN DILATION OF CEREBRAL VESSELS: CHANGES IN AGING

I.P. Pavlov Institute of Physiology of RAS, 6 nab. Makarova, St. Petersburg 199034,
e-mail: o_gorshkova@inbox.ru

The study included a comparative study of the contribution of nitric oxide (NO) and soluble guanylate cyclase (sGC) to hydrogen sulfide-mediated (H₂S) dilation of the pial arteries in Sprague–Dawley rats aged 4 and 18 months. *In vivo* micrography was used to study dilatory responses of arteries ranging in size from 8 to 86 microns to the effect of H₂S donor (sodium hydrosulfide solution, NaHS, 3·10^{–5} M) and their changes after the use of blockers. A non-specific NO-synthase blocker (L-NAME, 10^{–4} M), an inducible NO-synthase blocker (aminoguanidine, 10^{–4} M) and sGC blocker (methylene blue, 10^{–4} M) were used in the experiment. The results showed the presence of age-related changes at the level of all links of the NO–sGC signaling cascade. Aging is accompanied by a change in the NO-mediated mechanisms of the pial arteries dilatation reactions to exposure to NaHS solution. The contribution of NO synthesized with the participation of an inducible form of nitric oxide synthase, to dilation increases. The contribution of the sGC also increases with age. In young rats (4-month-old), this mechanism is expressed only in arteries with a diameter of <20 μ m, whereas in 18-month-old animals, the contribution of sGC to H₂S-induced dilation is found in arteries of all sizes studied. The results obtained reveal the possibility of using H₂S as an activator of the NO–sGC signaling pathway in the treatment of cerebrovascular diseases accompanying the aging process.

Key words: H₂S-induced vasodilation, NO, soluble guanylate cyclase, aging, pial arterial vessels

Д.К. Матвеева, Д.Н. Каширина, А.Ю. Ратушный

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС СЕНЕСЦЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ОПОСРЕДУЕТ СНИЖЕНИЕ СЕКРЕЦИИ SDF-1 И HGF ЭНДОТЕЛИЕМ*

Институт медико-биологических проблем РАН, 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76А, e-mail: ratushkin@mail.ru

Старение мезенхимальных стромальных клеток (МСК) сопровождается изменением их внеклеточного матрикса (ВКМ), что может нарушать клеточные взаимодействия в периваскулярной нише. В данной работе исследовано влияние ВКМ сенесцентных МСК, полученного в модели стресс-индуцированного старения, на паракринную активность эндотелиальных клеток (ЭК) *in vitro*. Сенесцентные МСК демонстрируют снижение продукции структурных и адгезионных белков ВКМ (включая коллаген I типа, фибулины, перлекан и другие) и накопление молекул, ассоциированных со старением (PAI-1, GDF-15). При культивировании ЭК на децеллюляризованном ВКМ сенесцентных МСК наблюдали статистически значимое снижение секреции ангиогенных и хемоаттрактантных факторов (SDF-1, HGF) по сравнению с молодым ВКМ. Полученные данные указывают на возможную роль матриксзависимых механизмов в формировании возрастных сосудистых патологий и могут служить основой для разработки антисенесцентных терапевтических подходов.

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, клеточное старение, внеклеточный матрикс, эндотелий

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) представляют собой популяцию малокоммитированных клеток взрослого организма и характеризуются уникальной тропностью к поврежденным тканям [30]. МСК демонстрируют надежные репаративные свойства благодаря их способности ограничивать апоптоз и усиливать ангиогенез, а также противовоспалительной и иммунорегуляторной активности [27]. Исследователи связывают положительные эффекты, оказываемые МСК, с их способностью секретировать целый ряд биологически активных факторов, в том числе цитокины и компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ) [15]. Биологической ролью ВКМ во многом определяется интеграция клеток в ткани, тканей в органы и органов в целом организме. Молекулярная композиция ВКМ влияет на миграцию, пролиферацию, дифференцировку, что определяет его как ключе-

вой неклеточный компонент ниши, регулирующий судьбу клеток [8, 23].

Периэндотелиальная область кровеносных сосудов является одним из наиболее вероятных локальных клеточных депо МСК [24]. Взаимодействие эндотелиальных клеток (ЭК), стромальных клеток и структурообразующего ВКМ играет важную роль в поддержании гомеостаза и ремоделировании сосудистой стенки. Их взаиморегуляция может происходить как за счет прямых контактов, так и паракринно, и через сигналы клетка—ВКМ [12].

Однако по мере старения организма четкая координация молекулярных сигналов в микроокружении ухудшается, в клетках накапливаются генетические и эпигенетические изменения [35]. Клеточное старение сопровождается необратимым арестом клеточного цикла и приобретением ассоциированного со старением секреторного фенотипа (SASP), компоненты которого могут воздействовать на соседние клетки, индуцируя в них сенесцентное состояние [16]. Старение ниши также приводит к абберантному поведению клеток и ограниченному восстановлению тканей [6]. Например, возрастная дисфункция ВКМ часто связана с возрастными отклонениями и патологиями, такими как фиброз, опорно-двигательные и сердечно-сосудистые заболевания [36]. Поэтому изучение влияния сенесцентного микроокружения на функциональную активность ЭК *in vitro* является крайне актуальным для определения механизмов формирования возрастных сосудистых патологий.

Цель работы заключается в характеристике ВКМ, продуцируемого сенесцентными МСК, и оценке его влияния на паракринный профиль ЭК.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на первичных культурах МСК и ЭК человека на 2–5 пассажах.

* Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 24-75-10098, <https://rscf.ru/project/24-75-10098/>).

Первичные культуры МСК и ЭК были выделены из пупочного канатика и предоставлены банком пуповинной крови «Криоцентр» в рамках Договора о научно-техническом сотрудничестве. Предоставленные клетки имели характерные для МСК и ЭК признаки, включая морфологическое строение и иммунофенотип.

Клетки культивировали в среде DMEM-F12 («Саргисом», США), содержащей 10% телячьей эмбриональной сыворотки («HyClone», Бразилия), 50 Ед/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина («ПанЭко», Россия), в стандартных условиях (5% CO₂, 37 °С, 100% влажность) в CO₂-инкубаторе («Binder», Германия). Для получения сенесцентных МСК применяли подход стресс-индуцированного старения с помощью митомицина С (МмС). Условия обработки клеток с помощью МмС были выбраны с учётом данных литературы [37] и наших предыдущих работ [20, 31]: клетки (90–100% конfluence) инкубировали в течение 18 ч в полной ростовой среде, содержащей МмС в концентрации 1,5 мкг/мл. После этого культуру дважды промывали PBS и продолжали культивировать 10 дней в полной ростовой среде без пересевов для полноценной реализации программы клеточного старения (сенесцентные МСК). Параллельно в аналогичных условиях культивировали МСК, не подвергшиеся воздействию МмС, в качестве контрольной группы (молодые МСК). Для оценки экспрессии β-галактозидазы, ассоциированной со старением (SA-β-gal), через 10 дней после воздействия МмС клетки пересевали в новую чашку в стандартной плотности (3000 кл/см²). Через 48 ч клетки фиксировали и окрашивали с помощью набора «Senescence Cells Histochemical Staining Kit» («Sigma», США) согласно инструкции производителя. Препараты анализировали с помощью световой микроскопии («Nikon Eclipse TiU», «Nikon», Япония). Долю сенесцентных МСК определяли по соотношению количества синих SA-β-gal-положительных клеток к общему количеству клеток. Было проанализировано по 10–15 полей зрения (в каждом 30–50 клеток).

Клоногенную активность МСК оценивали, высевая клетки с низкой плотностью в чашки Петри диаметром 35 мм (~100 клеток на чашку). После 2 нед культивирования клетки фиксировали и окрашивали 0,5% раствором кристаллического фиолетового в метаноле в течение 5 мин. Препараты визуализировали с помощью стереомикроскопа «ZEISS» (Германия).

Для определения уровня экспрессии генов выделяли тотальную РНК с помощью лизирующего реагента ExtractRNA («Евроген», Россия). Для удаления примесей геномной ДНК использовали Ambion DNase I (RNase-free) («Thermo Fisher», США), после чего осуществляли реакцию обратной транскрипции с использованием MMLV RT kit («Евроген», Россия) согласно инструкциям производителя. Полученную кДНК использовали для количественной ПЦР на приборе «Mx3000P» («Stratagene», США) с применением коммерческого реагента qPCRmix-HS SYBR («Евроген», Россия) и коммерческих праймеров («Qiagen», США). Уровень относительной экспрессии оценивали с использованием метода 2^{-ΔΔCt}.

Для получения препаратов децеллюляризованного ВКМ (дцВКМ) монослой МСК трижды промывали PBS от остатков питательной среды и обрабатывали 0,5% Triton-X100+20 mM NH₄OH в PBS при 37 °С в течение 5 мин. После инкубации удаляли клеточный дебрис с помощью PBS. Для исключения ДНК-контаминаций препараты обрабатывали ДНКазой I типа («SciStore», Россия) в течение 30 мин при 37 °С в концентрации 50 U/мл.

Экстракцию белков из препаратов дцВКМ проводили с помощью 2 М мочевины («Helicon», Россия) в 150 mM растворе NaCl («NeoFroxx», Германия) при 4 °С в течение 48 ч с добавлением ингибиторов протеаз, в том числе металлопротеиназ («Thermo Scientific», США). Концентрацию экстрагированных белков измеряли с использованием анализа на бидинхониновую кислоту с бычьим сывороточным альбумином в качестве стандарта («Pierce BCA Protein Assay Kit», «Thermo Scientific», США). Для анализа состава белковых экстрактов применяли метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией [хроматограф «Dionex Ultimate 3000», совмещенный с масс-спектрометром «TimsTOF Pro» («Bruker Daltonics», Германия)]. Предварительно белковые смеси восстанавливали 0,1 М DTT, алкилировали 0,05 М йодоацетатом и белки расщепляли смесью трипсина с lysC («Thermo Scientific», США) в соотношения 1:100 по массовым долям к белку. Идентификация белков была проведена по базе данных SwissProt. Полученные данные LC-MS/MS были полуколичественно проанализированы с помощью PEAKS Studio 8.5 («Bioinformatics Solutions, Inc.», США).

Для оценки влияния ВКМ на активность клеток на полученные препараты молодого и сенес-

центного дцВКМ были посеяны ЭК плотностью 10 тыс/см², в качестве контроля использовали покрытие 0,8% желатина («Sigma», США). После 48 ч культивирования анализировали распределение ЭК на различных подложках и проводили сбор кондиционированной среды. После аспирации кондиционированной среды из культуральной посуды проводили центрифугирование при 3200 об/мин при +4 °С в течение 10 мин. Далее отбирали супернатант, замораживали и хранили при –20 °С. Профиль цитокинов исследовали в кондиционированной среде с помощью мультиплексного анализа по технологии xMAP и системы MAGPIX («Luminex Corporation», США) по инструкции производителя (набор «Human Cytokine/Chemokine/Growth Factor Panel A 48 Plex»; «Merck», США). Анализ образцов проводили на приборе «MAGPIX» («Luminex», США). Концентрации вычисляли автоматически в программном обеспечении xPONENT 4.2 («Luminex», США). Статистический анализ полученных результатов проводили в программе GraphPad Prism («GraphPad Software Inc.», США). Статистическую значимость различий определяли, используя непараметрические критерии Манна–Уитни и t-критерия Вилкоксона или ANOVA и теста Тьюки для поправки на множественные сравнения при выбранном уровне значимости $p \leq 0,05$. Данные представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Результаты и обсуждение

Подтверждение сенесцентного состояния мезенхимальных стромальных клеток после воздействия митомицина С

После воздействия МмС выявляли в МСК признаки, ассоциированные с клеточным старением [11], такие как экспрессия SA- β -gal, транскрипция ингибиторов циклинзависимых киназ p16 и p21, а также клоногенный потенциал (рис. 1). Кроме того, мы проанализировали автофлюоресценцию, гипертрофию и гранулярность цитоплазмы при помощи проточной цитометрии и получили ожидаемые результаты по увеличению этих параметров (данные не показаны). В группе с добавлением МмС (сенесцентные МСК) почти 100% клеток проявляли активность SA- β -gal, в то время как в контрольной группе (молодые МСК) окрашенных клеток почти не выявлено (см. рис. 1, а, б). Установлено увеличение экспрессии генов, ассоциированных со старением, в МСК после воздействия

стресс-индуцирующего фактора (см. рис. 1, в). Показано, что после активации p16 или p53/p21 клетки переходят в состояние полного старения, подавляя экспрессию ламина В1 и запуская обширный ремоделинг хроматина, лежащий в основе выработки SASP, включая провоспалительные цитокины, различные факторы роста и протеазы, которые в совокупности изменяют структуру и функции тканей [41]. Важнейшим признаком сенесценции по определению является остановка пролиферации. Чтобы удостовериться в отсутствии делений, клетки высевали с низкой плотностью, а затем анализировали наличие колоний. Показано, что обработанные клетки не образуют колоний, а следовательно, не имеют выраженного пролиферативного потенциала (см. рис. 1, з). В совокупности эти данные указывают на индукцию сенесцентного фенотипа МСК при воздействии МмС в условиях эксперимента.

Анализ внеклеточного матрикса, продуцируемого молодыми и сенесцентными мезенхимальными стромальными клетками

Изучение экспрессии генов, кодирующих структурные белки и регуляторные протеазы ВКМ, выявило снижение транскрипционной активности фибриллярного коллагена COL1A1 и увеличение регуляторных ферментов, таких как интерстициальная коллагеназа MMP1 и урокиназа PLAU, у сенесцентных МСК в модели стресс-индуцированного старения. Экспрессия фибронектина (FN1) не изменялась в обеих экспериментальных группах (рис. 2, а).

Далее с помощью децеллюляризации были получены препараты дцВКМ от монослоев сенесцентных и молодых МСК (см. рис. 2, б). Стоит отметить, что во всех дцВКМ сохранялась фибриллярная структура, однако дцВКМ сенесцентных клеток представлял собой более разреженные островки в отличие от плотной сети дцВКМ интактных МСК.

Для оценки белкового состава, продуцируемого ВКМ, были получены экстракты растворимой в мочеvine фракции ВКМ и проведен масс-спектрометрический анализ. Выявленные молекулы, ассоциированные в ВКМ, разделили на две группы: белки, относительное содержание которых снижалось (табл. 1) и увеличивалось (табл. 2) в сенесцентном ВКМ.

Молекулы в каждой группе оценивали с точки зрения их принадлежности к биологическим процессам по базе данных GO (<http://geneontology>).

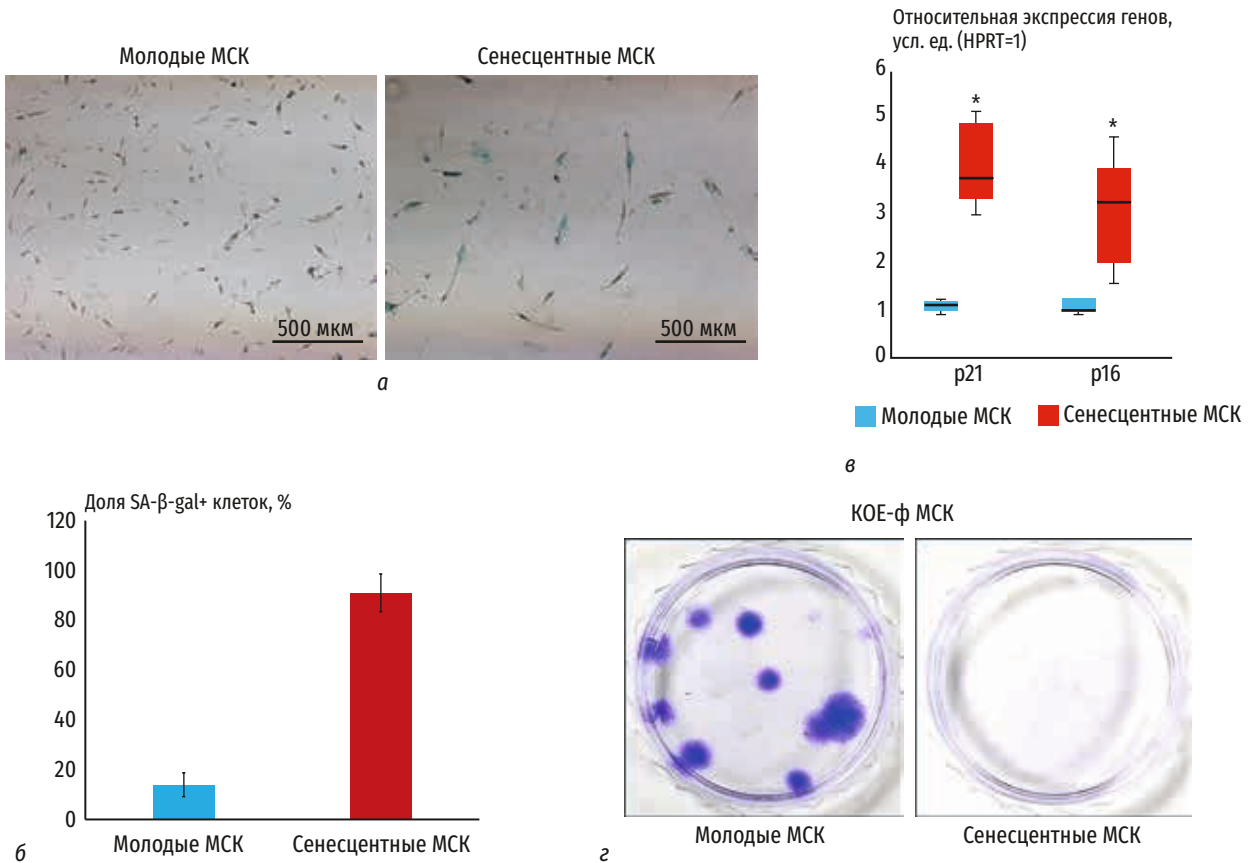


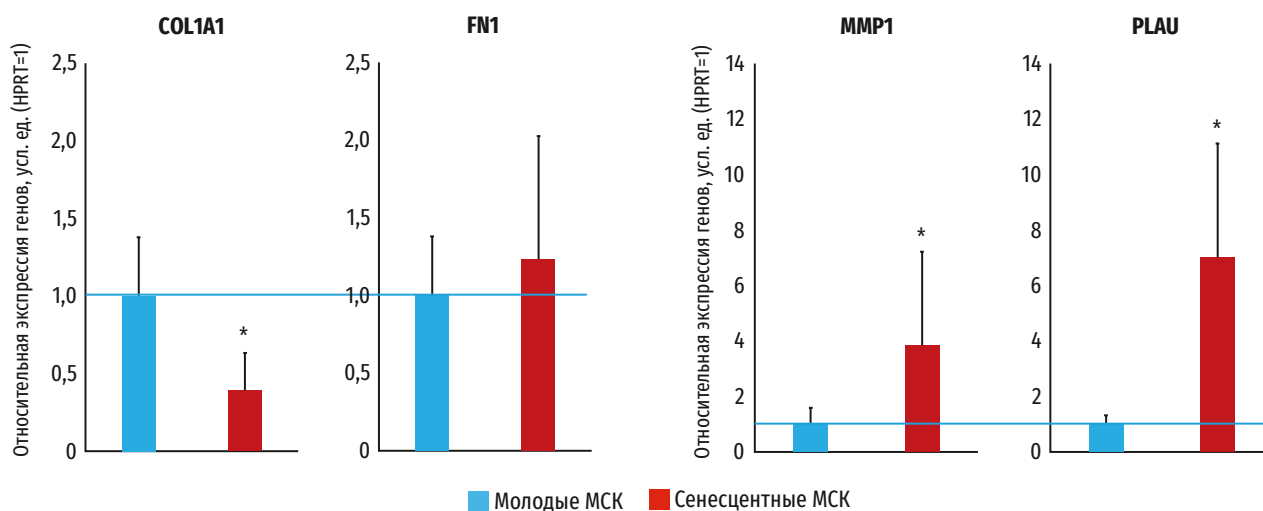
Рис. 1. Маркеры клеточного старения мезенхимальных стромальных клеток (МСК) после воздействия митомциина С (МмС): а — выявление SA-β-gal в интактных (молодые) и обработанных МмС (сенесцентные) МСК; широкопольная световая микроскопия, ув. 4, представлены данные репрезентативного эксперимента; б — доля SA-β-gal-положительно окрашенных клеток в группах молодых и сенесцентных МСК, данные представлены как $M \pm SD$, $n=3$; в — относительная экспрессия генов ингибиторов циклинзависимых киназ (p16 и p21) в сенесцентных МСК по сравнению с молодыми МСК (экспрессия в МмС-МСК принята за 1), данные представлены как $M \pm SD$, $n=3$, * $p \leq 0,05$; г — анализ клоногенной активности, выявление КОЕ-ф, данные репрезентативного эксперимента

org/). Отмечено, что бóльшая часть белков, количество которых снижалось в сенесцентном ВКМ, ответственны за организацию ВКМ (коллаген I типа, фибулины, матрилин-2, сульфатаза и лизилоксидаза) и морфогенез органов (коллаген I типа, фибулин-4, матричный белок Gla, HTRA1, тенасцин, версикан, трансглутаминаза).

