

**НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
БИОМЕДИЦИНСКОГО ПРОФИЛЯ**

Выходит 4 раза в год.

**Учредитель и издатель**

Автономная некоммерческая организация  
«Общество специалистов в области инновационных  
технологий в медицине» (АНО «ОСО ИТЕМ»)  
129323, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Свиблово,  
проезд Лазоревый, д. 5, кор. 2, пом. VI, ком. 20  
Тел. +7 (499) 653-85-18  
Председатель правления Дудинская Екатерина Наильевна

**Редакция**

Главный редактор Ткачева Ольга Николаевна  
Заместитель главного редактора Чуров Алексей Викторович  
Ответственный секретарь Пан Вячеслав Николаевич  
Адрес редакции:  
129323, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Свиблово,  
проезд Лазоревый, д. 5, кор. 2, пом. VI, ком. 20.  
Тел. +7 (499) 653-85-18  
Почтовый адрес:  
129226, г. Москва, ул. 1-ая Леонова, дом 16

**Допечатная подготовка журнала**

Общество с ограниченной ответственностью  
«Издательство Прометей»  
119002, г. Москва, ул. Арбат, д. 51, стр. 1

**Отдел распространения и рекламы АНО «ОСО ИТЕМ»**

+7(499) 653-85-18  
E-mail: advertisement@geriatr-news.com

Тираж 3000 экземпляров.  
Издание зарегистрировано в Федеральной службе  
по надзору в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).  
Свидетельство о регистрации  
ПИ № ФС77-85621 от 11 июля 2023 г.

ISSN 2949-4745 (Print)  
ISSN 2949-4753 (Online)

Сайт журнала <https://www.geronauka.com>  
E-mail: [info@geronauka.com](mailto:info@geronauka.com)

Отпечатано в типографии Издательства «Прометей»  
119002, г. Москва, ул. Арбат, д. 51, стр. 1  
Номер заказа 3980  
Подписано в печать 13.12.2024

Статьи журнала представлены в Российской универсальной  
научной электронной библиотеке <https://elibrary.ru>  
DOI номера: 10.37586/2949-4745-4-2024

Подписной индекс в электронном каталоге Почты России ПБ496

Издается с 2023 года на русском и английском языках

Цена свободная

**SCIENTIFIC BIOMEDICAL JOURNAL**

Published quarterly.

**Founder and editor**

Autonomous non-commercial organization  
"Society of specialists in the field innovative medical technology"  
(SSFIMT)  
Office 20-VI, Building 2/5, Lazorevye proezd,  
Moscow. 129323  
Tel.: +7 (499) 653-85-18  
CEO — Ekaterina Dudinskaya

**Editorial office**

Editor-in-chief Olga Tkacheva  
Deputy Editor-in-chief Alexey Churov  
Executive Secretary Vyacheslav Pan  
Editors' office address:  
Office 20-VI, Building 2/5, Lazorevye proezd,  
Moscow. 129323  
Tel.: +7 (499) 653-85-18  
Mailing address:  
16, ulitsa 1-ya Leonova, Moscow, 129226, Russia

**Prepress**

Limited liability company  
"Prometeus Publishing House"  
1-51, Arbat ulitsa, Moscow. 119002

**Marketing and advertisement department SSFIMT**

+7(499) 653-85-18  
E-mail: advertisement@geriatr-news.com

Edition 3000 issues.  
The journal is registered in the Federal service  
in IT and communication supervising.  
Registration number  
ПИ № ФС77-85621 dated 11 July 2023 г.

ISSN 2949-4745 (Print)  
ISSN 2949-4753 (Online)

Website <https://www.geronauka.com>  
E-mail: [info@geronauka.com](mailto:info@geronauka.com)

Printed in Prometheus Publishing House  
51, Arbat ulitsa, Moscow. ZIP: 119002  
Order 3890 dated 13.12.2024

Full text of our articles are available at  
<https://elibrary.ru>  
Issue's DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024

Subscription index in Russian Post Office Catalogue ПБ496

Publishing since 2023 in English and Russian

The price is free

## ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ ЖУРНАЛА «ПРОБЛЕМЫ ГЕРОНАУКИ»

**Гуватова Зульфия Гаделевна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории генетики и эпигенетики старения Института изучения старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