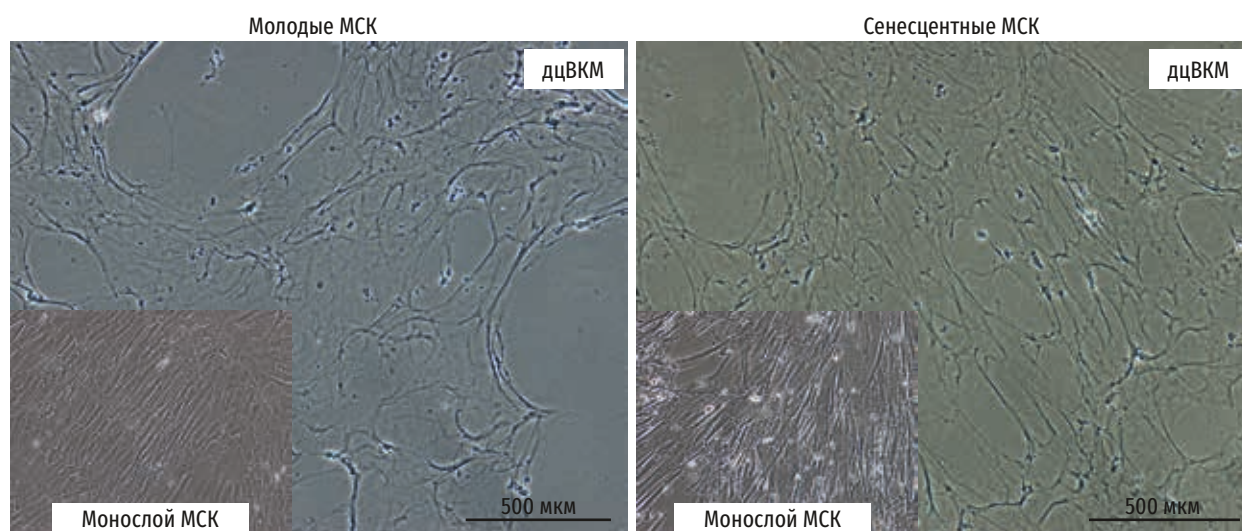
Данные литературы указывают на то, что изменения ВКМ сенесцентных клеток связаны с их катаболическим фенотипом, — усиление экспрессии протеолитических ферментов (матриксных металлопротеиназ, адамализинов, урокиназ и катепсинов) и снижение продукции структурных компонентов ВКМ (коллагена, гликопротеинов и протеогликанов) [22, 42]. Нами было установлено снижение экспрессии COL1A1 и увеличение экспрессии гена интерстициальной металлопротеиназы (MMP1) с субстратной специфичностью к коллагену I типа. MMP1 является одним из компонентов

SASP и считается одним из значимых биомаркеров старения [38]. Накопление в тканях сенесцентных клеток с неэффективной продукцией структурных компонентов ВКМ или его избыточной деградацией может приводить к патологиям соединительной ткани [34]. Кроме того, выявленные нами изменения в белковом составе ВКМ сенесцентных МСК могут быть причиной возрастного снижения эластичности тканей и прорежения базальной мембраны, в том числе сосудов [7]. Так, нами установлено снижение основного фибриллярного коллагена, ассоциированных с эластиновыми волокнами гликопротеинов (фибулины 4 и 5), сшивающего их мономеры фермента LOXL1 [9], а также ряда структурных белков базальных мембран (нидоген, перлекан, фибулин-4) в составе ВКМ сенесцентных клеток.

Анализ белков, количество которых статистически значимо увеличивалось в сенесцентном



а



б

Рис. 2. Характеристика экспрессии структурных и регуляторных белков внеклеточного матрикса (ВКМ) и получение децеллюляризованных препаратов ВКМ интактных (молодые мезенхимальные стромальные клетки, МСК) или после воздействия митомицина С, МмС (сенесцентные МСК) клеток: а — относительная экспрессия генов в МСК МмС+ по сравнению с МмС-, кодирующих белки ВКМ: коллаген I типа (COL1A1), фибронектин (FN1), металлопротеиназы (MMP1), урокиназный активатор плазминогена (PLAU), данные представлены как $M \pm SD$ и нормированы на экспрессию *HPRT1*, *RPLP0*, * $\rho \leq 0,05$, $n=3$; б — морфологическая структура децеллюляризованного ВКМ (дцВКМ), получаемая при децеллюляризации монослоев МСК, фазово-контрастная микроскопия, ув. 10, представлены данные репрезентативного эксперимента

ВКМ, определил их вовлеченность в регуляцию адгезии субстрат—клетка (коллаген VI и VIII типа, ингибитор активатора плазминогена-1, фибриноген, греmlin-1), ангиогенеза (коллаген VIII типа, греmlin-1, ESM1, ингибитор активатора плазминогена-1), фибринолиза (фибриноген, тканевой активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена-1) и хемотаксиса моноцитов (ингибитор активатора плазминогена-1, греmlin-1). Выявлены молекулы, которые рассматривают как маркеры сенесцентности, среди них ингибитор ак-

тиватора плазминогена-1 (PAI-1) и фактор роста/ дифференцировки GDF-15. Известно, что PAI-1 является компонентом SASP [40]. При этом PAI-1 самостоятельно может вызывать клеточное старение [46]. На основании этих результатов можно предположить, что PAI-1, депонированный в ВКМ сенесцентных клеток, может служить медиатором старения клеток в окружении. Ко всему прочему, имеются доказательства, что PAI-1 является основным промотором сосудистых патологий, включая артериальный тромбоз и периваскулярный фи-

Таблица 1

**Белки, относительное содержание которых снижалось или не детектировалось в сенесцентном
внеклеточном матриксе (ВКМ), n=6**

Символ белка	Название белка	Молодой ВКМ	Сенесцентный ВКМ	Кратность изменения (p≤0,05)
CO1A1_Human	Альфа-1 (I) цепь коллагена	1 027 196±339 604	433 342±104 142	2,37
CO1A2_Human	Альфа-2 (I) цепь коллагена	373 493±138 483	158 129±46 499	2,36
FBLN1_Human	Фибулин-1	393 474±207 010	72 782±69 337	5,4
FBLN2_Human	Фибулин-2	38 330±23 366	12 076±5545	3,2
FBLN4_Human	EGF-содержащий фибулино-подобный белок ВКМ 2	21 841±8 661	5205±5086	4,2
MXRA5_Human	Белок, связанный с ремоделированием матрикса 5	48 538±37 051	4348±2379	11,2
TENA_Human	Тенасцин	75 620±18 199	32 329±12 547	2,33
NID2_Human	Нидоген-2	99 951±85 544	26 089±36 750	3,8
CSPG2_Human	Версикан	34 574±21 635	11 239±8367	3
PGBM_Human	Перлекан	1 225 233±610 485	515 587±249 886	2,38
MGP_Human	Матричный белок Gla	1731±790	371±159	4,7
HTRA1_Human	Сериновая протеаза HTRA1	14 349±24 018	726±961	19,8
LOXL1_Human	Гомолог лизилоксидазы 1	9325±6022	1836±1408	5
SULF1_Human	Внеклеточная сульфатаза Sulf-1	6803±5186	1853±1307	3,7
TGM2_Human	Белок-глутамин гамма-глутамилтрансфераза 2	64 321±30 461	24 030±15 859	2,7
FBLN5_Human	Фибулин-5	2765±1887	–	–
MATN2_Human	Матрилин-2	3365±2222	–	–
PCOC1_Human	Усилитель проколлаген С-эндопептидазы 1	29 979±20 394	–	–

Таблица 2

**Белки, относительное содержание которых увеличивалось или детектировалось
только в сенесцентном внеклеточном матриксе (ВКМ), n=6**

Символ белка	Название белка	Молодой ВКМ	Сенесцентный ВКМ	Кратность изменения (p≤0,05)
PAI1_Human	Ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1)	2832±3123	15 743±11 265	5,5
CO8A1_Human	Альфа-1 (VIII) цепь коллагена	1274±845,6	6874±6890	5,4
TPA_Human	Активатор плазминогена тканевого типа	219,3±82,89	1880±2322	8,6
FIBA_Human	Альфа-цепь фибриногена	3657±3477	9339±9289	2,5
CO6A2_Human	Альфа-2 (VI) цепь коллагена	2537±3200	7424±9356	2,9
GDF15_Human	Фактор роста/дифференциации 15 (GDF-15)	–	912±753	–
ECM1_Human	Белок внеклеточного матрикса 1 (ECM1)	–	506±427	–
GREM1_Human	Гремлин-1	–	720±501	–

браз [44]. Возможно, подавление экспрессии или функции PAI-1 могло бы быть одним из подходов к лечению и профилактике возраст-ассоциированных болезней. Активация продукции GDF-15 является у клеток в ответ на окислительный стресс или провоспалительные сигнальные молекулы [26].

GDF-15 в настоящее время рассматривают как биомаркер ряда заболеваний и как молекулу, ассоциированную со старением [29]. В исследовании группы авторов, создавших «Атлас SASP», было продемонстрировано, что экспрессия GDF-15 повышается при всех типах клеточного старения [2].

Некоторые авторы напрямую называют GDF-15 ключевым компонентом секреторного фенотипа SASP [43].

В сенесцентном ВКМ также усиливается накопление белков фибринолитической системы, физиологическая функция которой предназначена для устранения фибринового сгустка, превращая пламиноген в плазмин. Однако установлена вовлеченность данных белков в рекрутирование воспалительных клеток или МСК и регуляцию протеолитической активности в процессе заживления ран [10].

Интересно, что в ВКМ сенесцентных клеток увеличивается содержание коллагена VIII типа. Данный коллаген является компонентом эндотелия кровеносных сосудов. Однако показано, что под действием протеазной активности из коллагена VIII типа образуется матрикин — вастатин. Последний экспрессируется клетками гладкой мускулатуры сосудов в ответ на повреждение сосудов и связан с ангиогенными и проопухолевыми процессами [17]. С учетом усиления протеазной активности у сенесцентных клеток, можно предположить, что его избыточное накопление в сенесцентном ВКМ может иметь патологические последствия.

Выявление эффектов внеклеточного матрикса, оказываемых на эндотелиальные клетки

Идентификация ВКМ-зависимых сигнальных механизмов, запускаемых в клетках под действием сенесцентного микроокружения, является актуальной для понимания механизмов старения периваскулярной ниши. Адгезивное взаимодействие ЭК с ВКМ через интегрины запускает сложные сигнальные каскады, регулирующие выживание, пролиферацию, миграцию и в совокупности стабилизацию кровеносных сосудов [18]. В работах продемонстрирован эффект снижения пролиферации клеток [4], в том числе ЭК [20], при заселении на сенесцентный ВКМ. На следующем этапе нашей работы мы оценивали паракринный профиль как один из важнейших показателей функционального состояния ЭК, культивируемых на молодом и сенесцентном ВКМ, а также на желатине в качестве контрольной группы.

После 48 ч рецеллюляризации ЭК распределялись равномерно как на желатине, так и на образцах дцВКМ МСК. При этом на сенесцентном дцВКМ ЭК также образовывали скопления вдоль «островков» ВКМ (рис. 3, а).

На рис. 3, б представлены графики, отражающие изменения в цитокиновом профиле ЭК. Было установлено, что у ЭК после 48 ч культивирова-

ния на дцВКМ, полученном от молодых МСК, по сравнению с желатином усиливается продукция проангиогенных факторов роста (FGF-2, PDGF, HGF) и хемокинов (SDF-1, G-CSF), несколько снижается продукция провоспалительного цитокина IL-6 и не изменяется — хемокинов IL-8 и GRO- α . При культивировании ЭК на дцВКМ, полученном от сенесцентных МСК, наблюдали схожий эффект на секрецию проангиогенных факторов роста (FGF-2, PDGF), продукцию провоспалительного цитокина IL-6 и менее выраженный эффект на секрецию хемокинов (SDF-1, G-CSF) по сравнению с ЭК, растущими на молодом ВКМ. Для IL-6, IL-8, FGF-2, PDGF и GRO- α различий в продукции у ЭК, культивируемых на молодом и сенесцентном ВКМ, не обнаружено.

Некоторыми исследователями, изучавшими влияние дцВКМ на функциональную активность клеток, продемонстрирована стимуляция пролиферации [4], дифференцировки [14, 21], а также паракринной активности [39] клеток. В работе В. Ма и соавт. показано, что культивирование ЭК на дцВКМ, полученном от МСК, значительно усиливает их способность к ангиогенезу [19]. В совокупности с полученными нами данными, результаты исследований *in vitro* еще раз демонстрируют, что, помимо механической поддержки, ВКМ может служить координатором биохимических сигналов, которые активно модулируют поведение ЭК.

С другой стороны, изменение жесткости ВКМ, накопление в нем регуляторных молекул и депонирование цитокинов — компонентов SASP в сенесцентном ВКМ может приводить к негативным изменениям функций ЭК. Ранее в исследовании на иммортализованных линиях МСК и ЭК нами было установлено усиление продукции воспалительных хемокинов MCP1 и GRO- α и снижение — проангиогенного ростового фактора FGF-2 у ЭК, заселенных на сенесцентный ВКМ МСК [20]. В нашем исследовании на первичных клетках изменений в продукции MCP1, GRO- α , FGF-2 в МСК на сенесцентном, по сравнению с молодым, ВКМ не наблюдали, что может указывать на индивидуальные реакции в зависимости от особенностей линий клеток. Однако представляют интерес данные о том, что на сенесцентном дцВКМ, по сравнению с молодым, у ЭК более чем в 2 раза снижалась продукция SDF-1 и HGF, а также несколько снижалась G-CSF.

SDF-1 является мощным хемоаттрактантом ЭК. Его продукция ответственна за рекрутирование перидитов, стабилизацию сосудов [28] и их

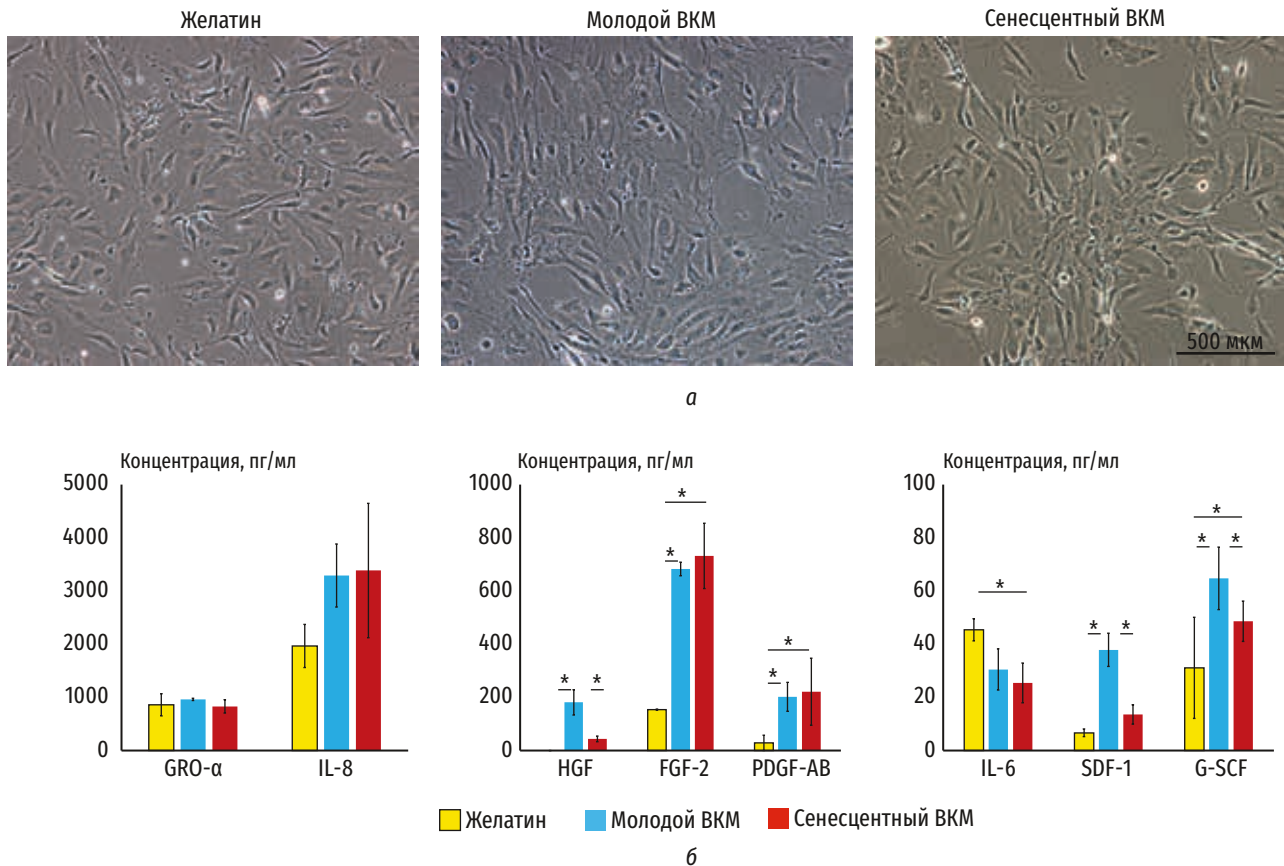


Рис. 3. Паракринный профиль эндотелиальных клеток через 48 ч после рецеллюляризации на децеллюляризованном внеклеточном матриксе (дВКМ) мезенхимальных стромальных клеток (МСК): а — морфологическая структура эндотелиальных клеток, культивируемых на желатине (контрольная группа) или дВКМ, полученных от молодых и сенесцентных МСК, фазово-контрастная микроскопия, репрезентативные микрофотографии, ув. 10; б — мультиплексный анализ содержания цитокинов в кондиционированной среде (n=4), данные представлены как $M \pm SD$, * $p \leq 0,05$

ветвление [32]. В костно-мозговой нише SDF-1 играет важную роль в поддержании покоя, самообновлении и удержании в нише гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток (ГСПК) [1]. Аналогично, продукция G-CSF клетками микрососудов в гемопоэтической нише поддерживает созревание ГСПК [5]. HGF, важный ангиогенный фактор, который может, синергетически взаимодействуя с VEGF, стимулировать пролиферацию и миграцию ЭК [45]. Отмечена и аутокринная HGF-зависимая позитивная регуляция образования тубул в матриксе на культуре HUVEC [3]. При этом ряд исследователей подчеркивают, что HGF, в отличие от других проангиогенных факторов, стимулирует ангиогенез, уменьшая воспаление, фиброз тканей и клеточное старение [13, 25, 33]. Соответственно, снижение продукции данных цитокинов может указывать на дисфункцию ЭК, что может приводить к ухудшению таких процессов, как ангиогенез, заживление ран, регенерация.

Заключение

В работе показано, что стресс-индуцированное старение мезенхимальных стромальных клеток приводит к снижению продукции структурных молекул матрикса, при этом способствует избыточному депонированию просенесцентных ВКМ-ассоциированных маркеров. Такие изменения сопутствуют модуляции секрета эндотелиальных клеток, культивируемых на децеллюляризованном внеклеточном матриксе от сенесцентных мезенхимальных стромальных клеток, в сторону снижения продукции хемокинов и факторов роста. Полученные данные важны для изучения биологии старения ниши клеток и могут стать основой для изучения механизмов развития возрастных патологий.

За предоставление клеток выражаем благодарность докт. мед. наук Ю.А. Романову.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Agarwal P., Isringhausen S., Li H. et al. Mesenchymal niche-specific expression of cxcl12 controls quiescence of treatment-resistant leukemia stem cells // *Cell Stem. Cell.* 2020. Vol. 26. P. 123. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.11.013>
2. Basisty N., Kale A., Jeon O.H. et al. A proteomic atlas of senescence-associated secretomes for aging biomarker development // *PLoS Biol.* 2020. Vol. 18, № 1. P. e3000599. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000599>
3. Boyd N.L., Nunes S.S., Krishnan L. et al. Dissecting the role of human embryonic stem cell-derived mesenchymal cells in human umbilical vein endothelial cell network stabilization in three-dimensional environments // *Tiss. Eng. Part A.* 2013. Vol. 19. P. 211–223. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2011.0408>
4. Choi H.R., Cho K.A., Kang H.T. et al. Restoration of senescent human diploid fibroblasts by modulation of the extracellular matrix // *Aging Cell.* 2011. Vol. 10, № 1. P. 148–157. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00654.x>
5. Ding L., Saunders T.L., Enikolopov G., Morrison S.J. Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells // *Nature.* 2012. Vol. 481. P. 457–462. <https://doi.org/10.1038/nature10783>
6. Drummond-Barbosa D. Stem cells, their niches and the systemic environment: An aging network // *Genetics.* 2008. Vol. 180. P. 1787–1797. <https://doi.org/10.1534/genetics.108.098244>
7. Frantz C., Stewart K.M., Weaver V.M. The extracellular matrix at a glance // *J. Cell Sci.* 2010. Vol. 123. P. 4195–4200. <https://doi.org/10.1242/jcs.023820>
8. Gattazzo F., Urciuolo A., Bonaldo P. Extracellular matrix: A dynamic microenvironment for stem cell niche // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. Vol. 1840. P. 2506–2519. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.01.010>
9. Godwin A.R.F., Singh M., Lockhart-Cairns M.P. et al. The role of fibrillin and microfibril binding proteins in elastin and elastic fibre assembly // *Matrix Biol.* 2019. Vol. 84. P. 17–30. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2019.06.006>
10. Heissig B., Dhahri D., Eiamboonsert S. et al. Role of mesenchymal stem cell-derived fibrinolytic factor in tissue regeneration and cancer progression // *Cell molec. Life Sci.* 2015. Vol. 72. P. 4759–4770. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2035-7>
11. Hernandez-Segura A., Nehme J., Demaria M. Hallmarks of cellular senescence // *Trends Cell Biol.* 2018. Vol. 28. P. 436–453. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.02.001>
12. Holnthoner W., Hohenegger K., Husa A-M. et al. Adipose-derived stem cells induce vascular tube formation of outgrowth endothelial cells in a fibrin matrix: Vascular tube formation by endothelial and adipose-derived stem cells // *J. Tiss. Eng. Regen. Med.* 2015. Vol. 9. P. 127–136. <https://doi.org/10.1002/term.1620>
13. Iekushi K., Taniyama Y., Azuma J. et al. Hepatocyte growth factor attenuates renal fibrosis through TGF- β 1 suppression by apoptosis of myofibroblasts // *J. Hypertension.* 2010. Vol. 28. P. 2454–2461. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833e4149>
14. Jiang J., Chen S., Yu T. et al. Dynamic analysis of gene signatures in the progression of COPD // *ERJ Open Res.* 2023. Vol. 9. P. 00343–02022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00343-2022>
15. Kumar P., Satyam A., Cigognini D. et al. Low oxygen tension and macromolecular crowding accelerate extracellular matrix deposition in human corneal fibroblast culture // *J. Tiss. Eng. Regen. Med.* 2018. Vol. 12. P. 6–18. <https://doi.org/10.1002/term.2283>
16. Kumari R., Jat P. Mechanisms of cellular senescence: Cell cycle arrest and senescence associated secretory phenotype // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 9. P. 645593. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.645593>
17. Li Y., Li J., Woo Y.M. et al. Enhanced expression of vas-tatin inhibits angiogenesis and prolongs survival in murine orthotopic glioblastoma model // *BMC Cancer.* 2017. Vol. 17. P. 126. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3125-8>
18. Libby J.R., Royce H., Walker S.R., Li L. The role of extracellular matrix in angiogenesis: Beyond adhesion and structure // *Biomater. Biosys.* 2024. Vol. 15. P. 100097. <https://doi.org/10.1016/j.bbiosy.2024.100097>
19. Ma B., Wang T., Li J., Wang Q. Extracellular matrix derived from Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells promotes angiogenesis via integrin α V β 3/c-Myc/P300/VEGF // *Stem. Cell Res. Ther.* 2022. Vol. 13. P. 327. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03009-5>
20. Matveeva D.K., Ezdakova M.I., Ratushnyy A. Yu. Modification of the properties of extracellular matrix of senescent mesenchymal stem cells // *Bull. exp. biol. Med.* 2023. Vol. 175. P. 569–575. <https://doi.org/10.1007/s10517-023-05905-z>
21. Matveeva D., Buravkov S., Andreeva E., Buravkova L. Hypoxic extracellular matrix preserves its competence after expansion of human MSCs under physiological hypoxia in vitro // *Biomimetics.* 2023. Vol. 8. P. 476. <https://doi.org/10.3390/biomimetics8060476>
22. Mavrogonatu E., Pratsinis H., Papadopoulou A. et al. Extracellular matrix alterations in senescent cells and their significance in tissue homeostasis // *Matrix Biol.* 2019. Vol. 75–76. P. 27–42. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.10.004>
23. Muncie J.M., Weaver V.M. The physical and biochemical properties of the extracellular matrix regulate cell fate // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2018. Vol. 130. P. 1–37. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2018.02.002>
24. Oh M., Nör J.E. The perivascular niche and self-renewal of stem cells // *Front. Physiol.* 2015. Vol. 6. P. 367. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00367>
25. Okayama K., Azuma J., Dosaka N. et al. Hepatocyte growth factor reduces cardiac fibrosis by inhibiting endothelial-mesenchymal transition // *Hypertension.* 2012. Vol. 59. P. 958–965. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183905>
26. Park H., Kim C-H., Jeong J-H. et al. GDF15 contributes to radiation-induced senescence through the ROS-mediated p16 pathway in human endothelial cells // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7. P. 9634–9644. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7457>
27. Patel D.M., Shah J., Srivastava A.S. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells in regenerative medicine // *Stem Cell Int.* 2013. Vol. 2013. P. 1–15. <https://doi.org/10.1155/2013/496218>
28. Payne L.B., Zhao H., James C.C. et al. The pericyte micro-environment during vascular development // *Microcirculation.* 2019. Vol. 26. P. e12554. <https://doi.org/10.1111/micc.12554>
29. Pence B.D. Growth differentiation factor-15 in immunity and aging // *Front. Aging.* 2022. Vol. 9, № 3. P. 837575. <https://doi.org/10.3389/fragi.2022.837575>
30. Pittenger M.F., Discher D.E., Péault B.M. et al. Mesenchymal stem cell perspective: Cell biology to clinical progress // *Npj. Regen. Med.* 2019. Vol. 4. P. 22. <https://doi.org/10.1038/s41536-019-0083-6>
31. Ratushnyy A., Ezdakova M., Matveeva D. et al. Regulatory effects of senescent mesenchymal stem cells: Endotheliocyte reaction // *Cells.* 2024. Vol. 13, № 16. P. 1345. <https://doi.org/10.3390/cells13161345>
32. Salvucci O., Yao L., Villalba S. et al. Regulation of endothelial cell branching morphogenesis by endogenous chemokine stromal-derived factor-1 // *Blood.* 2002. Vol. 99. P. 2703–2711. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.8.2703>
33. Sanada F., Taniyama Y., Azuma J. et al. Hepatocyte growth factor, but not vascular endothelial growth factor, attenuates angiotensin II-induced endothelial progenitor cell senescence // *Hypertension.* 2009. Vol. 53. P. 77–82. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.120725>
34. Sarbacher C.A., Halper J.T. Connective tissue and age-related diseases // *Subcell. Biochem.* 2019. Vol. 91. P. 281–310. https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2_11
35. Schultz M.B., Sinclair D.A. When stem cells grow old: phenotypes and mechanisms of stem cell aging // *Development.* 2016. Vol. 143. P. 3–14. <https://doi.org/10.1242/dev.130633>
36. Selman M., Pardo A. Fibroageing: An ageing pathological feature driven by dysregulated extracellular matrix-cell mechanobiology // *Ageing Res. Rev.* 2021. Vol. 70. P. 101393. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101393>

37. Shi K., Wang D., Cao X., Ge Y. Endoplasmic reticulum stress signaling is involved in mitomycin C (MMC)-induced apoptosis in human fibroblasts via PERK pathway // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 3. P. e59330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059330>
38. Tanaka T., Biancotto A., Moaddel R. et al. Plasma proteomic signature of age in healthy humans // *Aging Cell*. 2018. Vol. 17. P. e12799. <https://doi.org/10.1111/acer.12799>
39. Ushakov R., Ratushnyy A., Buravkova L. et al. The decellularized cell-derived extracellular matrix enhances the paracrine function of human mesenchymal stromal/stem cells // *IJMS*. 2024. Vol. 25. P. 2419. <https://doi.org/10.3390/ijms25042419>
40. Valentijn F.A., Falke L.L., Nguyen T.Q., Goldschmeding R. Cellular senescence in the aging and diseased kidney // *J. Cell Commun. Signal*. 2018. Vol. 12. P. 69–82. <https://doi.org/10.1007/s12079-017-0434-2>
41. Van Deursen J.M. The role of senescent cells in ageing // *Nature*. 2014. Vol. 509. P. 439–446. <https://doi.org/10.1038/nature13193>
42. Varani J., Dame M.K., Rittie L. et al. Decreased collagen production in chronologically aged skin // *Amer. J. Pathol*. 2006. Vol. 168. P. 1861–1868. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.051302>
43. Wan Y., Fu J. GDF15 as a key disease target and biomarker: Linking chronic lung diseases and ageing // *Molec. Cell Biochem*. 2024. Vol. 479, № 3. P. 453–466. <https://doi.org/10.1007/s11010-023-04743-x>
44. Weisberg A.D., Albornoz F., Griffin J.P. et al. pharmacological inhibition and genetic deficiency of plasminogen activator inhibitor-1 attenuates angiotensin ii/salt-induced aortic remodeling // *ATVB*. 2005. Vol. 25. P. 365–371. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000152356.85791.52>
45. Xin X., Yang S., Ingle G. et al. Hepatocyte growth factor enhances vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis in vitro and in vivo // *Amer. J. Pathol*. 2001. Vol. 158. P. 1111–1120. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64058-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64058-8)
46. Zhang M., Serna-Salas S., Damba T. et al. Hepatic stellate cell senescence in liver fibrosis: Characteristics, mechanisms and perspectives // *Mech. Ageing Dev*. 2021. Vol. 199. P. 111572. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111572>

Поступила в редакцию 11.06.2025

После доработки 11.08.2025

Принята к публикации 18.08.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 4. P. 595–604

D.K. Matveeva, D.N. Kashirina, A.Yu. Ratushnyy

THE EXTRACELLULAR MATRIX OF SENESCENT STROMAL CELLS DECREASED SECRETION OF SDF-1 AND HGF BY ENDOTHELIUM

Institute of Biomedical Problems of RAS, 76A Khoroshevskoye shosse, Moscow 123007,
e-mail: ratushkin@mail.ru

The process of mesenchymal stromal cells (MSCs) senescence is accompanied by alterations in their extracellular matrix (ECM), which has the potential to compromise cellular interactions within the perivascular niche. In this study, the effect of the ECM of senescent MSCs obtained in a «stress-induced model» on the paracrine activity of endothelial cells (ECs) *in vitro* was investigated. Senescent MSCs exhibited reduced production of structural and adhesive ECM proteins (including type I collagens, fibulins, perlecan, et al.) and increased deposition of senescence-associated molecules (PAI-1, GDF-15). When ECs were cultured on decellularized ECM of senescent MSCs, a significant decrease in the secretion of angiogenic and chemoattractant factors (SDF-1, HGF) was observed compared to young ECM. These findings highlight a potential role of ECM-mediated mechanisms in the development of age-related vascular pathologies and may provide a foundation for the design of anti-senescent therapeutic strategies.

Key words: *mesenchymal stromal cells, cellular senescence, extracellular matrix, endothelium*

А.Г. Гунин, Н.Н. Голубцова, Т.Г. Денисова, Е.В. Михеева

РЕЦЕПТОРЫ 1-го ТИПА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ В ФИБРОБЛАСТАХ ДЕРМЫ ЧЕЛОВЕКА В ПРОЦЕССЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СТАРЕНИЯ

Чувашский государственный университет, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, e-mail: histol@mail.ru

Цель исследования — изучение содержания рецепторов 1-го типа TNF в фибробластах дермы человека от 20 нед беременности до 85 лет, а также выяснение их роли в возрастных изменениях числа фибробластов в дерме. Исследование проводили на кусочках кожи из нижней части передней поверхности шеи, полученных при аутопсии (верхний угол стандартного разреза кожи при аутопсии) плодов человека, умерших от различных причин антенатально на сроке 20–40 нед беременности, и людей, умерших от различных причин в возрасте от рождения до 85 лет. Был использован 121 фрагмент кожи. Рецепторы 1-го типа TNF, ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA), маркер фибробластов виментин выявляли в срезах кожи непрямой иммуногистохимическим методом. Результаты показали, что доля фибробластов с положительной окраской на рецепторы 1-го типа TNF в дерме человека увеличивается от 20 нед беременности до 20 лет с последующим незначительным снижением к 40 годам. В возрастном интервале 40–85 лет число фибробластов с положительной окраской на рецепторы 1-го типа TNF остается постоянным, но меньше, чем в возрастном интервале от рождения до 20 лет. С возрастом уменьшалось общее число и процент PCNA-положительных фибробластов в дерме с наиболее существенным снижением с антенатального периода до 40 лет. Корреляционный анализ показал, что возрастное уменьшение общего числа фибробластов и их пролиферативной активности статистически значимо связано с изменениями доли фибробластов с положительной окраской на рецепторы 1-го типа TNF. Результаты позволяют предположить, что данные рецепторы участвуют в возрастной регуляции уменьшения численности фибробластов и торможения их пролиферации в дерме человека.

Ключевые слова: кожа, старение, фибробласты, фактор некроза опухоли (TNF), рецепторы 1-го типа фактора некроза опухоли, ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA), виментин

Фактор некроза опухоли — TNF — оказывает многостороннее влияние на жизнедеятельность клеток. В основном его эффекты сводятся к гибели клеток, торможению их пролиферации и активации апоптоза. Данное действие было продемонстрировано в отношении многих типов нормальных и опу-

холевых клеток [8]. Наши наблюдения показали, что в дерме человека количество фибробластов, содержащих TNF, увеличивается с возрастом [1, 2]. Вместе с этим происходит существенное уменьшение как численности фибробластов дермы, так и их пролиферативной активности [6, 7, 10]. Эти наблюдения позволили высказать предположение об участии TNF в возрастных изменениях численности фибробластов в дерме человека. Его действие по торможению пролиферации фибробластов дермы могло быть опосредовано путем влияния на регуляторы клеточного цикла, такие как PCNA, продукт гена ретинобластомы, протеины p53, p21, p16, PTEN [9, 12, 17, 19]. Кроме того, TNF может активировать процессы апоптоза в фибробластах, приводя к постепенному уменьшению их популяции [15, 18, 20]. Однако точные механизмы действия TNF в этом плане остаются неизвестными. TNF реализует свои эффекты посредством рецепторов. В настоящее время для TNF охарактеризованы рецепторы 1-го и 2-го типа [14, 15]. Основные эффекты по влиянию на пролиферацию, апоптоз, цитотоксичность опосредованы рецепторами 1-типа, которые обнаружены на многих типах клеток, включая фибробласты [11, 15]. Однако в литературе нет данных о содержании рецепторов 1-го типа TNF в фибробластах дермы в возрастном аспекте.

Цель настоящей работы — изучение содержания рецепторов 1-го типа TNF в фибробластах дермы человека в разные возрастные периоды и выявление значения данных рецепторов в возрастном уменьшении численности фибробластов в дерме.

Материалы и методы

Исследование проводили на кусочках кожи из нижней части передней поверхности шеи, полученных при аутопсии (верхний угол стандартного разреза кожи при аутопсии) плодов человека, умерших от различных причин антенатально на сроке

20–40 нед беременности, и людей, умерших от различных причин в возрасте от рождения до 85 лет. В области взятия материала для исследования кожа не имела признаков каких-либо патологических изменений. Исследование одобрено этическим комитетом Чувашского ГУ им. И.Н. Ульянова (протокол № 4, 2021 г.).

Фрагменты кожи тотчас после извлечения фиксировали в 4% формальдегиде, далее заливали в парафин и изготавливали поперечные срезы толщиной 5–7 мкм. Рецепторы 1-го типа TNF, ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA), виментин выявляли непрямым иммуногистохимическим методом [6]. В качестве первичных антител использовали кроличьи поликлональные антитела против рецепторов 1-го типа TNF (NBP1-97453, «Novus Biologicals», США) в разведении 1:50, кроличьи поликлональные антитела против PCNA (АНР1419, «AbD Serotec», Великобритания) в разведении 1:100, кроличьи поликлональные антитела против виментина (GTX100619, «GeneTex», США) в разведении 1:50 [7]. В качестве вторичных антител использовали антикроличью OneStep Polymer систему, конъюгированную с пероксидазой (GTX83399, «GeneTex», США). Активность пероксидазы выявляли с помощью пероксида водорода и диаминобензидина («Sigma Chemical Co.», США). Продукт реакции окрашивался в коричневый цвет. Все препараты проводили по этапам иммуногистохимической реакции одновременно за один раз. В качестве контроля специфичности иммуноцитохимического окрашивания применяли такую же процедуру обработки срезов, но вместо первых антител использовали нормальную кроличью сыворотку в конечной концентрации 1%. При использовании такой схемы ни разу не было получено специфического окрашивания.

Для определения общего числа фибробластов в дерме на 1 мм² ткани (окраска на виментин), доли фибробластов с положительной окраской на рецепторы 1-го типа TNF, PCNA в дерме, препараты сначала фотографировали при ув. 40 с помощью микроскопа «Nikon Eclipse 200» (Япония) и камеры «DS-Ri2» (Япония). В каждом случае было сфотографировано как минимум 3–5 случайно выбранных полей зрения. Далее с помощью программы NIS-Elements Br («Nikon», Япония) определяли площадь анализируемых участков срезов. Для определения общего числа фибробластов на 1 мм² ткани использовали препараты, окрашенные на виментин, в которых выполняли подсчет. Затем результат пересчитывали на 1 мм²

ткани. Фибробласты идентифицировали по положительному иммуногистохимическому окрашиванию на виментин и характерной морфологической структуре — овальное или веретенообразное ядро и небольшой объем цитоплазмы [1]. Для определения доли PCNA-положительных фибробластов, процента фибробластов с положительной окраской на рецепторы 1-го типа TNF, подсчитывали число окрашенных и неокрашенных фибробластов и затем вычисляли процентное соотношение.

Исследование проведено на 121 фрагменте кожи: 1-я группа — 20–40 нед беременности (7 образцов кожи плодов женского пола, 10 — плодов мужского пола); 2-я группа — 0–20 лет (14 образцов кожи женщин, 10 — мужчин); 3-я группа — 21–40 лет (11 образцов кожи женщин, 17 — мужчин); 4-я группа — 41–60 лет (11 образцов кожи женщин, 14 — мужчин); 5-я группа — 61–85 лет (10 образцов кожи женщин, 17 — мужчин).

По каждой группе данных рассчитывали средние арифметические величины (M) и их стандартные ошибки (m). Статистическую значимость влияния возраста или пола на исследуемые параметры кожи оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Взаимосвязь возраста и изучаемых параметров кожи оценивали с применением непараметрического рангового корреляционного анализа Спирмена, который проводили без разделения данных на возрастные группы. Статистическую значимость отличий между содержанием фибробластов с позитивным окрашиванием на рецепторы 1-го типа TNF, PCNA, виментин в разных возрастных группах оценивали по непараметрическому U -критерию Манна–Уитни. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Фибробласты, имеющие положительную окраску на рецепторы 1-го типа TNF, были выявлены в дерме человека во все возрастные периоды (рис. 1). Нами был подсчитан процент фибробластов дермы, имеющих положительное окрашивание на рецепторы 1-го типа TNF, по отношению к общему числу фибробластов. В 1-й группе (20–40 нед беременности) $0,85 \pm 0,27\%$ ($M \pm m$) фибробластов дермы имели положительную окраску на рецепторы 1-го типа TNF. Во 2-й группе (0–20 лет) процент таких фибробластов существенно увеличился по сравнению с данными плодов человека и составил $6,32 \pm 1,15\%$. Таким образом, доля этих фибробластов во 2-й группе уве-

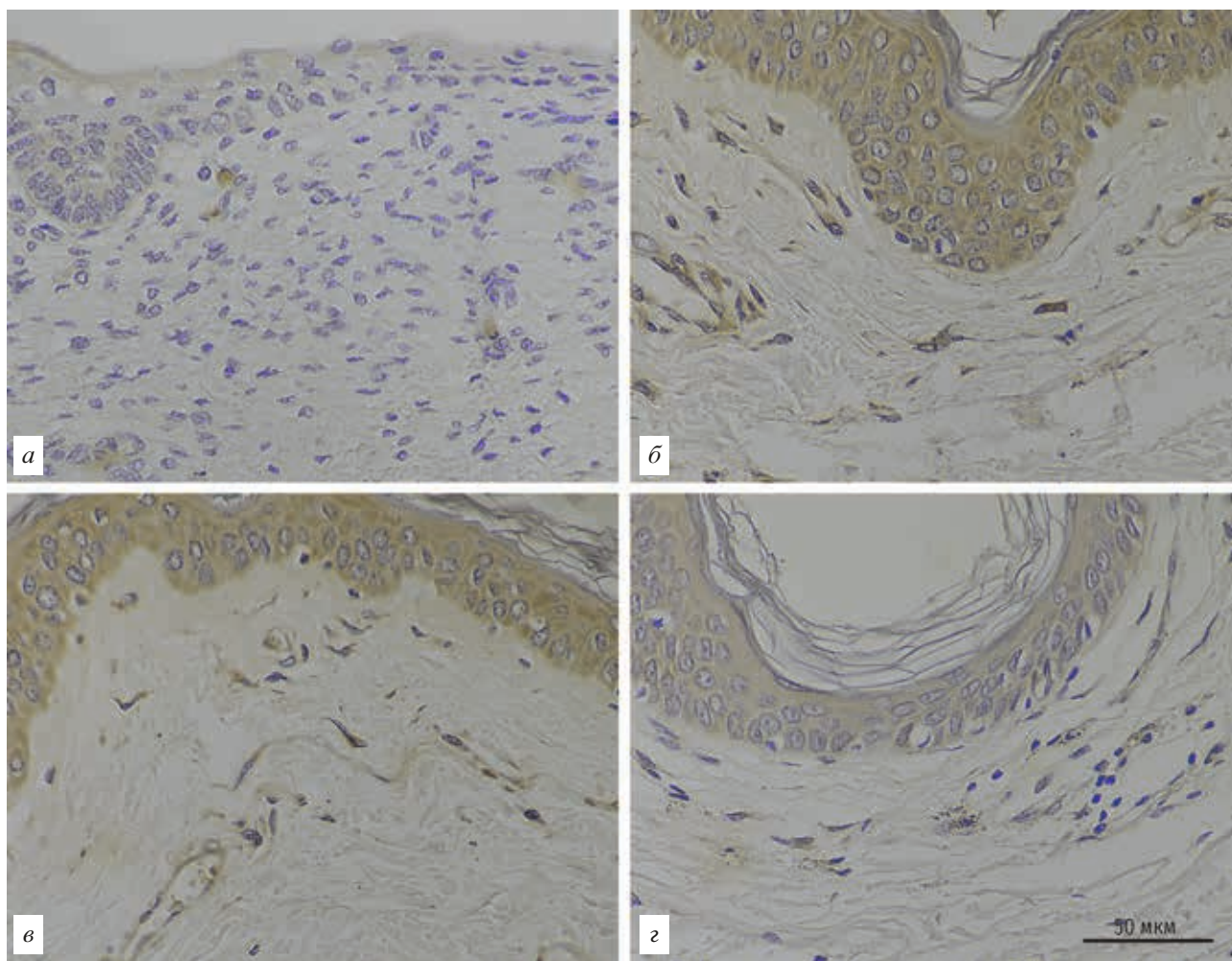


Рис. 1. Рецепторы 1-го типа TNF в коже человека в разные возрастные периоды: а — кожа плода мужского пола на сроке 30 нед беременности (1-я группа); б — кожа мальчика 9 лет (2-я группа); в — кожа мужчины 36 лет (3-я группа); г — кожа мужчины 77 лет (5-я группа). Иммуногистохимическое окрашивание на рецепторы 1-го типа TNF

личилась в 7,46 раза по сравнению с показателями 1-й группы (см. рис. 1, рис. 2). Сравнение данных 1-й и 2-й групп показало статистически значимое изменение количества фибробластов с положительным окрашиванием на рецепторы 1-го типа TNF ($p < 0,001$, U-критерий Манна—Уитни). В возрастном интервале 21–40 лет (3-я группа) доля фибробластов, положительно окрашенных на рецепторы 1-го типа TNF, уменьшалась на 22,88% по сравнению с данными 2-й группы и составила $4,87 \pm 1,49\%$. Отличие данных 2-й и 3-й групп статистически не значимо ($p > 0,05$, U-критерий Манна—Уитни). В возрастном промежутке 41–60 лет (4-я группа) $3,78 \pm 1,15\%$ фибробластов дермы имело положительное окрашивание на рецепторы 1-го типа TNF (см. рис. 1, 2). Таким образом, в дерме людей 4-й группы доля этих фибробластов уменьшалась на 22,34% по отношению к данным 3-й группы. Сравнение показателей 3-й и 4-й групп не выявило статистически значимых изменений

количества фибробластов ($p > 0,05$, U-критерий Манна—Уитни). В 5-й группе, содержащей образцы кожи людей 61–85 лет, $4,34 \pm 0,38\%$ фибробластов дермы имело положительное окрашивание на рецепторы 1-го типа TNF, что в 1,14 раза больше, чем в 4-й группе. Сравнение данных 4-й и 5-й групп не выявило статистически значимых изменений количества фибробластов с положительной окраской на рецепторы 1-го типа TNF ($p > 0,05$, U-критерий Манна—Уитни). Таким образом, в дерме человека доля фибробластов, имеющих положительную окраску на рецепторы 1-го типа TNF, увеличивается от 20 нед внутриутробного периода до 20 лет с последующим незначительным снижением к 40 годам. От 40 до 85 лет количество фибробластов в дерме с рецепторами 1-типа TNF остается примерно постоянным, но несколько ниже, чем в возрастном интервале от рождения до 20 лет. Несмотря на возрастные колебания численности фибробластов с окраской на рецепторы 1-го типа

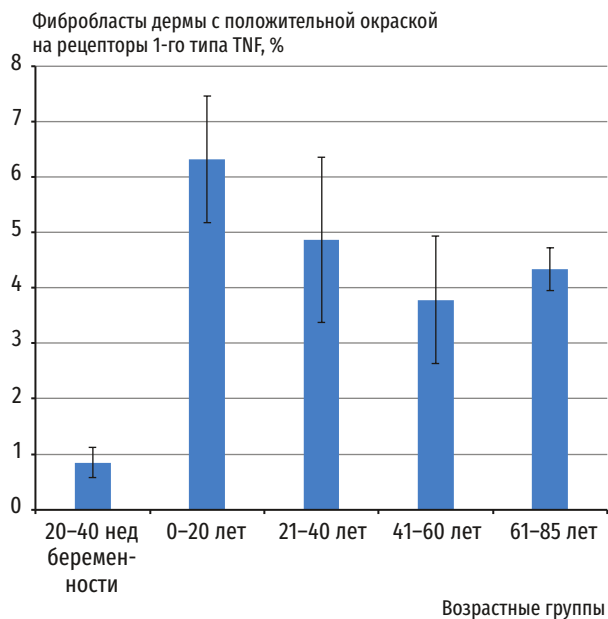


Рис. 2. Доля фибробластов с положительной окраской на рецепторы 1-го типа TNF от общего числа фибробластов в дерме плодов человека и людей разного возраста ($M \pm t$; $p < 0,05$ — однофакторный дисперсионный анализ)

TNF, однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие статистически значимого влияния ($p < 0,001$) возраста на изменение количества этих фибробластов.