**Дудинская Екатерина Наильевна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией возрастных метаболических и эндокринных нарушений ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

**Ерусланова Ксения Алексеевна**, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией сердечно-сосудистого старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

**Лямзаев Константин Геннадьевич**, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией клеточных механизмов старения Института изучения старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

**Мачехина Любовь Викторовна**, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией биомаркеров Института изучения старения «Российский

геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

**Мхитарян Элен Араиковна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), заведующая лабораторией нейрогериатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

**Стражеско Ирина Дмитриевна**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по трансляционной медицине ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

**Ткачева Ольга Николаевна**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

**Чуров Алексей Викторович**, кандидат биологических наук, директор Института изучения старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

## EDITORIAL BOARD

**Guvatova Zulfya G.**, PhD, Researcher, Laboratory of Epigenetics and Genetics of Aging, Institute for Aging Research, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

**Dudinskaya Ekaterina N.**, MD, PhD, professor, Head of Age-related Endocrine and Metabolic Disorders Laboratory, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

**Eruslanova Ksenia A.**, MD, PhD, Head of Laboratory of Cardiovascular Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

**Lyamzaev Konstantin G.**, PhD, Head of the Laboratory of Cellular Mechanisms of Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

**Machekhina Lubov V.**, MD, PhD, Head of Laboratory of Biomarkers of Aging, Pirogov Russian National Research

Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre.

**Mkhitaryan Elen A.**, MD, PhD, Age-related diseases department, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre.

**Strazhesko Irina D.**, MD, PhD, Deputy Director of translational medicine, Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre.

**Tkacheva Olga N.**, MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

**Churov Alexey V.**, PhD, Director, Institute for Aging Research, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Бабич Ольга Олеговна**, доктор технических наук, директор Научно-образовательного центра «Промышленные биотехнологии» Балтийского федерального университета им. И. Канта.

**Боголепова Анна Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела когнитивных нарушений ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, врач-невролог, врач высшей категории.

**Губин Денис Геннадьевич**, профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией хронобиологии и хрономедицины Тюменского государственного медицинского университета.

**Коломейчук Сергей Николаевич**, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией протеомики, геномики и метаболомики НИИ биотехнологий

Тюменского государственного медицинского университета.

**Колосова Наталия Гориславовна**, доктор биологических наук, заведующая сектором Института цитологии и генетики СО РАН.

**Мартынов Михаил Юрьевич**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России.

**Робаев Евгений Иванович**, академик РАН, профессор медицинской школы Чан Массачусетского университета, доктор биологических наук, научный руководитель Научного центра генетики и наук о жизни НТУ «Сириус», зав. кафедрой генетики биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, зав. лабораторией ИОГен им. Н.И. Вавилова РАН.

## EDITORIAL COUNCIL

**Babich Olga O.**, Doctor of Technical Sciences, Director of the Scientific and Educational Center «Industrial Biotechnologies» of the Immanuel Kant Baltic Federal University.

**Bogolepova Anna N.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cognitive Impairment at the Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the FMBA of Russia.

**Gubin Denis G.**, Professor, MD, Head of the Laboratory of Chronobiology and Chronomedicine, Tyumen State Medical University.

**Kolomeichuk Sergey N.**, PhD, Head of the Laboratory of Proteomics, Genomics and Metabolomics, Research Institute of Biotechnology, Tyumen State Medical University.

**Kolosova Nataliya G.**, Doctor of Biological Sciences, Head of the Sector at the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

**Martynov Mihail Yu.**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, First Deputy Director at the Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the FMBA of Russia.

**Rogaev Evgeny I.**, Academician of the RAS, Professor at the University of Massachusetts Chan Medical School, Doctor of Biological Sciences, Scientific Director of the Scientific Center of Genetics and Life Science at the STU «Sirius», Head of the Department of Genetics of the Faculty of Biology at Lomonosov Moscow State University, Head of the laboratory of the VIGG RAS.

# СОДЕРЖАНИЕ

## Обзор

- Неалкогольная жировая болезнь печени и остеопороз: двунаправленная связь ..... 171  
(Дудинская Е.Н., Онучина Ю.С.)