Также было выявлено общее число фибробластов в дерме путем подсчета клеток дермы на 1 мм^2 , положительно окрашенных на виментин и имеющих характерную морфологическую структуру клеток с овальным или веретенообразным ядром и небольшим



объемом цитоплазмы, не связанных с кровеносными сосудами. Подсчеты показали, что содержание фибробластов в дерме постепенно и неуклонно снижается с возрастом (рис. 3). Наиболее существенное их снижение происходит до 40 лет. С этого возраста и до 85 лет общее число фибробластов в дерме уменьшается незначительно. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие статистически значимого влияния ($p < 0,001$) возраста на число фибробластов в дерме. Корреляционный анализ возрастных изменений общего числа фибробластов и процента фибробластов с позитивной окраской на рецепторы 1-го типа TNF в дерме выявил наличие статистически значимой отрицательной взаимосвязи ($r = -0,41$; $p < 0,05$).

Далее была подсчитана доля фибробластов с положительной окраской на PCNA. Подсчеты показали, что доля таких фибробластов уменьшается с возрастом (см. рис. 3). Наиболее значимое их снижение наблюдается до 40 лет. После достижения этого возраста число фибробластов остается примерно постоянным до 85 лет. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие статистически значимого влияния ($p < 0,001$) возраста на изменение числа PCNA-положительных фибробластов в дерме. Корреляционный анализ возрастных изменений доли таких фибробластов и общего числа фибробластов в дерме показал наличие статистически значимой положительной взаимосвязи ($r = 0,57$; $p < 0,05$). Корреляционный анализ возрастных изменений доли фибробластов с положительной окраской на PCNA и процента фибро-



Рис. 3. Общее число фибробластов в дерме человека в разные возрастные периоды и процент PCNA-положительных фибробластов в дерме плодов человека и людей разного возраста ($M \pm t$; $p < 0,001$ — однофакторный дисперсионный анализ)

бластов с позитивной окраской на рецепторы 1-го типа TNF в дерме выявил наличие статистически значимой отрицательной взаимосвязи ($r = -0,33$; $\rho < 0,05$).

В работе использованы фрагменты кожи, полученные от плодов мужского и женского пола, мужчин и женщин. Был проведен анализ половых различий для возрастных изменений параметров дермы. Однофакторный дисперсионный анализ, где в качестве фактора использована половая принадлежность, не выявил статистически значимого ($\rho < 0,05$) влияния пола на изменение общего числа фибробластов, доли фибробластов с положительной окраской на рецептор 1-го типа TNF и PCNA-положительных фибробластов в дерме.

Наша работа показала, что наибольшее увеличение доли фибробластов с положительной окраской на рецепторы 1-го типа TNF в дерме человека происходит с рождения до 20 лет. Во внутриутробном периоде численность таких фибробластов минимальна. Вероятно, такой большой скачок их числа связан с переходом человека от пребывания в условиях с постоянной внешней средой, которая имеется во внутриутробном периоде, к другим условиям жизни, при которых происходят изменения температуры, влажности и других показателей. Организм после рождения начинает контакт с новой микрофлорой из внешней среды. Естественно, кожа находится под непосредственным воздействием этих факторов и в ней возникают адаптационные процессы. В коже активируются иммунные клетки, тучные клетки и макрофаги, что неминуемо приводит к повышению синтеза TNF [2, 3, 6]. Вероятно, что эти события и являются пусковым моментом по увеличению численности фибробластов с наличием рецепторов 1-го типа TNF.

Наши результаты показали, что в дерме человека имеется не такой большой процент фибробластов с положительной окраской на рецепторы 1-го типа TNF. Доля таких фибробластов в возрастном периоде от рождения до 20 лет — 6,32%, что является их максимальным количеством. В антенатальном периоде доля фибробластов, содержащих рецептор 1-го типа TNF, менее 1%. Таким образом, большинство фибробластов не содержит TNF. Наше исследование было проведено на нормальной коже здорового человека, без патологических процессов. Вероятно, что в норме синтез рецепторов 1-го типа TNF в фибробластах проходит не очень активно. Возможно, что в данных рецепторах нет

физиологической потребности. Однако хорошо известно, что при развитии воспаления или иммунном ответе клетки, участвующие в нем, активируются и начинают усиленно вырабатывать цитокины, включая TNF [9]. Известно, что возможность синтеза фибробластами TNF имеется, и в определенных условиях она может существенно возрастать [12, 16]. В нормальной коже такими условиями может быть изменение температуры окружающей среды или солнечная инсоляция, которые вызывают незначительные реакции в коже. Вероятно, что эти факторы требуют наличия небольшого количества TNF для осуществления внутрикожных регуляторных процессов, и для деятельности TNF должны появляться и рецепторы к нему. Видимо, только фибробласты, активированные теми или иными стимулами, демонстрируют наличие рецептора 1-го типа TNF, а неактивная часть их популяции данных рецепторов не содержит.

Механизмы, с помощью которых может повышаться количество рецепторов, связаны с увеличением активности их синтеза или с замедлением распада. В литературе имеются данные, что при активации воспалительного или иммунного процесса синтез рецепторов 1-го типа TNF существенно возрастает. Это реализуется на генетическом уровне путем более интенсивной экспрессии гена, кодирующего данный тип рецепторов [11, 14, 20]. Замедление распада рецепторов также может иметь место. Такие механизмы известны для рецепторов других биологически активных веществ [4, 5]. В литературе описано изменение скорости интернализации рецепторов, что влияет на их количество в клетке [13]. Также имеются сведения о снижении количества рецепторов 1-го типа TNF в соединительнотканых структурах сердца у мышей с возрастом [4]. Однако точные механизмы, которые управляют численностью рецепторов 1-го типа TNF в фибробластах дермы человека, пока остаются неизвестными.

С помощью корреляционного анализа было показано, что возрастное уменьшение общего количества фибробластов и их пролиферативной активности статистически значимо связано с изменением доли фибробластов с положительной окраской на рецепторы 1-го типа TNF в дерме человека. Такая статистически значимая взаимосвязь позволяет предположить, что рецепторы 1-го типа TNF, имеющиеся в фибробластах дермы, участвуют в возрастном уменьшении численности и пролиферации этих клеток.

Выводы

Доля фибробластов с положительной окраской на рецепторы 1-го типа TNF в дерме человека увеличивается от 20 нед беременности до 20 лет с последующим незначительным снижением к 40 годам и остается примерно на одном и том же уровне до 85 лет.

Возрастной фактор оказывает статистически значимое влияние на содержание фибробластов с положительным окрашиванием на рецепторы 1-го типа TNF в дерме человека.

Возрастное уменьшение общего количества фибробластов и их пролиферативной активности статистически значимо связано с изменением доли фибробластов с положительной окраской на рецепторы 1-го типа TNF в дерме человека.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Гунин А.Г., Голубцова Н.Н., Емельянов В.Ю. и др. Тиоредоксин в фибробластах дермы человека в процессе старения // Успехи геронтол. 2022. Т. 35, № 3. С. 341–350. <https://doi.org/10.34922/AE.2022.35.3.003>
2. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Куканова Е.О., Орлова О.А. Молекулярные механизмы снижения функциональной активности клеток кожи при ее старении // Успехи физиол. наук. 2016. Т. 47, № 2. С. 62–76.
3. Bulbaniakova D., Diaz-Puertas R., Alvarez-Martinez F.J. et al. Hallmarks and biomarkers of skin senescence: An updated review of skin senotherapeutics // Antioxidants (Basel). 2023. Vol. 12, № 2. P. 444. <https://doi.org/10.3390/antiox12020444>
4. Cai D., Xaymardan M., Holm J.M. et al. Age-associated impairment in TNF-alpha cardioprotection from myocardial infarction // Amer. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2003. Vol. 285, № 2. P. H463–H469. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00144.2003>
5. Gunin A.G. Oxytocin is produced by gastrointestinal epithelial cells // Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. 2024. 302. Vol. 11. P. 381. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.08.031>
6. Gunin A.G., Kornilova N.K., Vasilieva O.V., Petrov V.V. Age-related changes in proliferation, the numbers of mast cells, eosinophils, CD45 positive cells in human dermis // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2011. Vol. 66A. P. 385–392. <https://doi.org/10.1093/gerona/gdq205>
7. Gunin A.G., Petrov V.V., Golubtzova N.N. et al. Age-related changes in angiogenesis in human dermis // Exp. Geront. 2014. Vol. 55. P. 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.04.010>
8. Kim H.H., Lee S.Y., Lee D.H. Apoptosis of pancreatic cancer cells after co-treatment with eugenol and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand // Cancers (Basel). 2024. Vol. 16, № 17. P. 3092. <https://doi.org/10.3390/cancers16173092>
9. Laha D., Grant R., Mishra P., Nilubol N. The role of tumor necrosis factor in manipulating the immunological response of tumor microenvironment // Front. Immunol. 2021. Vol. 12. P. 656908. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656908>
10. Lee H., Hong Y., Kim M. Structural and functional changes and possible molecular mechanisms in aged skin // Int. J. molec. Sci. 2021. Vol. 22. P. 12489. <https://doi.org/10.3390/ijms22212489>
11. Manetti M., Linari S., Romano E. et al. TNF- α /TNF-R system may represent a crucial mediator of proliferative synovitis in hemophilia A // J. clin. Med. 2019. Vol.8. № 7. P. 939. <https://doi.org/10.3390/jcm8070939>.
12. Meng Q., Wei K., Shan Y. E3 ubiquitin ligase gene BIRC3 modulates TNF-induced cell death pathways and promotes aberrant proliferation in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes // Front. Immunol. 2024. Vol. 15. P. 1433898. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1433898>
13. Schneider-Brachert W., Tchikov V., Neumeyer J. et al. Compartmentalization of TNF receptor 1 signaling: Internalized TNF receptors as death signaling vesicles // Immunity. 2004. Vol. 21, № 3. P. 415–428. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.08.017>
14. Silva R.C.M.C. The dichotomic role of cytokines in aging // Biogerontology. 2024. Vol. 26. P. 17. <https://doi.org/10.1007/s10522-024-10152-4>
15. Steele H., Cheng J., Willicut A. et al. TNF superfamily control of tissue remodeling and fibrosis // Front. Immunol. 2023. Vol. 14. P. 1219907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1219907>
16. Sung M.T., Huang H.E., Chang Y.C. et al. Anticancer potential of isoalantolactone in testicular cancer: An analysis of cytotoxicity, apoptosis, and signaling pathways // Aging (Albany NY). 2024. Vol. 16, № 19. P. 12820–12832. <https://doi.org/10.18632/aging.206076>
17. Wang J., Duan Z., Chen X., Li M. The immune function of dermal fibroblasts in skin defense against pathogens // Exp. Dermatol. 2023. Vol. 32, № 9. P. 1326–1333. <https://doi.org/10.1111/exd.14858>
18. Wang Y., Yang Y., Yuan M. et al. MC-LR induced apoptosis in human embryonic kidney (HEK293) cells through activation of TNF-R1/RIPK1 pathway // J. Toxicol. Environm. Hlth A. 2024. Part A. P. 1–10. <https://doi.org/10.1080/15287394.2024.2439532>
19. Wei Y., Wang Y., Jiang X. et al. Xanthones explore the mechanism of p53/p21 signaling pathway to prevent cardiac aging and epigenetic regulation of Nrf2 gene // Arch. Geront. Geriat. 2025. Vol. 131. P. 105759. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2025.105759>
20. Yan J., Yao L., Tan Y., Wang Y. The protective effects of Phenixin-20 in tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha)-induced cell senescence of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes (FLS) // Aging (Albany NY). 2023. Vol. 15. P. 14607–14616. <https://doi.org/10.18632/aging.205024>

Поступила в редакцию 13.05.2025

После доработки 23.06.2025

Принята к публикации 08.07.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 4. P. 605–611

A.G. Gunin, N.N. Golubtzova, T.G. Denisova, E.V. Miheeva

TUMOR NECROSIS FACTOR RECEPTORS-1 IN FIBROBLASTS OF HUMAN DERMIS IN THE PROCESS OF PHYSIOLOGICAL AGING

Chuvash State University, 15 Moscovskiy pr., Cheboksary 428015, e-mail: histol@mail.ru

The aim of this work was to examine the content of TNF receptors-1 in fibroblasts of human dermis from the development until 85 years old, and defining of a role of this protein age-dependent changes in the number of fibroblasts in the dermis. The study was performed

on skin samples from the lower part of the anterior surface of the neck obtained during autopsy of human fetuses who died from various causes antenatally at 20–40 weeks of pregnancy, and people who died from various causes at the age from birth to 85 years. A total of 121 skin fragments were used. TNF receptors-1, proliferating cells nuclear antigen (PCNA), marker of fibroblasts vimentin were detected with indirect immunohistochemical staining. Results showed that portion of fibroblasts with positive staining for TNF receptors-1 in the dermis is increased from 20 weeks of pregnancy to 20 years old followed by a little decrease to 40 years old. In age interval from 40 to 85 years old, the number of fibroblasts in dermis with TNF receptors-1 remain almost unchanged, but their level is lower than that observed from birth to 20 years old interval. General number and portion of PCNA positive fibroblasts in dermis are decreased with age with more expressed changes until 40 years old. Correlation analysis showed that age dependent decrease in the number of fibroblasts and their proliferative activity is significantly associated with changes in the number of dermal fibroblasts positively stained for TNF receptors-1. Results obtained allow to suggest that TNF receptors-1 plays a role in age dependent decrease in the number of fibroblasts and their proliferation in human dermis.

Key words: *skin, aging, fibroblasts, tumor necrosis factor (TNF), receptors-1 tumor necrosis factor, proliferating cells nuclear antigen (PCNA), vimentin*

Т.В. Шушпанова^{1,2}, Н.А. Бохан^{1,3}, И.Н. Смирнова², Е.В. Гамеева²,
А.М. Степанова², Т.П. Новожеева¹, Т.В. Казенных^{1,3}, О.В. Шушпанова⁴,
С.М. Сафронов⁵, Р.Г. Боев⁵, Н.П. Гарганеева^{1,3}, В.В. Удут⁵

ВАСКУЛЯРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ: ПРОЦЕССЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ СТАРЕНИЕМ, ПОДХОДЫ К ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ (ЧАСТЬ 1)*

¹ Научно-исследовательский институт психического здоровья Томского национального исследовательского
медицинского центра РАН, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4, e-mail: shush59@mail.ru;

² Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии
Федерального медико-биологического агентства России, 14155, Московская обл., г.о. Солнечногорск, д. Голубое,
ул. Родниковая, стр. 6, корп. 1; ³ Сибирский государственный медицинский университет, 634050, Томск,
Московский тракт, 2; ⁴ Научный центр психического здоровья, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34;

⁵ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга
Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, 634028, Томск, пр. Ленина 3

В настоящее время определены клинические, генетические и экологические факторы старения. Установлено, что признаки старения человека возможно отнести к заболеваниям в связи с его соответствием критериям МКБ-11. Причинно-следственные события, приводящие от эндотелиальной дисфункции к развитию атеросклероза, связаны с возрастными изменениями и старением. В связи с этим, большое внимание посвящено изучению биологического старения человека, что позволит стимулировать разработку новых терапевтических стратегий. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний значительно увеличивается с возрастом. Факторы риска и предикторы сердечно-сосудистых событий, таких как гипертензия, атеросклероз, диабет, наблюдают с большей частотой у пожилых людей. Основным фактором старения сосудов является эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся нарушением эндотелийзависимых сигнальных процессов. Сосудистый эндотелий играет фундаментальную роль в регуляции сосудистого тонуса и структуры, поддержания сосудистого гомеостаза путем сложных взаимодействий с клетками в стенке и просвете сосуда, балансируя выработку вазодилататоров, основным из которых является оксид азота (NO). Эндогенно генерируемый NO обладает, кроме паракринной, эндокринной функцией, вызывает отдаленную физиологическую реакцию в различных органах и стимулирует клеточную сигнализацию. Эндотелиальная дисфункция определена как сочетанные изменения эндотелиального фенотипа, способствующие развитию атеросклероза и острого коронарного

синдрома. Меры, направленные на устранение дисфункции эндотелия, ведут к снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: старение, сосудистый эндотелий, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, сосудистый гомеостаз, оксид азота, синтаза оксида азота

Старение характеризуется как сложный непрерывный многофакторный процесс, ведущий к частичной и/или полной потере определенных функций и ассоциированный со многими возрастными заболеваниями [1]. Современные статистические данные и исследования доказывают общность в развитии процессов старения и повышенного риска заболеваний. Старение — процесс прогрессирующего снижения физиологических функций, связанный с развитием возрастных патологий, большую долю из которых составляют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Они являются основной причиной смертности населения в современном обществе. Это создает тяжелое экономическое и психологическое бремя для пациентов, их семей и общества в целом [6, 48, 59, 96].

В медицине отмечают постепенный сдвиг в базовой концепции от «ухода за больными» к «здоровоохранению» и «здоровьесбережению». Современная медицина ориентируется на новые

* Исследование выполнено за счет бюджетного финансирования по основному плану НИР на 2022–2026 гг. «Мультидисциплинарное исследование клинической гетерогенности и патобиологических механизмов прогрессирующего развития аддиктивных расстройств с разработкой инновационных программ терапии и дифференцированной профилактики», государственный регистрационный номер 122020200053-1, и по плану НИР на 2024–2027 гг. «Разработка персонализированных технологий применения лечебных физических факторов и геропротекторов природного происхождения в коррекции биомаркеров старения», государственный регистрационный номер «Антистарение» 84.002.24.800.

подходы не только в лечении существующих заболеваний, но и в профилактике факторов риска до их развития, а также на новые стратегии восстановительной медицины [1, 6, 12, 13, 16, 23]. Определение признаков старения способствует выявлению механизмов, связанных с этим процессом, что является базисом в разработке новых терапевтических стратегий и создает условия для улучшения здоровья человека и продления продолжительности жизни. Борьба со старением становится важной областью для фармацевтической промышленности и организаций общественного здравоохранения в связи с растущей тенденцией старения населения. Однако, учитывая ограничения и побочные эффекты препаратов, препятствующих процессам старения, в настоящее время существуют проблемы, которые требуют дальнейшего решения. В связи с этим, для разработки и продвижения потенциальных стратегий терапии и профилактики патологических состояний, связанных со старением, необходимо продолжение исследований.

Старение оказывает значительное влияние на сердечно-сосудистую систему, что приводит к увеличению распространенности ССЗ, включая атеросклероз, гипертензию, инфаркт миокарда и инсульт [11, 19, 23, 53, 65, 82]. Согласно предварительному анализу статистических данных, к 2030 г. около 20% населения будут старше 65 лет, а ССЗ станут причиной 40% всех летальных исходов [41]. Старение сердечно-сосудистой системы вызывает патологические изменения, включая гипертрофию, измененную диастолическую функцию ЛЖ, сниженную систолическую резервную емкость ЛЖ, повышенную артериальную жесткость и нарушенную эндотелиальную функцию [9–11, 52, 53, 67, 80, 84]. Факторы риска и предикторы сердечно-сосудистых патологий, таких как гипертензия, атеросклероз или диабет, наблюдаются с большей частотой у пожилых людей [7–9, 16, 98]. Основным фактором старения сосудов является эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся нарушением эндотелийзависимых сигнальных процессов [2, 3, 5, 11, 51–53, 67, 70, 80].

Физиологические функции сосудистого эндотелия

Эндотелий — слой мезенхимальных клеток однослойного эпителия, выстилающий внутреннюю поверхность сердца, лимфатических и кровеносных сосудов, является интерфейсом между кровью и стенкой сосуда, выполняет барьерную функцию, предотвращая адгезию иммунных клеток, и явля-

ется защитой от инфильтрации иммунных клеток (моноцитов) в поврежденной области эндотелия, что является важным в развитии атеросклеротических бляшек [4, 5, 20, 54, 70, 95, 97].

Сосудистый эндотелий играет фундаментальную роль в регуляции сосудистого тонуса и структуры. Он поддерживает сосудистый гомеостаз путем сложных взаимодействий с клетками в стенке и просвете сосуда. Сосудистый эндотелий регулирует сосудистый тонус, балансируя выработку вазодилататоров, основным из которых является оксид азота (NO), гиперполяризующий фактор, вырабатываемый эндотелием, простаглицлин или натрийуретические пептиды [2, 4, 5, 34, 69, 93, 95, 97]. Эти медиаторы, высвобождаемые эндотелием, обладают антиагрегационными свойствами и подавляют образование тромбов, стеноз сосудов и гипертрофию сердца. Эндотелий действует синергически с регуляторной системой, которая состоит из вазоконстрикторов, таких как катехоламины и другие вазоактивные пептиды (ангиотензин, вазопрессин, эндотелин). Эндотелий контролирует текучесть и коагуляцию крови посредством выработки факторов, регулирующих активность тромбоцитов, каскад свертывания и фибринолитическую систему, обладает способностью вырабатывать цитокины и молекулы адгезии, участвующие в регуляции процессов воспаления [2, 4, 7, 34, 49, 97]. Продуцируемый эндотелием NO обеспечивает физиологические функции эндотелия, регулирующие сосудистый тонус и свертываемость крови [5, 19, 49, 52, 87, 91].

Эндотелиальный поверхностный гликокаликс — богатый углеводами слой, находящийся на сосудистом эндотелии, покрывающий люминальную поверхность эндотелиальных клеток. Он состоит из различных протеогликанов, гликозаминогликанов и плазменных белков, выполняет критически важные функции в механотрансдукции сил, вызванных кровотоком. Одной из важнейших защитных функций эндотелиального гликокаликса является опосредование выработки NO в ответ на кровотоки [21, 69, 95, 97]. Источниками образования NO у млекопитающих являются эндогенный тип продукции и экзогенное поступление источников его образования с нитритами и нитратами с пищей.

Эндогенный путь образования NO играет важную роль в клеточной сигнализации и физиологии. Оксид азота образуется эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) с использованием аминокислоты L-аргинина в качестве субстрата кис-

лородзависимым образом. Существует три различных NOS: эндотелиальная NOS (eNOS, NOS III), индуцируемая NOS (iNOS, NOS II) и нейрональная NOS (nNOS, NOS I). Гены трех различных изоформ NOS расположены на разных хромосомах. eNOS была впервые обнаружена в эндотелии сосудов, nNOS — в мозге, а iNOS — в макрофагах. Экспрессия эндотелиальной синтазы NO (eNOS) регулируется транскрипционными и посттранскрипционными механизмами; eNOS генерирует NO в ответ на различные физиологические стимулы; оксид азота вырабатывается эндотелиальной NO-синтазой (eNOS), экспрессия которой подавляется TNF- α на посттранскрипционном уровне [5, 69, 94, 96]. Физиологическими детерминантами непрерывной генерации NO, регулирующими локальный кровоток, являются напряжение жидкости (давление, вязкость крови, лимфы) в сосудистой сети и пульсирующее растяжение сосудов. Активность eNOS зависит от изменения уровня Ca^{2+} в эндотелиальных клетках, от процессов фосфорилирования и дефосфорилирования белка [18, 50, 74], связывания с кальмодулином [30, 31, 40] и с потоком электронов от редуктазы к оксигеназному домену фермента. В регуляции активности eNOS важны две аминокислоты — остаток серина в домене редуктазы (Ser1177) и остаток треонина (Thr495), расположенный в домене связывания кальмодулина. Изменения фосфорилирования Ser1177 и Thr495, активированные различными стимулами, регулируются киназами и фосфатазами, связанными с сигнальным комплексом eNOS [30–32, 92]. Белки, связанные с eNOS, такие как кавеолин, белок теплового шока 90, белок, взаимодействующий с eNOS, а также моторные белки обеспечивают основу для формирования белкового комплекса и его внутриклеточную локализацию [30, 31, 71].

Современными исследованиями установлено, что активация фермента или молекул сигнальной

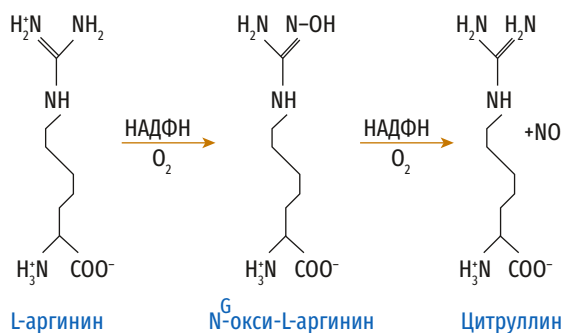


Рис. 1. Образование оксида азота (NO) и цитруллина из аргинина, кислорода и NADPH [86, 88, с изм.]

трансдукции может быть в значительной степени определена внутриклеточной локализацией сигнального комплекса. Мономеры, составляющие активный димер eNOS, миристоилированы и пальмитоилированы, что дает возможность ассоциироваться с внутриклеточными мембранами. Процесс мембранной ассоциации необходим для фосфорилирования и активации eNOS в ответ на стимулы фактора роста эндотелия сосудов [32, 50, 60, 76]. Функциональный eNOS обнаруживается в плазматической мембране, кавеолах плазмалеммы и комплексах Гольджи; ассоциированный с комплексом Гольджи и плазмалеммальный eNOS являются функциональными ферментами [29, 55, 71]. Колокализация молекул передачи сигнала и белков, которые составляют «сигнальный комплекс eNOS» в различных мембранных структурах, облегчает активацию ферментов, выработку NO и активацию нисходящих эффекторных путей. Синтазы оксида азота, NO-синтазы (англ. NO-synthase, NOS) — группа ферментов клеток эндотелиоцитов и кардиомиоцитов, синтезирующих NO, катализирующих образование NO и цитруллина из аргинина, кислорода и NADPH [86] (рис. 1). Эндотелиальная синтаза NO (eNOS) является конститутивно экспрессируемым ферментом, который окисляет L-аргинин для генерации L-цитруллина и NO.

Оксид азота — основной вазодилатирующий фактор, источником которого является L-аргинин, синтезируемый тремя основными изоформами NO-синтазы: двумя «конститутивными» — нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS), а также индуцибельной (iNOS)» [21]. NO синтезируется NO-синтазой эндотелиального слоя, за счет диффузии поступает в гладкомышечные клетки сосудов и активирует гуанилатциклазу с образованием циклического гуанозинмонофосфата, вследствие чего вызывает вазодилатацию и ингибирует активацию тромбоцитов [21, 25]. NO является высокореактивной газообразной молекулой с одним неспаренным электроном. NO действует в основном ауто/паракринным образом, а сигнализация ограничена его быстрым окислением до нитрита и нитрата, а также его быстрой неферментативной реакцией с супероксидом с образованием пероксинитрита [28].

Оксид азота быстро реагирует с оксигемоглобином с образованием метгемоглобина и нитрата. Окисление NO до нитрита усиливается оксидазой церулоплазмином, катализирующей окисление NO до NO⁺, который быстро гидролизует до нитрита [26, 85]. NO, полученный из эндотелиальной

NOS (eNOS), долгое время считался паракринной сигнальной молекулой, способной влиять только на близлежащие клетки из-за его короткого периода полураспада в крови и относительно ограниченного расстояния диффузии в тканях.

В современных исследованиях показано, что эндогенно генерируемый NO обладает эндокринной функцией. Ферментативное образование NO в сердечно-сосудистом русле вызывает отдаленную физиологическую реакцию и стимулирует клеточную сигнализацию. В эксперименте на мышцах с кардиоспецифической сверхэкспрессией человеческого гена eNOS (CS-eNOS-Tg) выявлено, что кардиоспецифическая сверхэкспрессия eNOS вызвала увеличение образования нитрита, нитрата и нитрозотиолов одновременно в сердце, плазме и печени [24, 33, 78]. Мембранопроницаемая природа NO способствует свободной диффузии в соседние клетки, его высокая реактивность в биологической среде определяет его роль в клеточной сигнализации. Опосредованные NO клеточные сигнальные механизмы, как локальные, так и дистальные, имеют жизненно важное значение с учетом их физиологических и цитопротекторных эффектов. Результаты многих исследований свидетельствуют, что активность NOS, в основном, компартиментализована и сложно регулируется, сигнальные эффекты NO ограничиваются областью его продукции, классифицируют его как паракринную или аутокринную сигнальную молекулу [73]. Однако NO может служить эндокринной сигнальной молекулой благодаря своей способности транспортироваться в виде нитрита и/или S-нитрозотиола (RSNO) [35]. В современной концепции нитрит рассматривается как инертный продукт окисления метаболизма NO [15]. Эндогенно полученный NO транспортируется в крови, метаболизируется в отдаленных органах и опосредует цитопротекцию в условиях повреждения при ишемии/реперфузии (И/Р-повреждения). Это исследование доказывает эндокринную роль NO, вырабатываемого эндогенно из eNOS, и цитопротекторное действие NO в условиях И/Р-повреждения [82].

Нитрит и нитрат признаны легкодоступной формой хранения NO, проявляющей физиологическую активность. Нитрозирование белков также может опосредовать транспорт биоактивного NO [15]. Разновидности нитрита/нитрозо (общая формула $RXNO$, где R1 и/или R2 — алкильный или арильный радикал и их N-ацильные производные общей формулы $RN(X)NO$ — нитрозамины) служат транспортерами NO и стимулируют

отдаленные физиологические эффекты при введении экзогенного NO [58, 73]. Нитрит метаболизируется при развитии ишемических/гипоксических состояний, продуцирует NO и таким образом препятствует повреждению клеток.

Экзогенно полученный пищевой нитрит может оказывать глубокое влияние на повреждение миокарда при ишемии/реперфузии (I/R), что также подтверждает эндокринную роль NO [15, 22, 82]. Эндогенно вырабатываемый NO (производный NOS) также транспортируется в отдаленные ткани и проявляет физиологическую активность, способствует восстановлению поврежденных клеток во время ишемии.

Сверхэкспрессия eNOS в миокарде приводит к повышению уровня метаболитов NO в кровотоке и последующему их транспорту и хранению в дистально расположенных органах, оказывая цитопротективное действие в случае ишемии и/или реперфузионного повреждения миокарда [51]. Это позволяет классифицировать молекулу NO как эндокринную сигнальную молекулу. Результаты исследований подтверждают данный вывод, исходя из соответствующей концентрации нитрита в крови и тканях по отношению к другим биоактивным метаболитам NO, а также открытие различных нитритредуктаз в различных тканях и выявленные биологические эффекты введения нитрита.

Оксид азота является важной кардиопротекторной молекулой благодаря своему сосудорасширяющему, антиоксидантному, антиагрегантному и антинейтрофильному действию и необходим для нормальной клеточной функции. Избыток NO может приводить к негативным последствиям при его соединении с $O_2^{\cdot-}$ с образованием $ONOO^-$, который быстро распадается на высокореактивные виды окислителей, что приводит к повреждению тканей (рис. 2). Существует критический баланс между клеточными концентрациями NO, $O_2^{\cdot-}$ и супероксиддисмутазы (SOD), которые физиологически благоприятствуют образованию NO, но при развитии патологических состояний, таких как ишемия и реперфузия, приводят к образованию $ONOO^-$. Последний может быть преобразован в донора NO, если он соединяется с молекулами, содержащими SH-группу (X-SH), с образованием S-нитрозосоединений (X-SNO), включая S-нитрозоглутатион. S-нитрозирование и S-глутатиолирование — это предполагаемые механизмы, посредством которых $ONOO^-$ регулирует функции белков. Физиологический уровень $ONOO^-$ способствует регу-

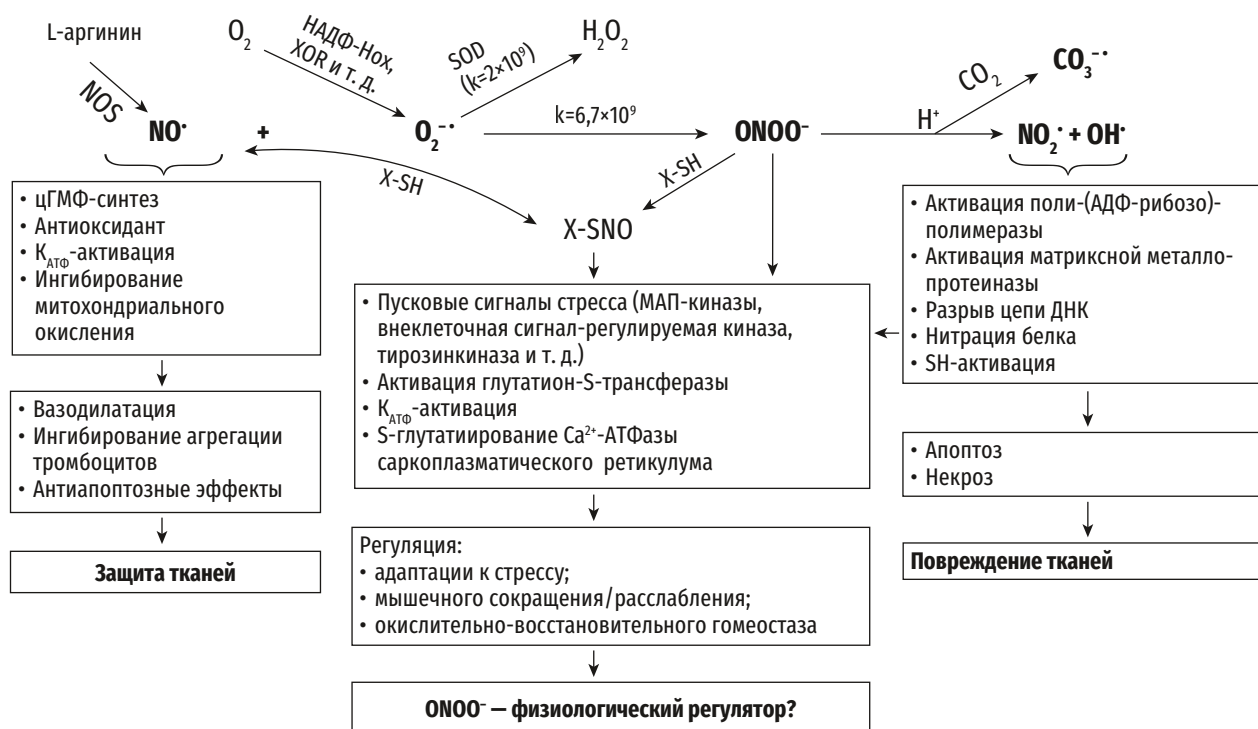


Рис. 2. Клеточные механизмы действия NO, супероксида (O₂⁻) и ONOO⁻ [28] в нашей модификации.

NO — оксид азота; NOS — NO-синтаза; XOR — ксантин-оксидоредуктаза; K_{АТФ} — АТФ-чувствительный калиевый канал; SOD — супероксиддисмутаза; X-SH — молекулы, содержащие SH-группы; X-SNO — S-нитрозосоединения; NADPHOX — никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат оксидаза

лянии нормальных клеточных и физиологических функций [28, 39, 43].

Эти результаты указывают на нитрозирование тканей как на преобладающую реакцию, таким образом объясняя поток нитрита во время ишемии. Обнаружено, что уровень нитрита в плазме увеличивается после приема нитрата или нагрузки нитратом [39, 46, 58].

Е. J. Whalen и соавт. отметили важность нитроирования, опосредованного нитритом, ткани во время ишемии как опосредованной нитритом цитопротекции. Данные Е. J. Whalen и соавт. и Н. Hayashi и соавт. идентифицировали роль NO в регуляции функции β-адренергических рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), и выявили, что дефицит биоактивности NO, который характерен для многих болезненных состояний, включая гипертензию, диабет, атеросклероз, кистозный фиброз, нейродегенеративные состояния и старение, может повлечь за собой нарушение регуляции сигнализации GPCR [39, 91]. Изменения диетического NO_x (нитрат и/или нитрит), поступающего с пищей, приводят к изменению системного уровня метаболитов NO и оказывают влияние на физиологические процессы [15, 46]. Защитные действия нитрита опосредованы ингибированием комплекса I митохондриальной цепи переноса электронов пред-

положительно через прямое S-нитрозирование. Это может приводить к снижению уровня АФК, связанных с повреждением реперфузии, и ингибированию проницаемости митохондрий при некротической гибели клеток [81, 90]. Таким образом, нитрит-опосредованное нитрозирование и восстановление до NO являются важными защитными сигнальными механизмами.

Эндотелиальная дисфункция: патофизиологические механизмы

В гомеостатических условиях эндотелий поддерживает нормальный сосудистый тонус и кровотока, сосудистый эндотелий защищает стенку сосуда, противодействуя начальным патологическим стадиям атеросклероза и тромбоза. Непрерывная продукция NO эндотелием важна для регуляции кровотока, поддержания эндотелия в антиатерогенном состоянии, предотвращая активацию факторов транскрипции, которые определяют экспрессию продуктов проатерогенных генов, таких как молекулы адгезии, необходимые для прикрепления и секвестрации моноцитов через монослой эндотелиальных клеток [44, 47, 70, 86].

Факторы риска и заболевания сердечно-сосудистой системы связаны с эндотелиальной дисфункцией сосудистого русла. Факторы риска ССЗ отри-



Рис. 3. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [93, с изм.]

цательно влияют на широкий спектр эндотелиальных гомеостатических функций и механистически способствуют развитию, прогрессированию и клиническому проявлению атеросклероза [62, 64]. Реакция эндотелия на кумулятивные эффекты факторов риска связана с внутренними и внешними факторами, такими как генетические полиморфизмы, диетические и другие факторы. Как показано на рис. 3, такие разнообразные факторы риска, как курение, старение, ожирение, хроническая системная инфекция, гиперхолестеринемия, гипертензия, гипергликемия и семейный анамнез раннего атеросклеротического заболевания, связаны с ослаблением/потерей эндотелийзависимой вазодилатации [93]. Таким образом, эндотелиальная функция может служить барометром сердечно-сосудистого риска.

Эндотелиальная дисфункция определена как сочетанные изменения эндотелиального фенотипа, способствующие развитию атеросклероза. Эндотелиальная дисфункция вызывает продукцию воспалительных факторов, способствующих адгезии моноцитов и Т-клеток, образованию пенистых клеток, перевариванию внеклеточного матрикса, а также миграции и пролиферации гладких мышц сосудов, что приводит к образованию атеросклеротических бляшек и развитию острого коронарного синдрома.

Факторы риска ССЗ инициируют хронический воспалительный процесс, который приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся потерей вазодилатирующих и антитромботических факторов и увеличением вазоконстрикторных и протромботических факторов [2, 3, 10, 42, 44, 83, 86]. Различные факторы риска связаны с развитием эндотелиальной дисфункции: алкоголизм, курение, старение, гиперхолестеринемия, гипертензия, гипергликемия и семейный анамнез преждевременного атеросклеротического заболевания ассоциированы с ослаблением или потерей эндотелийзависимой вазодилатации как у взрослых, так и у детей [7, 37, 38, 45, 64]. С эндотелиальной дисфункцией также связаны факторы риска, такие как ожирение, повышенный уровень С-РБ, постпрандиальное состояние, гипергомоцистеинемия и хроническая системная инфекция [14, 42, 66, 75]. При воздействии определенных патогенных провоспалительных стимулов эндотелий способен экспрессировать лейкоцитарные хемотаксические факторы, молекулы адгезии и воспалительные цитокины под воздействием провоспалительных стимулов, что приводит к развитию дисфункции, аномальной вазореактивности, высокому риску развития острых сердечно-сосудистых катастроф [42, 68]. Виды NO в плазме (RXNO),

которые представляют значительную часть циркулирующего пула NO, также снижаются при сердечно-сосудистых факторах риска, что приводит к дальнейшему развитию аномальной вазореактивности и ее последствий [15, 73]. Снижение биодоступности NO способствует эндотелиальной дисфункции и развитию гипертензии. Эндотелиальная изоформа синтазы NO (eNOS) отвечает за выработку NO в эндотелии. Потеря кофактора eNOS тетрагидробиоптерина при увеличении окислительного стресса приводит к разьединению eNOS, при котором фермент производит супероксид-анион, а не NO, что стимулирует окислительный стресс, вызывающий сосудистый патогенез (рис. 4).

Эндотелиальная синтаза NO (eNOS) вырабатывает NO для опосредования вазорелак-

сации и сохранения сосудистой функции. Тетрагидробиоптерин (H_4B) является ключевым кофактором, ответственным за нормальный перенос электронов из редуктазного домена одного мономера eNOS в оксигеназный домен другого мономера для производства NO, а при его дефиците eNOS вырабатывает супероксид, а не NO — процесс разобщения eNOS. H_4B может продуцироваться путем биосинтеза *de novo* и утилизации. Он заново синтезируется из GTP путем активации последовательных ферментов GTP-гидроциклолазы 1 (GTPCH1), PTP-синтазы (PTPS) и сепиаптеринредуктазы (SPR) или восстанавливается из своей окисленной формы H_2B ферментом утилизации дигидрофолатредуктазой (DHFR). SPR также может катализировать преобразование

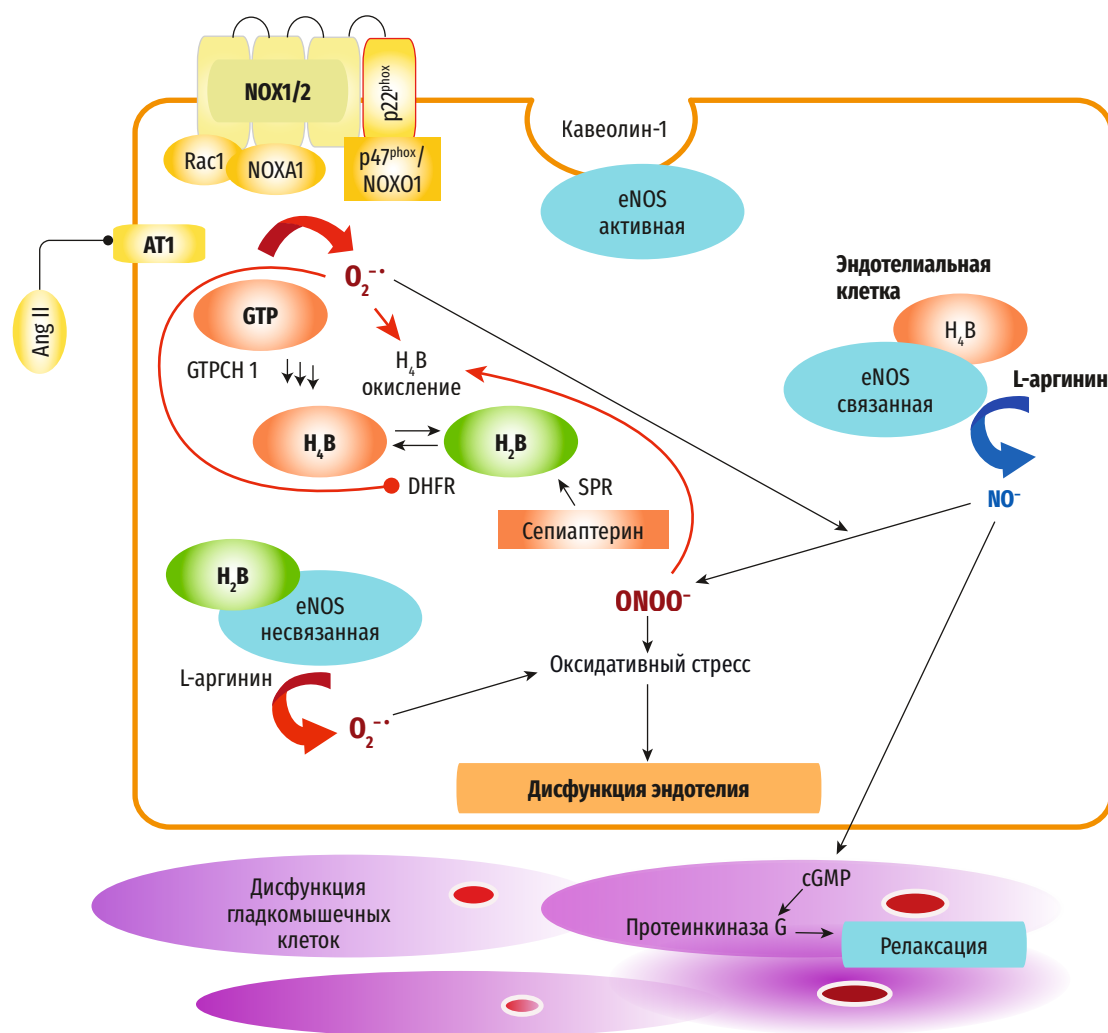


Рис. 4. Эндотелиальная дисфункция из-за разобщения eNOS [56] в нашей модификации.