## Оригинальное исследование

- Влияние привычек, связанных со сном, на 5-летнюю выживаемость лиц старческого  
возраста и долгожителей ..... 181  
(Воробьёва Н.М., Исаев Р.И., Мараховская Е.А., Малая И.П., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н.)

## Материалы IV Международного конгресса «Управление старением. Медицина здорового долголетия» (Москва, 19–20 декабря 2024 года)

- Роль механизмов врожденного иммунитета в формировании успешного  
и патологического старения. .... 192  
(Ганковская Л.В., Артемьева О.В.)

- Маркеры цитокинового профиля в определении фенотипа старения ..... 196  
(Греченко В.В., Громова Т.В.)

- Долголетие в РФ: комплексный анализ средовых, социо-экономических,  
клинико-лабораторных и молекулярно-генетических факторов ..... 200  
(Даниэль В.В., Каиштанова Д.А., Мамчур А.А., Иванов М.В., Зеленова Е.А.,  
Бруттан М.В., Джуманиязова И.Х., Маткава Л.Р., Терехов М.В., Румянцева А.М.,  
Грамматикати К.С., Митрофанов С.И., Юдин В.С., Максютин В.В.,  
Маралова Е.Д., Ивашечкин А.А., Некрасова А.И., Стражеско И.Д., Макаров В.В.,  
Кескинов А.А., Ткачева О.Н., Юдин С.М., Скворцова В.И.)

- Исследование связи сердечно-сосудистого риска у женщин старшего возраста  
с параметрами маммограмм, выполненных в рамках диспансеризации. .... 205  
(Долгушин Г.О., Плисюк А.Г., Яровая Е.Б., Цурская Д.Д., Филичкина Е.М.,  
Мершина Е.А., Синицын В.Е., Ивлев О.Е., Орлова Я.А.)

- Использование моделей машинного обучения для поиска новых лабораторных маркеров  
возраст-ассоциированных заболеваний ..... 208  
(Захарчук С.А., Миронов Н.А., Плисюк А.Г., Орлова Я.А.)

- Особенности формирования доверия в общении с пациентами пожилого и старческого  
возраста ..... 214  
(Клементьева А.Г., Орлова Я.А., Забурдаева Е.В., Ефименко А.Ю.)

- Полногеномное исследование феномена долголетия в Российской Федерации ..... 218  
(Мамчур А.А., Каиштанова Д.А., Даниэль В.В., Иванов М.В., Зеленова Е.А.,  
Бруттан М.В., Джуманиязова И.Х., Маткава Л.Р., Терехов М.В., Румянцева А.М.,  
Грамматикати К.С., Митрофанов С.И., Юдин В.С., Максютин В.В.,  
Маралова Е.Д., Ивашечкин А.А., Некрасова А.И., Стражеско И.Д., Макаров В.В.,  
Кескинов А.А., Ткачева О.Н., Юдин С.М., Скворцова В.И.)

- Перспективы применения пептидных препаратов для профилактики и лечения болезни  
Альцгеймера ..... 223  
(Рыжак Г.А., Ильина А.Р.)

- Лептин у больных старческого возраста и долгожителей с ишемической болезнью  
сердца ..... 227  
(Тополянская С.В., Елисеева Т.А., Вакуленко О.Н., Романова М.А., Бубман Л.И.,  
Лыткина К.А., Мелконян Г.Г.)

Состав тела у долгожителей: саркопения, ожирение и остеопороз? .....	231
<i>(Тополянская С.В., Елисеева Т.А., Вакуленко О.Н., Романова М.А., Бубман Л.И., Кошурников Д.С., Лыткина К.А., Мелконян Г.Г.)</i>	
Субклиническое воспаление у больных ишемической болезнью сердца в старческом возрасте и долгожителей .....	235
<i>(Тополянская С.В., Елисеева Т.А., Вакуленко О.Н., Романова М.А., Бубман Л.И., Лыткина К.А., Мелконян Г.Г.)</i>	