Rac1 — белок-субстрат 1 ботулинического токсина С3, связанный с Ras и развитием сосудов; AngII — ангиотензин II; AT1 — рецептор ангиотензина II; GTP — гуанизинтрифосфат; GTPCH1 — гуанизинтрифосфат-циклолидроза 1; DHFR — дигидрофолатредуктаза; NO — оксид азота; eNOS — эндотелиальная NO-синтаза; H_4B — тетрагидробиоптерин; H_2B — 7,8-дигидробиоптерин; NOX1 — изоформа 1 НАДФН-оксидазы; NOX2 — изоформа 2 НАДФН-оксидазы; NOXA1 — активатор НАДФН-оксидазы 1; SPR — сепиаптеринредуктаза; cGMP — циклический гуанозинмонофосфат; p22phox — белок цитохрома b нейтрофилов человека (CYBA)

предшественника H_4B сепиаптерина в H_2B до его преобразования в H_4B DHFR. Патологические стимулы, такие как AngII, активируют изоформу 1 НАДФН-оксидазы (NOX1) для производства супероксида в эндотелиальных клетках. Это в свою очередь вызывает пероксинитритзависимое окисление H_4B и дефицит DHFR, зависящий от пероксида водорода, что приводит к стойкому снижению биодоступности H_4B . Продукция супероксида несвязанным eNOS дополнительно поддерживает окислительный стресс в сосудистой системе, что приводит к эндотелиальной дисфункции, нарушению эндотелийзависимой вазорелаксации и повышению АД [43, 56, 83].

Эндотелиальная дисфункция в условиях сердечно-сосудистых факторов риска — гиперхолестеринемии, сахарного диабета, курения, гипертонии — зависит от продукции АФК (ROS) и последующего снижения сосудистой биодоступности NO. Ферменты, продуцирующие ROS, участвующие в повышенном окислительном стрессе в сосудистой ткани, активируют НАДФН-оксидазу, ксантинооксидазу и митохондриальные ферменты, продуцирующие супероксид. Последний, продуцируемый НАДФН-оксидазой, может реагировать с NO, тем самым стимулируя выработку продукта реакции NO/супероксида пероксинитрита. Пероксинитрит расцепляет eNOS, переключая антиатеросклеротический фермент, продуцирующий NO, на фермент, который может ускорить атеросклеротический процесс за счет выработки супероксида [78]. Повышенный окислительный стресс в сосудистой системе не ограничивается эндотелием и затрагивает слой гладкомышечных клеток сосуда, усиливая агрессивность развития атеросклеротического процесса и его осложнений.

Заболевание сердечно-сосудистой системы XXI в. — гипертония, связанная с различными факторами, включая стрессорные воздействия, изменение образа жизни, способствует развитию атеросклероза, однако взаимодействие вазоактивных и гемодинамических факторов остается до конца невыясненным. Эндотелиальная дисфункция осложняет гипертонию и способствует развитию атеросклероза [20, 42, 83]. Патогенез заболевания обусловлен снижением биодоступности вазодилататора NO и повышением активности вазоконстрикторов, включая ангиотензин (Ang) II и АФК (ROS). AngII снижает биодоступность NO, способствует окислительному стрессу, нарушая важную функцию NO — препятствие вазокон-

стрикторным и проатеросклеротическим эффектам AngII. Гипертония является сосудистым диатезом, характеризующимся локальной активацией AngII и ROS, полученных из оксидазы НАД(Ф)Н, в условиях недостаточного содержания NO [18]. Для профилактики и/или предотвращения развития атеросклероза антигипертензивная терапия должна быть направлена на восстановление гомеостатического баланса между вазоактивными факторами в сосудистой стенке [17, 18, 72, 79].

Согласно критериям заболеваний, используемым ВОЗ, применен контрольный список критериев биологического старения человека и болезней МКБ-11 для возможной классификации старения человека как заболевания [48].

Контрольный список критериев старения и болезней МКБ-11 [48]:

- 1) симптоматология проявления — известная картина признаков, симптомов и связанных с ними результатов;
- 2) этиология — лежащий в основе объяснительный механизм;
- 3) течение и результат — четкая модель развития с течением времени;
- 4) ответ на лечение — известная закономерность развития с течением времени;
- 5) связь с генетическими факторами — генотипы, модели экспрессии генов;
- 6) взаимодействие с факторами окружающей среды.

Критерии заболеваний, используемые ВОЗ, были применены к биологическому старению человека для оценки того, можно ли классифицировать старение как заболевание. Исследователи применили критерии ВОЗ, включающие диагностику, механизмы, течение, исходы, вмешательства и генетические/средовые факторы, к старению человека и обнаружили, что оно соответствует этим критериям и может быть обоснованно признано болезнью.

Биологическое старение можно диагностировать с помощью индексов хрупкости, функциональных биомаркеров крови. Описан ряд основных причинных механизмов старения человека, вовлеченных в различные органы, таких как воспаление, репликативное клеточное старение, иммунное старение, дисфункции протеостаз, митохондриальные дисфункции, склонность к фиброзу, гормональное старение, изменения состава тела и т. д.

Повышенная жесткость крупных артерий и эндотелиальная дисфункция являются факторами риска и вызывают развитие ССЗ у пожилых

людей. Старение классифицируется как заболевание в контексте МКБ-11 [98]. В настоящее время определены клинические, генетические и экологические факторы старения, установлено, что признаки старения человека возможно отнести к заболеваниям в связи с соответствием его критериев критериям МКБ-11 [61].

Таким образом, ССЗ можно считать истинными болезнями старения. Артериальная дисфункция играет важную причинную роль в подавляющем большинстве ССЗ. Возрастную артериальную/сосудистую дисфункцию отмечают при отсутствии клинических проявлений и факторов риска ССЗ. Она является первичным признаком старения, который может быть предшественником развития клинических симптомов ССЗ. Специфические возрастные изменения в артериях всех типов, включая крупные эластические артерии, мелкие резистивные артерии и микроциркуляторное русло, приводят к дисфункциональному сосудистому фенотипу, который предшествует ССЗ. Универсального набора биомаркеров старения не существует, однако биомаркеры старения связаны с многими возрастными заболеваниями, в связи с этим возможно мультиплексировать эпигенетические, транскриптомные, протеомные, сигнальные, метаболомные, метагеномные и фенотипические биомаркеры, чтобы отслеживать на современном этапе прогрессирование старения как заболевания [27, 36, 57, 62, 63, 77]. Классификация старения как заболевания с многочисленными кодами болезней по МКБ, облегчающими терапевтические вмешательства и профилактические стратегии, стимулирует разработку новых подходов для решения проблемы старения как корригируемого состояния и улучшения качества жизни пожилого человека [1, 12, 13, 89, 98].

Заключение

Учитывая причинно-следственные события, которые приводят от эндотелиальной дисфункции к развитию атеросклероза, острых сосудистых катастроф, связанных с процессами старения организма человека, следует отметить необходимость первичной и вторичной профилактической терапии, направленной на нормализацию эндотелиальной функции. Это является важной задачей клинических исследований и новых терапевтических стратегий, включая создание новых перспективных препаратов, продуктов природного и растительного происхождения для достижения этой цели. Современная медицина ориентируется на новые подходы не только в лечении существующих забо-

леваний, но и в профилактике факторов риска до их развития, а также на новые стратегии восстановительной медицины, осуществляя переход в базовой концепции от «ухода за больными» к «здоровоохранению» и «здоровьесбережению».

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Анисимов В.Н., Редько А.А., Финагентов А.В. и др. Системная поддержка повышения качества жизни граждан старшего поколения в России: проблемы и перспективы // Успехи геронтол. 2020. Т. 33, № 5. С. 825–837.
2. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионар. кровообращ. и микроциркуляция. 2017. Т. 16. С. 4–15.
3. Гребенчиков О.А., Долгих В.Т., Прокофьев М.Д. Эндотелиальная дисфункция как важнейший патогенетический фактор развития критического состояния // Вестн. СурГУ. Медицина. 2021. Т. 49, № 3. С. 51–60.
4. Дзугкоев С.Г., Можаяева И.В., Такоева Е.А. и др. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции // Фундаментальные исследования. 2014. Т. 4, № 1. С. 198–204.
5. Дорофиев Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности: обзор литературы // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2018. Т. 68. С. 107–116.
6. Кершенгольц Б.М., Колосова О.Н. Старение — процесс уменьшения адаптивного потенциала организма как саморегулируемой системы // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 9-1. С. 46–52.
7. Корякин А.М., Епифанцева Н.Н., Ешева Л.А. и др. Повреждение, воспаление сосудистого эндотелия, гиперкоагуляция как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных хроническим алкоголизмом // Сибирский мед. журн. 2014. Т. 29, № 4. С. 52–55.
8. Мамедзаде А.Я., Алиев М.Х., Гусейнова Ш.М. и др. Эндотелиальная дисфункция и нарушение лимфатического дренажа тканей в патогенезе диабетических микроангиопатий // Патол. физиол. и экспер. тер. 2020. Т. 64, № 1. С. 91–97.
9. Мамедова Ф.И. Влияние окислительного стресса на эндотелий у больных сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // Казанский мед. журн. 2020. Т. 101 № 1. С. 13–17.
10. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических заболеваний // Казанский мед. журн. 2015. Т. 96, № 4. С. 659–665.
11. Радайкина О.Г., Власов А.П., Мышкина Н.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы // Ульяновский мед.-биол. журн. 2018. № 4. С. 8–17.
12. Рубинский А.В., Линькова Н.С., Чалисова Н.И. и др. Эпигенетическая регуляция адаптогенеза при патологии и старении // Успехи геронтол. 2021. Т. 34, № 1. С. 10–17.
13. Хавинсон В.Х., Попович И.Г., Рыжак Г.А. и др. Лекарственные пептидные препараты в аспекте доказательной медицины // Патогенез. 2021. Т. 19, № 1. С. 19–29.
14. Bisoendial R.J., Boekholdt S.M., Vergeer M. et al. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease // Europ. Heart J. 2010. Vol. 31. P. 2087–2091.
15. Bryan N.S. Nitric oxide enhancement strategies // Future Sci. OA. 2015. Vol. 1. P. 1–8.
16. Calimport S., Bentley B.L., De Magalhaes J.P., Viniguerra M. To help aging populations, classify organismal senescence // Science. 2019. Vol. 366 (6465). P. 576–578.
17. Cheng Z.J., Vapaatalo H., Mervaala E. Angiotensin II and vascular inflammation // Med. Sci. Monit. 2006. Vol. 11. P. RA194–RA205.
18. Daiber A., Oelze M., Daub S. et al. Vascular redox signaling, redox switches in endothelial nitric oxide synthase and endothelial dysfunction // In: Systems biology of free radicals and antioxidants / I. Laher (ed.). Berlin: Springer-Verlag, 2014. P. 1177–1211.

19. Donato A.J., Machin D.R., Lesniewski L.A. Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related // Dis. Circ. Res. 2018. Vol. 123. P. 825–848.
20. Dowsett L., Higgins E., Alanazi S. et al. ADMA: A key player in the relationship between vascular dysfunction and inflammation in atherosclerosis // J. clin. Med. 2020. Vol. 9. P. 3026.
21. Dragovich M.A., Chester D., Fu B.M. et al. Mechano-transduction of the endothelial glycocalyx mediates nitric oxide production through activation of TRP channels // Amer. J. Physiol. Cell Physiol. 2016. Vol. 311, № 6. P. 846–853.
22. Duranski M.R., Greer J.J., Dejam A. et al. Cytoprotective effects of nitrite during in vivo ischemia-reperfusion of the heart and liver // J. clin. Invest. 2005. Vol. 115, № 5. P. 1232–1240.
23. Dyck G.J.B., Raj P., Zieroth S. et al. The effects of resveratrol in patients with cardiovascular disease and heart failure: A narrative review // Int. J. molec. Sci. 2019. Vol. 20, № 4. P. 904.
24. Elrod J.W., Calvert J.W., Gundewar S. et al. Nitric oxide promotes distant organ protection: Evidence for an endocrine role of nitric oxide // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2008. Vol. 105, № 32. P. 11430–11435.
25. Erdmann J., Stark K., Esslinger U.B. et al. Dysfunctional nitric oxide signalling increases risk of myocardial infarction // Nature. 2013. Vol. 504 (7480). P. 432–436.
26. Erzurum S., Ghosh S., Janocha A. et al. Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. P. 17593–17598.
27. Fahy G.M., Brooke R.T., Watson J.P. et al. Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans // Aging Cell. 2019. Vol. 18. Is. 6. P. e13028. <https://doi.org/10.1111/acel.13028>
28. Ferdinandy P. Peroxynitrite: Just an oxidative/nitrosative stressor or a physiological regulator as well? // Brit. J. Pharmacol. 2006. Vol. 148, № 1. P. 1–3. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706693>
29. Fernández-Hernando C., Fukata M., Bernatchez P.N. et al. Identification of Golgi-localized acyl transferases that palmitoylate and regulate endothelial nitric oxide synthase // J. Cell Biol. 2006. Vol. 174, № 3. P. 369–377.
30. Fleming I., Fisslthaler B., Dimmeler S. et al. Phosphorylation of Thr(495) regulates Ca(2+)/calmodulin-dependent endothelial nitric oxide synthase activity // Circ. Res. 2001. Vol. 88, № 11. P. E68–75. <https://doi.org/10.1161/hh1101.092677>
31. Fleming I., Busse R. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase // Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2003. Vol. 284, № 1. P. R1–12. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00323.2002>
32. Fulton D., Fontana J., Sowa G. et al. Localization of endothelial nitric-oxide synthase phosphorylated on serine 1179 and nitric oxide in Golgi and plasma membrane defines the existence of two pools of active enzyme // J. biol. Chem. 2002. Vol. 277, № 6. P. 4277–4284.
33. Ghasemi A., Zahedi S. Is nitric oxide a hormone? // Iran Biomed. J. 2011. Vol. 15, № 3. P. 59–65.
34. Giles L.V. The effect of low and high-intensity cycling in diesel exhaust on flow-mediated dilation, circulating NOx, endothelin-1 and blood pressure // PLoS ONE. 2018. Vol. 13. Iss. 2. P. e0192419. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192419>
35. Gladwin M.T. Cardiovascular complications and risk of death in sickle-cell disease // Lancet. 2016. Vol. 387. Is. 10037. P. 2565–2574.
36. Green D.R., Galluzzi L., Kroemer G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging // Science. 2011. Vol. 333. P. 1109–1112.
37. Golbidi S., Edvinsson L., Laher I. Smoking and endothelial dysfunction // Curr. Vasc. Pharmacol. 2020. Vol. 18. P. 1–11.
38. Hackshaw A., Morris J.K., Boniface S. et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: Meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports // Brit. med. J. 2018. Vol. 360. P. j5855.
39. Hayashi H. S-Nitrosylation of β -arrestins biases receptor signaling and confers ligand independence // Molec. Cell. 2018. Vol. 70. P. 473–487.
40. Heathcote H.R., Lee M.D., Zhang X. et al. Endothelial TRPV4 channels modulate vascular tone by Ca(2+)-induced Ca(2+) release at inositol 1,4,5-trisphosphate receptors // Brit. J. Pharmacol. 2019. Vol. 176. P. 3297–3317.
41. Heidenreich P.A., Trogon J.G., Khavjou O.A. et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the united states: A policy statement from the American Heart Association // Circulation. 2011. Vol. 123. P. 933–944.
42. Herrero-Fernandez B., Gomez-Bris R., Somovilla-Crespo B., Gonzalez-Granado J.M. Immunobiology of atherosclerosis: A complex net of interactions // Int. J. molec. Sci. 2019. Vol. 20. P. 5293.
43. Herold S., Faco A. Reactions of peroxynitrite with globin proteins and their possible physiological role // Comp. Biochem. Physiol. A molec. Integr. Physiol. 2005. Vol. 142. P. 124–129.
44. Huang J., Motto D.G., Bundle D.R., Sadler J.E. Shiga toxin B subunits induce VWF secretion by human endothelial cells and thrombotic microangiopathy in ADAMTS13-deficient mice // Blood. 2010. Vol. 116. P. 3653–3659.
45. Huerta-Delgado A.S., Roffe-Vazquez D.N., Gonzalez-Gil A.M. et al. Serum irisin levels, endothelial dysfunction, and inflammation in pediatric patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome // J. Diabetes Res. 2020. Vol. 2020. Article ID 1949415. P. 1–16. <https://doi.org/10.1155/2020/1949415>
46. Jansson E.A., Huang L., Malkey R. et al. A mammalian functional nitrate reductase that regulates nitrite and nitric oxide homeostasis // Nat. Chem. Biol. 2008. Vol. 4. P. 411–417.
47. Khaddaj M.R., Mathew J.C., Kendrick D.J., Braun A.P. The vascular endothelium: A regulator of arterial tone and interface for the immune system // Crit. Rev. clin. Lab. Sci. 2017. Vol. 54. P. 458–470.
48. Khaltourina D., Matveyev Y., Alekseev A. et al. Aging fits the disease criteria of the international classification of diseases // Mech. Ageing Devel. Sci. Direct. 2020. Vol. 189. P. 111230. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111230>
49. Kirsch J., Schneider H., Pagel J.I. et al. Endothelial dysfunction, and a prothrombotic, proinflammatory phenotype is caused by loss of mitochondrial thioredoxin reductase in endothelium // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2016. Vol. 36. P. 1891–1899.
50. Kolluru G.K., Siamwala J.H., Chatterjee S. eNOS phosphorylation in health and disease // Biochimie. 2010. Vol. 92, № 9. P. 1186–1198.
51. Kolotlylo O.B. Correction of endothelial dysfunction and impaired microcirculation in patients with critical ischemia of the lower extremities and a high risk of development of reperfusion-reoxygenation complications // Int. J. Endocrinol. 2019. № 15 (6). P. 453–458.
52. La'Hteenvuo J., Rosenzweig A. Effects of aging on angiogenesis // Circ. Res. 2012. Vol. 110. P. 1252–1264.
53. Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II // Circulation. 2013. Vol. 107. P. 346–354.
54. Lau D., Baldus S. Myeloperoxidase and its contributory role in inflammatory vascular disease // Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 111. P. 16–26.
55. Lee J.E., Patel K., Almodovar S. et al. Dependence of Golgi apparatus integrity on nitric oxide in vascular cells: Implications in pulmonary arterial hypertension // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2011. Vol. 300, № 4. P. 1141–1158.
56. Li Q., Youn J.Y., Cai H. Mechanisms and consequences of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in hypertension // J. Hypertens. 2015. Vol. 33, № 6. P. 1128–1136.
57. Lorenzon Dos Santos J., Quadros A.S., Weschenfelder C. et al. Oxidative stress biomarkers, nut-related antioxidants, and cardiovascular disease // Nutrients. 2020. Vol. 12. P. 682.
58. Lundberg J.O., Govoni M. Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide // Free Radic. Biol. Med. 2004. Vol. 37, № 3. P. 395–400.
59. Madhu L.N., Kodali M. Shetty A.K. Promise of metformin for preventing age-related cognitive dysfunction // Neural Regenerat. Res. 2022. Vol. 17. P. 503–507.
60. Marin E.P., Derakhshan B., Lam T.T. et al. Endothelial cell palmitoylproteomic identifies novel lipid-modified targets and potential substrates for protein acyl transferases // Circ. Res. 2012. Vol. 110, № 10. P. 1336–1344.

61. McCrory C., Kenny R.A. Rebuking the concept of ageing as a disease // *Lancet Diabet. Endocr.* 2018. Vol. 6 (10). P. 768. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30266-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30266-3)
62. Medina-Leyte D. J., Zepeda-García O., Domínguez-Pérez M. et al. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: Potential biomarkers and promising therapeutic approaches // *Int. J. molec. Sci.* 2021. Vol. 22. № 8. P. 3850.
63. Mikhed Y., Daiber A., Steven S. Mitochondrial Oxidative Stress, Mitochondrial DNA damage and their role in age-related vascular dysfunction // *Int. J. molec. Sci.* 2015. Vol. 16 (7). P. 15918–15953.
64. Mundi S., Massaro M., Scoditti E. et al. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors—a review // *Cardiovasc. Res.* 2018. Vol. 114. P. 35–52.
65. Oliveira G.B., Avezum A., Roeber L. Cardiovascular disease burden: Evolving knowledge of risk factors in myocardial infarction and stroke through population-based research and perspectives in global prevention // *Front. Cardiovasc Med.* 2015. Vol. 2. P. 32. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2015.00032>
66. Osman R., L'Allier P.L., Elgharib N., Tardif J.C. Critical appraisal of C-reactive protein throughout the spectrum of cardiovascular disease // *Vasc. Hlth Risk Manag.* 2006. Vol. 2. P. 221–237.
67. Paneni F., Diaz Canestro C., Libby P. et al. The aging cardiovascular system: Understanding it at the cellular and clinical levels // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 69. P. 1952–1967.
68. Pober J.S., Sessa W.C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* 2007. № 7. P. 803–815.
69. Rafikov R., Fonseca F.V., Kumar S. et al. eNOS activation and NO function: Structural motifs responsible for the post-translational control of endothelial nitric oxide synthase activity // *J. Endocr.* 2011. Vol. 210, № 3. P. 271–284.
70. Rahimi N. Defenders and challengers of endothelial barrier function // *Front. Immunol.* 2017. № 8. P. 1847.
71. Ramadoss J., Pastore M.B., Magness R.R. Endothelial caveolar subcellular domain regulation of endothelial nitric oxide synthase // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2013. Vol. 40, № 11. P. 753–764.
72. Ras R.T., Streppel M.T., Draijer R., Zock P.L. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: A systematic review with meta-analysis // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 168. P. 344–351.
73. Rassaf T., Ferdinandy P., Schulz R. Nitrite in organ protection // *Brit. J. Pharmacol.* 2014. Vol. 171, № 1. P. 1–11.
74. Rembold C.M., O'Connor M., Clarkson M. et al. Selected contribution: HSP20 phosphorylation in nitroglycerin- and forskolin-induced sustained reductions in swine carotid media tone // *J. Appl. Physiol.* 2001. Vol. 91, № 3. P. 1460–1466.
75. Ridker P.M., MacFadyen J.G., Glynn R.J. et al. Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk in contemporary practice: Secondary analyses from the cardiovascular inflammation reduction trial // *Europ. Heart J.* 2020. Vol. 41. P. 2952–2961.
76. Rodríguez-Rodríguez R., Stankevicius E., Herrera M.D. et al. Oleanolic acid induces relaxation and calcium-independent release of endothelium-derived nitric oxide // *Brit. J. Pharmacol.* 2008. Vol. 155, № 4. P. 535–546.
77. Scioli M.G., Storti G., D'Amico F. et al. Oxidative stress and new pathogenetic mechanisms in endothelial dysfunction: potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets // *J. clin. Med.* 2020. № 9. P. 1995.
78. Schulz E., Jansen T., Wenzel P. et al. Nitric oxide, tetrahydropterin, oxidative stress, and endothelial dysfunction in hypertension // *Antioxid. Redox. Signal.* 2008. Vol. 10, № 6. P. 1115–1126.
79. Schulman I.H., Zhou M.S., Raj L. Interaction between nitric oxide and angiotensin II in the endothelium: role in atherosclerosis and hypertension // *J. Hypertens. Suppl.* 2006. Vol. 24, № 1. P. S45–50.
80. Seals D.R., Nagy E.E., Moreau K.L. Aerobic exercise training and vascular function with ageing in healthy men and women // *J. Physiol.* 2019. Vol. 597. P. 4901–4914.
81. Shiva S. Nitrite: A physiological store of nitric oxide and modulator of mitochondrial function // *Redox Biol.* 2013. Vol. 1. P. 40–44.
82. Spescha R.D., Klohs J., Semerano A. et al. Post-Ischaemic silencing of p66Shc reduces ischaemia/reperfusion brain injury and its expression correlates to clinical outcome in stroke // *Europ. Heart J.* 2015. Vol. 36. P. 1590–1600.
83. Taddei S., Bruno R.M. Endothelial dysfunction in hypertension: Implications for treatment // *J. Hypertens.* 2015. Vol. 33, № 6. P. 1137–1138.
84. Tanaka H., Dinenna F.A., Seals D.R. Age-related increase in femoral intima-media thickness in healthy humans // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. Vol. 20. P. 2172.
85. Van Faassen E.E., Bahrami S., Feelisch M. et al. Nitrite as regulator of hypoxic signaling in mammalian physiology // *Med. Res. Rev.* 2009. Vol. 29, № 5. P. 683–741.
86. Van Hinsbergh V.W. Endothelium — role in regulation of coagulation and inflammation // In: *Seminars in Immunopathology.* Berlin/Heidelberg: Springer, 2012. P. 93–106.
87. Villalba N., Sonkusare S.K., Longden T.A. et al. Traumatic brain injury disrupts cerebrovascular tone through endothelial inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide gain of function // *J. Amer. Heart Ass.* 2014. Vol. 3 (6). P. e001474. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.114.001474>
88. Villanueva C., Giulivi C. Subcellular and cellular locations of nitric oxide synthase isoforms as determinants of health and disease // *Free Radic. Biol. Med.* 2010. Vol. 49, № 3. P. 307–316.
89. Vinogradova I.A., Matveeva Yu.P., Zhukova O.V. et al. Melatonin prevents the development of age-related pathology in male rats during accelerated aging caused by impaired photoperiodism // *Adv. Geront.* 2021. Vol. 11, № 1. P. 77–82.
90. Weidner C.I., Lin O., Koch C.M., Wagner W. Aging of blood can be tracked by DNA methylation changes at just three CpG sites // *Genome Biol.* 2014. Vol. 15. P. R24. <http://dx.doi.org/10.1186/gb-2014-15-2-r24>
91. Whalen E.J., Foster M.W., Matsumoto A. et al. Regulation of β -Adrenergic receptor signaling by S-Nitrosylation of G-Protein-Coupled receptor kinase 2 // *Cell.* 2007. Vol. 129. Is. 3. P. 511–522.
92. Whitsett J., Martásek P., Zhao H. et al. Endothelial cell superoxide anion radical generation is not dependent on endothelial nitric oxide synthase-serine 1179 phosphorylation and endothelial nitric oxide synthase dimer/monomer distribution // *Free Radic. Biol. Med.* 2006. Vol. 40, № 11. P. 2056–2068.
93. Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F. et al. The clinical implications of endothelial dysfunction // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 42, № 7. P. 1149–1160.
94. Yan G., You B., Chen S.P. et al. Tumor necrosis factor- α downregulates endothelial nitric oxide synthase mRNA stability via translation elongation factor 1- α 1 // *Circ. Res.* 2008. Vol. 103, № 6. P. 591–597.
95. Zeng Y., Zhang X.F., Fu B.M., Tarbell J.M. The Role of endothelial surface glycocalyx in mechanosensing and transduction // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018. Vol. 1097. P. 1–27. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-96445-4_1
96. Zhang H., Park Y., Wu J. et al. Role of TNF- α in vascular dysfunction // *Clin. Sci.* 2009. Vol. 116. P. 219–230.
97. Zhao F., Zhong L., Luo Y. Endothelial glycocalyx as an important factor in composition of blood-brain barrier // *CNS Neurosci. Ther.* 2021. Vol. 27. Is. 1. P. 26–35.
98. Zhavoronkov A., Bhullar B. Classifying aging as a disease in the context of ICD-11 // *Front. Genet.* 2015. Vol. 6. P. 326.

Поступила в редакцию 26.06.2025
 После доработки 26.06.2025
 Принята к публикации 24.07.2025

T.V. Shushpanova^{1,2}, *N.A. Bokhan*^{1,3}, *I.N. Smirnova*², *E.V. Gameeva*²,
*A.M. Stepanova*², *T.P. Novozheeva*¹, *T.V. Kazennykh*^{1,3}, *O.V. Shushpanova*⁴,
*S.M. Safronov*⁵, *R.G. Boev*⁵, *N.P. Garganeeva*^{1,3}, *V.V. Udut*⁵

**VASCULAR DYSFUNCTION: PROCESSES DUE TO AGING, APPROACHES
TO RESTORATIVE THERAPY AND PREVENTION (PART 1)**

¹ Research Institute of Mental Health Tomsk National Research Medical Center of RAS, 4 Aleutskaya str., Tomsk 634014, e-mail: shush59@mail.ru; ² Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 6 bldg. 1 Rodnikovaya str., Goluboe Village, Solnechnogorsk Urban District, 141551, Moscow Region;

³ Siberian State Medical University, 2 Moskovskiy tract, Tomsk 634050; ⁴ Scientific Center for Mental Health, 34 Kashirskoe road, Moscow 115522; ⁵ E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine Tomsk National Research Medical Center of RAS, 3 Lenin ave., Tomsk 634028

Currently, clinical, genetic and environmental factors of aging have been identified; it has been established that signs of human aging can be attributed to diseases due to their compliance with ICD-11 criteria. Causal events leading from endothelial dysfunction to the development of atherosclerosis are associated with age-related changes and aging. In this regard, much attention is paid to the study of biological aging in humans, which will stimulate the development of new therapeutic strategies. The prevalence of cardiovascular diseases (CVD) increases significantly with age. Risk factors and predictors of cardiovascular events, such as hypertension, atherosclerosis, diabetes, are observed with greater frequency in older people. The main factor in vascular aging is endothelial dysfunction, characterized by impaired endothelium-dependent signaling processes. Vascular endothelium plays a fundamental role in the regulation of vascular tone and structure, maintaining vascular homeostasis through complex interactions with cells in the wall and lumen of the vessel, balancing the production of vasodilators, the main one of which is nitric oxide (NO). Endogenously generated NO has, in addition to paracrine, an endocrine function, causes a remote physiological reaction in various organs and stimulates cellular signaling. Endothelial dysfunction is defined as combined changes in the endothelial phenotype that contribute to the development of atherosclerosis and acute coronary syndromes. Activities aimed at eliminating endothelial dysfunction lead to a decrease in the risk of developing CVD.

Key words: *aging, vascular endothelium, endothelial dysfunction, atherosclerosis, cardiovascular diseases, vascular homeostasis, nitric oxide, nitric oxide synthase*

И.Н. Безменова, И.В. Аверьянова

ПОЛИМОРФИЗМ –786Т>С (RS2070744) ГЕНА *NOS3* КАК ФАКТОР РИСКА НАРУШЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ*

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения РАН, 685000, Магадан, пр. Карла Маркса, 24, e-mail: lependina_bel@mail.ru

Согласно современным представлениям, старение определяется сложным взаимодействием генетических факторов и условий среды. Поиск информативных предикторов здорового долголетия является одной из актуальных задач современной науки. Цель работы — анализ возрастных перестроек вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы на основе характеристик вариабельности сердечного ритма (ВСР) с учётом различных вариантов полиморфизма –786Т>С (rs2070744) гена *NOS3*. В соответствии с поставленной целью выполнено поперечное исследование с участием 245 мужчин-северян трёх возрастных периодов онтогенеза: 1-й — юноши ($n=109$, средний возраст — $18,3\pm 0,3$ года); 2-й — мужчины зрелого возраста ($n=97$, средний возраст $39,5\pm 0,8$ года); 3-й — мужчины пожилого возраста ($n=39$, средний возраст — $65,5\pm 1,5$ года). Генотипирование полиморфизма –786Т>С (rs 2070744) проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов «SNP-Скрин» («Синтол», Россия). Регистрация ВСР осуществлена на комплексе «Варикард» (Россия) с программным обеспечением VARICARD-KARDi. Регистрировали ряд параметров ВСР во временной и частотной областях. Для всех показателей ВСР, отражающих активность парасимпатического звена вегетативной нервной системы, отмечено их возраст-ассоциированное снижение, но скорость изменения связана с полиморфизмом –786Т>С (rs 2070744) гена *NOS3*: максимальную степень снижения параметров ВСР наблюдали у носителей функционально ослабленного аллеля *NOS3**С (обследуемые с генотипами ТС+СС). Учитывая возрастную зависимость ВСР, использование её в прогностических целях требует понимания нормального диапазона в разных возрастных категориях, в том числе и с учётом ассоциаций с полиморфизмом –786Т>С (rs 2070744) гена *NOS3*. Генотип ТТ связан с более благоприятной вагусно-опосредованной ВСР и может рассматриваться в качестве предиктора снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: *вариабельность сердечного ритма, генетический полиморфизм, старение, оксид азота*

Старение населения уже стало одной из наиболее значимых социальных трансформаций в развитых странах и одновременно вызовом XXI в. [9]. Необходимо понимание данного процесса и поиск физиологических детерминант, предсказывающих здоровое долголетие. Одним из показателей, который, по-видимому, играет ключевую роль, является дисфункция вегетативной нервной системы [1, 4, 19]. Вариабельность сердечного ритма (ВСР), которая представляет собой величину разницы между колебаниями соседних интервалов $R-R$, является неинвазивным инструментом мониторинга, который можно использовать для оценки баланса симпатического и парасимпатического тонуса и вегетативной активности в сердце [14]. Параметры ВСР считаются ранними и потенциально обратимыми показателями вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы [12]. В частности, повышенная симпатическая и/или сниженная парасимпатическая активность были связаны с повышенным риском ряда сердечных исходов, таких как внезапная сердечная смерть, сердечная недостаточность, желудочковая аритмия или гипертензия [20]. Данные о том, что старение связано с прогрессирующим снижением ВСР (показателя вегетативной функции), позволяют предположить, что здоровое долголетие зависит от сохранения вегетативной функции, в частности ВСР парасимпатического звена. В старших возрастных группах обратимость снижения ВСР парасимпатического звена и ее последующее повышение явля-

* Работа выполнена за счёт бюджетного финансирования Федерального государственного бюджетного учреждения науки Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения 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).

ются ключевыми факторами, определяющими продолжительность жизни. Стабильно высокая ВСР у пожилых людей представляет собой маркер, предсказывающий продолжительность жизни [39].

Согласно современным представлениям, старение определяется сложным взаимодействием генетических факторов и условий среды [26]. Выявление фундаментальных механизмов старения, в том числе генетически обусловленных, является необходимой предпосылкой для продления жизни и разработки эффективных мер сохранения активного долголетия [5, 6, 36].

Известно, что оксид азота (NO) — плейотропная молекула, являющаяся в том числе и центральным регулятором гомеостаза в сердечно-сосудистой физиологии [17, 25]. В организме человека и млекопитающих синтез NO осуществляют три изоформы оксида азота (NOS): нейрональная (nNOS, NO-синтаза I типа), впервые обнаружена в нейронах, где и преимущественно экспрессируется, производя NO, который выполняет функцию нейронального мессенджера; iNOS (макрофагальная, NO-синтаза II типа) — индуцибельная NO-синтаза, которая экспрессируется клетками только под воздействием разных стимулов; eNOS (эндотелиальная NO-синтаза III типа), которая впервые обнаружена в эндотелиоцитах и является основным продуцентом NO в сосудистой стенке [3]. eNOS кодируется высокополиморфным геном *NOS3*, локализованным в области 7q35-7q36 хромосомы 7 у человека. Известно, что большая часть вариабельности продуцируемого уровня NO обусловлена генетически [24]. Доказана ассоциация уровня метаболитов NO в крови с полиморфизмом –786T>C (rs2070744) гена *NOS3*, при этом аллель *NOS3**C является функционально ослабленным вариантом, детерминирующим производство более низких концентраций NO [8]. Данные, полученные на животных, свидетельствуют о том, что NO активирует модуляцию в отделах вегетативной нервной системы (симпатического и парасимпатического), действуя одновременно как симпатолитическое средство [34], а также ослабляя реакции сердечно-сосудистой системы на симпатическую стимуляцию [18] и увеличивая активность в центральных блуждающих мотонейронах, усиливая ответ на стимуляцию блуждающего нерва [13]. NOS экспрессируется во многих локализованных популяциях нейронов, как центральных, так и периферических, которые регулируют вегетативную функцию сердечно-сосудистой системы. NO, генерируемый в этих участках, по-видимому,

обладает значительной нейромодулирующей активностью с суммарным эффектом активации блуждающего нерва сердца и симпатического торможения [11]. Показано, что на электрическую активность синусового узла влияют совместно высвобождаемые факторы, в том числе NO [28].

Ранее в наших исследованиях было показано влияние полиморфизма –786T>C (rs2070744) гена *NOS3* на исходную вегетативную регуляцию у здоровых людей. Так, вегетативный контроль сердечно-сосудистой системы в группе гомозигот TT характеризовался относительным доминированием парасимпатической активности, тогда как наличие в генотипе функционально ослабленного аллеля *NOS3**C (генотипы TC+CC) приводило к негативному влиянию на сердечный вегетативный профиль, проявляющемуся сдвигом вегетативной нервной регуляции в сторону симпатической активности [2]. Данных об изменениях ВСР в возрастном аспекте с учётом полиморфизма –786T>C (rs2070744) гена *NOS3* в литературе явно недостаточно.

Цель работы — анализ возрастных перестроек вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы на основе характеристик ВСР с учётом различных вариантов полиморфизма –786T>C (rs2070744) гена *NOS3*.

Материалы и методы

На базе Научно-исследовательского центра «Арктика» Дальневосточного отделения РАН (Магадан) проведено одноцентровое поперечное сравнительное исследование в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательского центра «Арктика» Дальневосточного отделения РАН (заключение № 002/021 от 26.11.2021). До включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

Изучена популяция мужчин-северян, преимущественно европеоидов, проживающих или рождённых на территории Магаданской обл. Обследуемая выборка была сформирована сплошным методом из числа мужчин, удовлетворяющих критериям включения: условно здоровые мужчины, относящиеся к I–II группе здоровья; неродственные мужчины. Критерии исключения: наличие подтвержденных хронических или инфекционных заболеваний; наличие жалоб на состояние здоровья в период исследования; отсутствие информированного согласия на участие в исследовании.

Общий объем сформированной для обследования выборки составил 245 человек. Для решения цели исследования общую выборку разделили на три группы в соответствии с возрастной периодизацией (1965 г.): 1-я — юноши (17–21 год, $n=109$, средний возраст — $18,3\pm 0,3$ года); 2-я — мужчины зрелого возраста (22–60 лет, $n=97$, средний возраст — $39,5\pm 0,8$ года); 3-я — мужчины пожилого возраста (61–74 года, $n=39$, средний возраст — $65,5\pm 1,5$ года). Для оценки ассоциаций исследуемых параметров ВСР с полиморфизмом $-786T>C$ (rs 2070744) гена *NOS3* каждая возрастная группа была дифференцирована на две подгруппы в соответствии с наличием в генотипе функционально ослабленного аллельного варианта *NOS3*С*: гомозиготы ТТ (юноши — $n=48$, зрелый возраст — $n=45$, пожилой возраст — $n=16$) и носители аллельного варианта *NOS3*С* — с генотипами ТС+СС (юноши — $n=61$, зрелый возраст — $n=52$, пожилой возраст — $n=23$).

Материалом генетического тестирования являлась кровь из локтевой вены обследуемых, из которой была выделена геномная ДНК фенол-хлороформным методом. Генотипирование полиморфизма $-786T>C$ (rs 2070744) проводили методом ПЦР в режиме реального времени на базе лаборатории молекулярной генетики человека кафедры медико-биологических дисциплин Белгородского ГНИУ (руководитель лаборатории — проф. докт. мед. наук М.И. Чурносков) с использованием коммерческих наборов «SNP-Скрин» («Синтол», Россия).

Для регистрации показателей ВСР использовали комплекс «Варикард» (Россия) и программное обеспечение VARICARD-KARDi. У обследуемых в положении сидя регистрировали 5-минутную кардиоинтервалограмму с дальнейшим анализом показателей ВСР во временной и частотной областях: $MxDMn$, мс — разность между максимальным

и минимальным значением кардиоинтервалов, или вариационный размах; $RMSSD$, мс — квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов; $SDNN$, мс — стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов; SI , усл. ед. — стресс-индекс (индекс напряжения регуляторных систем); TP , mc^2 — суммарная мощность спектра временных значений $R-R$ -интервалов сердечного ритма; HF , mc^2 — мощность спектра высокочастотного компонента ВСР в диапазоне $0,4-0,15$ Гц (дыхательные волны); LF , mc^2 — мощность спектра низкочастотного компонента ВСР в диапазоне $0,15-0,04$ Гц (сосудистые волны); VLF , mc^2 — мощность спектра очень низкочастотного компонента ВСР в диапазоне $0,04-0,015$ Гц, индекс централизации (IC, усл. ед.).

Для статистической обработки результатов использовали пакет программ Statistica 7.0. Частоты генотипов и аллелей рассчитывали стандартными методами исходя из уравнения равновесия Харди–Вайнберга. Сравнение частот генотипов осуществляли с применением критерия χ^2 Пирсона (при $p>0,05$ равновесие выполняется). Для проверки нормальности полученных количественных данных использовали тесты Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Анализируемые переменные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q1; Q3]. Уровень значимости различий анализируемых переменных был определен с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p=0,05; 0,01; 0,001$.

Результаты и обсуждение

Результаты генотипирования мужчин-северян трёх возрастных групп представлены в табл. 1. Во всех возрастных группах были выявлены два аллельных варианта гена *NOS3* — *NOS3*Т*

Таблица 1

Частота генотипов и аллелей локуса *NOS3* (rs2070744) у мужчин-северян разных периодов онтогенеза, %

Генотип, аллель	1-я группа (юноши), $n=109$	2-я группа (мужчины среднего возраста), $n=97$	3-я группа (пожилые мужчины), $n=39$
СС	11,11	11,84	12,82
ТС	45,37	40,79	46,15
ТТ	43,52	47,37	41,03
<i>NOS3*С</i>	33,80	32,24	35,90
<i>NOS3*Т</i>	66,20	67,76	64,10
$\chi^2_{(HWE)}$ (p)	0,021 (0,885)	0,334 (0,563)	0 (0,986)

Примечание. $\chi^2_{(HWE)}$ — показатель соответствия наблюдаемого распределения ожидаемому исходя из равновесия Харди–Вайнберга; p — достигнутый уровень значимости для $\chi^2_{(HWE)}$.

и NOS3*С. По распределению эмпирических и ожидаемых частот генов и генотипов отклонения не выявлено, равновесие Харди–Вайнберга ($\rho > 0,05$) не нарушено. Средняя частота минорного аллеля NOS3*С варьировала в пределах от 32,24–35,9%, и данный размах варибельности типичен для европеоидов. Выделенные возрастные группы по частотам генов и генотипов не различались.

В табл. 2 представлены характеристики ВСР у жителей-северян трех возрастных групп.

В табл. 3 представлены уровни значимости различий между анализируемыми показателями ВСР у разных возрастных групп в выделенных в зависимости от генотипа подгруппах.

Полученные в нашем исследовании данные показывают, что в 1-й группе (юноши) более высоко-

Таблица 2

Показатели варибельности сердечного ритма (ВСР) у мужчин-северян разных периодов онтогенеза в выделенных в зависимости от генотипа подгруппах, Me [Q1; Q3]

Параметр	Подгруппы		p
	ТТ	ТС+СС	
<i>1-я группа (юноши)</i>			
	<i>n=48</i>	<i>n=61</i>	
MxDMn, мс	283 [203,8; 335]	292 [216,5; 351,5]	0,781
RMSSD, мс	43,7 [29,1; 50,47]	43,9 [31,2; 62,9]	0,853
SDNN, мс	55,4 [43,8; 68,2]	58,4 [42,2; 75,6]	0,690
SI, у. е.	88,3 [45,3; 164,5]	77,4 [50,5; 1460]	0,451
TP, мс ²	2669,2 [1455,6; 4145,5]	2990,1 [1734; 4647,4]	0,544
HF, мс ²	931,8 [332,7; 1506,9]	930,6 [411,3; 1352,8]	0,941
LF, мс ²	1023 [727,9; 2104,3]	1285,3 [736,2; 1978,2]	0,380
VLF, мс ²	458,6 [283,9; 1145,4]	366,4 [260,1; 851]	0,047
<i>2-я группа (мужчины среднего возраста)</i>			
	<i>n=45</i>	<i>n=52</i>	
MxDMn, мс	225 [175,3; 293,8]	247,0 [186; 305]	0,542
RMSSD, мс	31,6 [23; 46,6]	30,9 [24,3; 37,3]	0,821
SDNN, мс	42,0 [34,5; 50,7]	48,5 [35,6; 58,3]	0,610
SI, у. е.	130,6 [70,2; 254,4]	103,3 [59,4; 161,3]	0,122
TP, мс ²	1424,9 [943,1; 2756,3]	1502,7 [896,4; 2396,9]	0,564
HF, мс ²	338,7 [172,6; 732]	335,6 [193,7; 591,1]	0,853
LF, мс ²	645,7 [408; 1201,4]	683,3 [439; 1320,3]	0,790
VLF, мс ²	366,5 [184,9; 773,9]	326 [208,1; 609,4]	0,222
<i>3-я группа (пожилые мужчины)</i>			
	<i>n=16</i>	<i>n=23</i>	
MxDMn, мс	211,5 [120,5; 269]	141,0 [118; 177,5]	0,047
RMSSD, мс	32,7 [26; 40,2]	25,7 [19,8; 37,7]	0,008
SDNN, мс	40,2 [21,2; 49,2]	25,7 [21,8; 32,74]	0,012
SI, у. е.	182,3 [94,7; 444,3]	354,6 [206,5; 509,27]	0,011
TP, мс ²	1404,1 [589,1; 1713,4]	713,2 [453,6; 1115,72]	0,000
HF, мс ²	198,4 [135,8; 378,6]	153,5 [129,8; 355,47]	0,045
LF, мс ²	487,6 [219,9; 1175,3]	276,8 [104,8; 498,596]	0,051
VLF, мс ²	327,8 [167,9; 464,7]	174,3 [97,3; 369,09]	0,049

Примечание. MxDMn — вариационный размах; RMSSD — квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов; SDNN — стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов; SI — стресс-индекс; TP — суммарная мощность спектра временных значений R–R-интервалов сердечного ритма; HF — мощность спектра высокочастотного компонента ВСР в диапазоне 0,4–0,15 Гц; LF — мощность спектра низкочастотного компонента ВСР в диапазоне 0,15–0,04 Гц; VLF — мощность спектра очень низкочастотного компонента ВСР в диапазоне 0,04–0,015 Гц. Полужирным шрифтом выделены значения $p \leq 0,05$.

Уровни значимости различий между основными параметрами variability сердечного ритма в группах мужчин-северян разных периодов онтогенеза в выделенных в зависимости от генотипа подгруппах

Параметр	Гомозиготы ТТ			Носители аллельного варианта <i>NOS3</i> *C (генотипы TC+CC)		
	1-2	2-3	1-3	1-2	2-3	1-3
MxDMn, мс	0,035	0,320	0	0,042	0	0,001
RMSSD, мс	0,002	0,861	0,004	0,008	0,051	0
SDNN, мс	0,045	0,740	0	0,012	0	0,001
SI, у. е.	0,010	0,045	0	0,039	0,001	0
TP, мс ²	0	0,943	0	0,001	0,001	0
HF, мс ²	0	0,036	0,001	0,001	0,001	0
LF, мс ²	0,038	0,028	0,005	0,008	0,001	0
VLF, мс ²	0,029	0,841	0,012	0,820	0,001	0,001

Примечание. 1-2 — уровень значимости различий между группами юношей и мужчин среднего возраста; 2-3 — уровень значимости различий между группами мужчин среднего и пожилого возраста; 1-3 — уровень значимости различий между группами юношей и мужчин пожилого возраста.

кая ВСР по целому ряду показателей — MxDMn, SDNN, RMSSD, ULF, VLF, HF и LF (см. табл. 2, 3). Возрастная динамика как временных, так и частотных показателей ВСР характеризуется линейным снижением большинства исследованных показателей (за исключением SI) в онтогенетическом ряду от юношей к группе мужчин пожилого возраста.

Анализ ассоциаций полиморфизма $-786T>C$ (rs 2070744) гена *NOS3* показал максимальную степень снижения параметров ВСР у носителей функционально ослабленного аллеля *NOS3**C (подгруппа с генотипами TC+CC). Так, снижение показателей ВСР, отражающих парасимпатическую модуляцию в регуляции кардиоритма, — MxDMN, RMSSD и SDNN — составило 48; 58 и 44% от исходного уровня в группе юношей к выборке мужчин пожилого возраста, а в подгруппе гомозигот ТТ уровень снижения составил 75; 74 и 73% соответственно. Аналогичный тренд выявлен и для частотных характеристик ВСР, где возраст-ассоциированное снижение показателей TP, HF, LF и VLF имело более выраженный характер в подгруппе носителей функционально ослабленного аллеля *NOS3**C (генотипы TC+CC) и составило 76; 83; 78 и 52% против 48; 78; 52 и 28% в подгруппе гомозигот ТТ.

Мужчины пожилого возраста подгруппы TC+CC демонстрировали значительное снижение ВСР и меньшую мощность LF, HF, VLF. Установлено, что 1-я группа (юноши) имела значимые отличия по всем исследуемым показателям с другими возрастными группами в двух вы-

деленных в зависимости от генотипа подгруппах, в то время как 2-я группа (мужчины зрелого возраста) подгруппы гомозигот ТТ и 3-я группа (пожилые мужчины) гомозиготы ТТ значимо не отличались по основным парасимпатическим переменным (MxDMn, SDNN, RMSSD), см. табл. 3.

Важно отметить, что, наряду с возраст-ассоциированным снижением параметров парасимпатической модуляции регуляции кардиоритма, был выявлен тренд увеличения показателя SI, отражающего сдвиг в область доминирования симпатического отдела вегетативной нервной системы. Возрастная динамика данного параметра также ассоциирована с полиморфизмом $-786T>C$ (rs 2070744) гена *NOS3*: variability SI практически в 2 раза выше в подгруппе TC+CC (на 358%) по сравнению с подгруппой гомозигот ТТ (107%) относительно группы юношей.

Полученные данные о возрастном снижении variability длины цикла как во временном, так и в частотном диапазонах подтверждаются и ранее полученными результатами, указывающими на снижение ВСР при нормальном старении [16, 20, 21, 39]. Такие возраст-ассоциированные перестройки могут быть связаны с изменениями в сердечной мышце: пейсмекерная активность клеток синусового узла снижается, что обусловлено как внутренними структурными, так и электрическими трансформациями, происходящими в отдельных узловых клетках, а также изменениями чувствительности этих клеток к внешним (например, автономным) воздействиям [21–23, 32]. Ещё одним вероятным механизмом возрастной динами-

ки парасимпатической модуляции являются перестройки в холинергических и мускариновых путях, по которым передаётся вагусный сигнал. Данные перестройки могут быть связаны с нарушением ответной реакции сердца на высвобождение ацетилхолина при стимуляции [31] и снижением либо активности [10], либо плотности мускариновых рецепторов M2 в возрастном аспекте [33]. Потеря защитных вагусных рефлексов, по-видимому, ухудшает физическое и психическое функционирование, а также способность гибко реагировать на внешние раздражители, что приводит к повышенной уязвимости к заболеваниям, которые часто встречаются в пожилом возрасте [20].

Нами выявлены различные траектории снижения ВСР в возрастном аспекте, ассоциированные с полиморфизмом $-786T>C$ (rs 2070744) гена *NOS3*. Установлено, что снижение ВСР по ряду показателей (MxDMn, RMSSD, SDNN, TP и VLF) в подгруппе гомозигот TT стабилизируется уже в зрелом возрасте, в то время как в подгруппе носителей функционально ослабленного аллеля *NOS3**C (генотипы TC+CC) стабилизации не отмечено. Постепенное снижение параметров MxDMn, RMSSD, SDNN, TP и VLF в процессе онтогенеза в подгруппе гомозигот TT может отражать более медленное снижение симпатической активности по сравнению с парасимпатической. У мужчин подгруппы носителей функционально ослабленного аллеля *NOS3**C (генотипы TC+CC) установлен значимый возрастной сдвиг в область преобладания симпатической активности в регуляции сердечного ритма, снижение парасимпатической модуляции в каждой последующей возрастной группе относительно предыдущего периода онтогенеза (см. табл. 3).

Изменённая функция вегетативной нервной системы, характеризующаяся вегетативным дисбалансом (то есть относительно высокой симпатической активностью и относительно низкой парасимпатической активностью), является одним из предполагаемых механизмов, лежащих в основе повышенного риска неблагоприятных соматических последствий для здоровья, таких как сердечно-сосудистые заболевания, гипертензия, диабет и инсульт, а также смертности от всех причин [37]. Большая активность блуждающего нерва считается кардиопротекторной и связана с общим улучшением самооценки здоровья, благополучием и долголетием [11]. Результаты нашего исследования показывают, что скорость увеличения показателя SI с возрастом ассоциирована с полиморфизмом

$-786T>C$ (rs 2070744) гена *NOS3*. В подгруппе гомозигот TT динамика данного показателя в онтогенетическом ряду составила 48% во 2-й группе (мужчины зрелого возраста) и 107% — в 3-й группе (мужчины пожилого возраста) относительно юношей. В подгруппе носителей аллеля *NOS3**C онтогенетическая вариабельность показателя SI выше и составила 35% во 2-й группе и 358% — в 3-й группе относительно юношей.

Согласно данным литературы [7, 30], более низкое среднее значение SDNN является показателем доминирования симпатической системы и сниженного тонуса блуждающего нерва. Кроме того, SDNN тесно коррелирует со старением, демонстрируя линейное снижение в течение жизни [38]. В наших исследованиях установлено, что во 2-й и 3-й группах средние значения показателя SDNN ниже пороговых значений для повышенного риска смертности (<50 мс) [7, 38], при этом в подгруппе носителей функционально ослабленного аллеля *NOS3**C (генотипы TC+CC) степень снижения наиболее выражена и составила 56%.

Стоит указать и на более выраженное возрастное снижение компонента LF в подгруппе мужчин с генотипами TC+CC, что согласуется с результатами других исследователей [15, 29], несмотря на увеличение на 358% другого маркера симпатической активности — SI. Это может быть частично связано с возрастным снижением чувствительности β -адренергических рецепторов автоматических клеток синусового узла к симпатической стимуляции [15, 29] или частично с отрицательной обратной связью повышенного уровня катехоламинов в крови, возникающего в результате возрастного снижения метаболизма [15]. Более того, существует предположение, что скорость выведения норэпинефрина из нейроэффекторного соединения синусового узла замедляется с возрастом у пожилых людей [27]. Возможно, подобные перестройки препятствуют периодическому удалению норэпинефрина из нейроэффекторного соединения, что может непосредственно ослаблять симпатическую нейронную модуляцию и, следовательно, уменьшать уровень компонента LF [20].

VLF отражает церебральное эрготропное влияние на нижележащие уровни и может использоваться как надёжный маркер степени связи автономных сегментарных уровней регуляции кровообращения с надсегментарными, в том числе с гипофизарно-гипоталамическим и корковым уровнем. Мощность VLF колебаний ВРС является чувствительным индикатором управления

метаболическими процессами и хорошо отражает энергодефицитные состояния [7]. Показано, что мощность VLF может генерироваться в результате физической активности, терморегуляции, деятельности ренин-ангиотензиновой системы. Было показано, что низкая мощность VLF связана с аритмической смертью и посттравматическим стрессовым расстройством, высоким уровнем воспаления, низким уровнем тестостерона [35]. Стоит отметить, что VLF — единственный показатель, значимо различавшийся в 1-й группе (юноши) между выделенными подгруппами (гомозиготы ТТ и генотипы ТС+СС). Далее в онтогенетическом ряду данная закономерность сохранялась. Минимальное значение VLF отмечено у мужчин 3-й группы (пожилого возраста) подгруппы с генотипами ТС+СС.

Выводы

Исследование динамики вариабельности кардиоритма в различные периоды онтогенеза показало возраст-ассоциированное снижение всех его показателей, отражающих активность парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Результаты исследования позволяют сделать вывод о существенном влиянии полиморфизма $-786T>C$ (rs 2070744) гена *NOS3* на возрастную динамику показателей вариабельности сердечного ритма, так как максимальную степень снижения параметров наблюдали у носителей функционально ослабленного аллеля *NOS3*С* (подгруппа с генотипами ТС+СС). Установлено, что у мужчин, в генотипе которых присутствует одна или две копии функционально ослабленного аллеля *NOS3*С* (генотипы ТС+СС), медианные величины показателей, отражающих модуляцию блуждающего нерва, существенно ниже пороговых значений. Кроме того, наблюдали значительное снижение этих показателей с возрастом при одновременном возрастании стресс-индекса. Таким образом, генотип ТТ связан с более благоприятной вагусно-опосредованной вариабельностью сердечного ритма и может рассматриваться в качестве предиктора снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

- Агарков Н.М., Копылов А.Е., Титов А.А. и др. Особенности гериатрического статуса у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Науч. результаты биомед. исследований. 2024. Т. 10, № 1. С. 112–125. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-7>
- Безменова И.Н., Аверьянова И.В. Варианты полиморфизма гена *NOS3* и основные характеристики вариабельности сердечного ритма у жителей-северян // Науч. результаты биомед. исследований. 2023. Т. 9, № 4. С. 486–499. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-5>
- Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Терешкина Н.Е. и др. Вазомоторная функция эндотелия // Успехи физиол. наук. 2020. Т. 51, № 4. С. 82–104. <https://doi.org/10.31857/S0301179820030066>
- Корокин М.В., Солдатов В.О., Гудырев О.С. и др. Роль метаболизма кортизола в реализации патогенетических звеньев развития остеопороза — обоснование поиска новых фармакологических мишеней // Успехи физиол. наук. 2022. Т. 8, № 4. С. 457–473. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-5>
- Москалев А.А., Прошкина Е.Н., Белый А.А. и др. Генетика старения и долголетия // Вавиловский журн. генетики и селекции. 2016. Т. 20, № 4. С. 426–440. <https://doi.org/10.18699/VJ16.171>
- Павлова Е.В., Ерина А.М., Ротарь О.П. и др. Генетика здорового старения и долголетия // Артериальная гипертензия. 2024. Т. 30, № 1. С. 6–20. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2407>
- Радченко Е.Н., Низов А.А., Лапкин М.М. и др. Вариабельность ритма сердца больных инфарктом миокарда с зубцом Q при стандартной терапии и нутритивной поддержке органическим селеном // Рос. мед.-биол. вестн. им. академика И.П. Павлова. 2020. Т. 28, № 2. С. 171–182. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020282171-182>
- Шаханов А.В., Урясьев О.М. Влияние полиморфизма *NOS3 786C/T* на уровень оксида азота у коморбидных больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью // Вестн. РГМУ. 2018. № 3. С. 56–60. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2018.029>
- Ящук А.И. Старение населения: проблема и пути решения // Вестн. Витебского ГТУ. 2022. № 2 (43). С. 218–229. <https://doi.org/10.24412/2079-7958-2022-2-218-229>
- Brodde O.E., Korschak U., Becker K. et al. Cardiac muscarinic receptors decrease with age. In vitro and in vivo studies // J. clin. Invest. 1998. № 101. P.471–478.
- Chowdhary S., Townend J.N. Role of nitric oxide in the regulation of cardiovascular autonomic control // Clin. Sci. 1999. №97. P. 5–17.
- Christensen M.M.B., Hansen C.S., Fleischer J. et al. Normative data on cardiovascular autonomic function in Greenlandic Inuit // Brit. med. J. Open Diabetes Res. Care. 2021. № 9 (1). P. e002121. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002121> [published correction appears in BMJ Open Diabetes Res Care. 2024. № 12 (1). P.e002121corr1. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002121corr1>].
- Conlon K., Collins T., Kidd C. The role of nitric oxide in the control by the vagal nerves of the heart of the ferret // Exp. Physiol. 1998. № 83. P. 469–480.
- Cygankiewicz I., Zareba W. Heart rate variability // Handb. clin. Neurol. 2013. № 117. P. 379–393. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6>
- Fleg J.L., Strait J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: A fertile milieu for future disease // Heart Fail. Rev. 2012. № 17. P. 545–554. <https://doi.org/10.1007/s10741-011-9270-2>
- Hansen C.S., Christensen M.M.B., Vistisen D. et al. Normative data on measures of cardiovascular autonomic neuropathy and the effect of pretest conditions in a large Danish non-diabetic CVD-free population from the Lolland-Falster Health Study // Clin. Auton. Res. 2025. Vol. 35. P. 101–113. <https://doi.org/10.1007/s10286-024-01069-6>
- Hong F.F., Liang X.Y., Liu W. et al. Roles of eNOS in atherosclerosis treatment // Inflamm. Res. 2019. № 68 (6). P. 429–441. <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01229-9>
- Huerta de la Cruz S., Santiago-Castañeda C.L., Rodríguez-Palma E.J. et al. Targeting hydrogen sulfide and nitric oxide to repair cardiovascular injury after trauma // Nitric. Oxide. 2022. № 129. P. 82–101. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.10.003>

19. Jandackova V.K., Scholes S., Britton A., Steptoe A. Are changes in heart rate variability in middle-aged and older people normative or caused by pathological conditions? Findings from a large population-based longitudinal cohort study // *J. Amer. Heart Ass.* 2016. № 5 (2). P. e002365. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002365>
20. Jandackova V.K., Scholes S., Britton A., Steptoe A. Midlife heart rate variability and cognitive decline: A large longitudinal cohort study // *Int. J. Clin. Hlth Psychol.* 2024. № 24 (4). P. 100518. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2024.100518>
21. Jarczok M.N., Weimer K., Braun C. et al. Heart rate variability in the prediction of mortality: A systematic review and meta-analysis of healthy and patient populations // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2022. № 143.1 P. 04907. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104907>
22. Kane A.E., Howlett S.E. Differences in cardiovascular aging in men and women // *Adv. exp. med. Biol.* 2018. № 1065. P. 389–411. https://doi.org/10.1007/978-3-319-77932-4_25
23. Keller K.M., Howlett S.E. Sex Differences in the biology and pathology of the aging heart // *Canad. J. Cardiol.* 2016. № 32 (9). P. 1065–1073. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.03.017>
24. Król M., Kepinska M. Human nitric oxide synthase-its functions, polymorphisms, and inhibitors in the context of inflammation, diabetes and cardiovascular diseases // *Int. J. molec. Sci.* 2020. № 22 (1). P. 56. <https://doi.org/10.3390/ijms22010056>
25. Kumar G., Dey S.K., Kundu S. Nitric oxide and cardiovascular diseases: Cardioprotection, complications and therapeutics // In: A. Ray, K. Gulati (eds). *Nitric oxide: From research to therapeutics* // *Adv. Biochem. Hlth Dis.* 2023. Vol. 22. P. 41–66. https://doi.org/10.1007/978-3-031-24778-1_3
26. Lee J. S. Cellular senescence, aging, and age-related disease: Special issue of BMB Reports in 2019 // *BMB Rep.* 2019. № 52(1). P. 1-2. DOI:10.5483/BMBRep.2019.52.1.002.
27. Levy M.N., Yang T., Wallick D.W. Assessment of beat-by-beat control of heart rate by the autonomic nervous system: Molecular biology technique are necessary, but not sufficient // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1993. № 4 (2). P. 183–193. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1993.tb01222.x>
28. MacDonald E.A., Rose R.A., Quinn T.A. Neurohumoral control of sinoatrial node activity and heart rate: Insight from experimental models and findings from humans // *Front. Physiol.* 2020. № 11. P. 170. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00170>
29. Nielson C.P., Vestal R.E. α -adrenoceptors, β -adrenoceptors and aging // In: A. Amery, J. Stalssen (eds.). *Handbook of hypertension with elderly*. New York: Elsevier Science, 1989. P. 51–67.
30. Nunan D., Sandercock G.R., Brodie D.A. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults // *Pacing clin. Electrophysiol.* 2010. № 33 (11). P. 1407–1417. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x>
31. Oberhauser V., Schwertfeger E., Rutz T. et al. Acetylcholine release in human heart atrium: Influence of muscarinic autoreceptors, diabetes, and age // *Circulation.* 2001. № 103. P. 1638–1643.
32. Peters C.H., Sharpe E.J., Proenza C. Cardiac pacemaker activity and aging // *Ann. Rev. Physiol.* 2020. № 82. P. 21–43. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034453>
33. Poller U., Nedelka G., Radke J. et al. Age-dependent changes in cardiac muscarinic receptor function in healthy volunteers // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1997. № 29. P. 187–193.
34. Sakuma I., Togashi H., Yoshioka M. et al. NG-Methyl-L-arginine, an inhibitor of L-arginine-derived nitric oxide synthesis, stimulates renal sympathetic nerve activity in vivo: A role for nitric oxide in the central regulation of sympathetic tone? // *Circ. Res.* 1992. № 70. P. 607–611.
35. Shaffer F., Meehan Z.M., Zerr C.L. A critical review of ultra-short-term heart rate variability norms research // *Front. Neurosci.* 2020. № 19 (14). P. 594880. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.594880>
36. Solovyov I.A., Dobrovolskaya E.V., Moskalev A.A. Genetic control of circadian rhythms and aging // *Russ. J. Genet.* 2016. № 52 (4). P. 343–361. <https://doi.org/10.1134/S1022795416040104>
37. Thayer J.F., Ahs F., Fredrikson M. et al. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012. № 36 (2). P. 747–756. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>
38. Umetani K., Singer D.H., McCraty R., Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: Relations to age and gender over nine decades // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1998. № 31 (3). P. 593–601. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00554-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00554-8)
39. Zulfikar U., Jurivich D.A., Gao W., Singer D.H. Relation of high heart rate variability to healthy longevity // *Amer. J. Cardiol.* 2010. № 105 (8). P. 1181–1185. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.12.022>

Поступила в редакцию 28.05.2025

После доработки 29.07.2025

Принята к публикации 25.08.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 4. P. 624–632

I.N. Bezmenova, I.V. Averyanova

POLYMORPHISM –786T>C (RS2070744) OF THE NOS3 GENE AS A POTENTIAL RISK FACTOR FOR IMPAIRED AUTONOMIC REGULATION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN THE AGE ASPECT

Scientific Research Center «Arktika» Far Eastern Branch of RAS, 24 Karl Marx str., Magadan 685000, e-mail: lependina_bel@mail.ru

According to current understanding, aging is a complex process that is influenced by both genetic and environmental factors. Identifying reliable indicators of healthy aging is a significant challenge for modern science. Previous research has shown that aging is linked to a gradual decrease in HRV (heart rate variability). The aim is to analyze age-related alterations in the autonomic control of the cardiovascular system, taking into consideration different variants of the –786T>C polymorphism in the *NOS3* gene, based on heart rate variability characteristics. A cross-sectional study was conducted on a sample of 245 northern men, which were divided into three age groups: group 1 — boys ($n=109$, average age $18,3\pm 0,3$ years), group 2 — mature men ($n=97$, average age $39,5\pm 0,8$ years), and group 3 — elderly men ($n=39$, average age $65,5\pm 1,5$ years). The –786T>C polymorphism (rs 2070744) of the *NOS3* gene was genotyped using real-time polymerase chain reaction with commercial SNP-Screen kits («Syntol», Russia). Heart rate variability was recorded using the Varicard complex soft-

ware («VARICARD-KARDi», Russia), and a number of heart rate variability parameters in the time and frequency range were measured. For all heart rate variability parameters that reflect the activity of the parasympathetic branch of the autonomic nervous system, an age-related decrease was observed. However, the rate of this decline varied depending on the variant of the *NOS3* gene polymorphism. The maximum decrease in heart rate variability parameters was seen in individuals with the functionally weaker *NOS3**C allele (those with TC+CC genotypes). Given the age-related nature of heart rate variability, its use for prognostic purposes necessitates an understanding of normal ranges in different age groups, including consideration of associations with the -786T>C (rs2070744) polymorphism of *NOS3* gene. The presence of the TT genotype has been linked to a more favorable, vagus-mediated heart rate variability profile and can be regarded as a predictor for reduced risk of cardiovascular disease.

Key words: *heart rate variability, genetic polymorphism, aging, nitric oxide*



«**Волюстом**»® – адсорбирующий комплекс на основе пищевых волокон. Создает благоприятную среду для развития симбионтной микрофлоры, препятствует развитию воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта и нормализует его работу.

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.