# TABLE OF CONTENT

## Review

- Non-alcoholic fatty liver disease and osteoporosis: a bi-directional association . . . . . 171  
(*Dudinskaya E.N., Onuchina Yu.S.*)

## Original Studies

- Impact of sleep-related habits on the 5-year survival rate in elderly and long-living individuals . . . . . 181  
(*Vorobyeva N. M., Isaev R. I., Marakhovskaya E. A., Malaya I. P., Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O. N.*)

## Abstracts of the IV International Congress “Management of Aging. Medicine for healthy longevity” (Moscow, December 19–20, 2024)



- Role of innate immunity mechanisms in the development of normal and pathological aging. . . 192  
(*Gankovskaya L.V., Artemyeva O.V.*)
- Markers of the cytokine profile in determining the aging phenotype. . . . . 196  
(*Grechenko V.V., Gromova T.V.*)
- Longevity in the Russian Federation: a comprehensive analysis of environmental, socio-economic, clinical, laboratory, and molecular genetic factors . . . . . 200  
(*Daniel V.V., Kashtanova D.A., Mamchur A.A., Ivanov M.V., Zelenova E.A., Bruttan M.V., Dzhumaniiazova I.K., Matkava L.R., Terekhov M.V., Rumyantseva A.M., Grammatikati K.S., Mitrofanov S.I., Yudin V.S., Maksyutina V.V., Maralova E.D., Ivashechkin A.A., Nekrasova A.I., Strazhesko I.D., Makarov V.V., Keskinov A.A., Tkacheva O.N., Yudin S.M., Skvortsova V.I.*)
- Relationship between cardiovascular risk in older women and parameters of mammograms obtained as part of a medical examination . . . . . 205  
(*Dolgushin G.O., Plisyuk A.G., Yarovaya E.B., Tsurskaya D.D., Filichkina E.M., Mershina E.A., Sinitsyn V.E., Ivlev O.E., Orlova Ya.A.*)
- Using machine learning models to discover new laboratory markers of age-related diseases. . . 208  
(*Zakharchuk S.A., Mironov N.A., Plisyuk A.G., Orlova Ya.A.*)
- Features of forming trust in communication with elderly and senile patients . . . . . 214  
(*Klementeva A.G., Orlova Ya.A., Zaburdaeva E.V., Efimenko A.Yu.*)
- Genome-wide study of the longevity phenomenon in the Russian Federation . . . . . 218  
(*Mamchur A.A., Kashtanova D.A., Daniel V.V., Ivanov M.V., Zelenova E.A., Bruttan M.V., Dzhumaniiazova I.K., Matkava L.R., Terekhov M.V., Rumyantseva A.M., Grammatikati K.S., Mitrofanov S.I., Yudin V.S., Maksyutina V.V., Maralova E.D., Ivashechkin A.A., Nekrasova A.I., Strazhesko I.D., Makarov V.V., Keskinov A.A., Tkacheva O.N., Yudin S.M., Skvortsova V.I.*)
- Prospects of using peptide drugs for the prevention and treatment of Alzheimer’s disease . . . . 223  
(*Ryzhak G.A., Ilina A.R.*)
- Leptin in very old and long-living patients with coronary artery disease . . . . . 227  
(*Topolyanskaya S.V., Eliseeva T.A., Vakulenko O.N., Romanova M.A., Bubman L.I., Lytkina K.A., Melkonyan G.G.*)
- Body composition in long-living patients: sarcopenia, obesity and osteoporosis . . . . . 231  
(*Topolyanskaya S.V., Eliseeva T.A., Vakulenko O.N., Romanova M.A., Bubman L.I., Koshurnikov D.S., Lytkina K.A., Melkonyan G.G.*)
- Subclinical inflammation in very old and long-living patients with coronary artery disease . . . 235  
(*Topolyanskaya S.V., Eliseeva T.A., Vakulenko O.N., Romanova M.A., Bubman L.I., Lytkina K.A., Melkonyan G.G.*)



# НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И ОСТЕОПОРОЗ: ДВУНАПРАВЛЕННАЯ СВЯЗЬ

DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-171-180

УДК: 616.01-099

Дудинская Е.Н. <sup>1, 2\*</sup>, Онучина Ю.С. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Лаборатория возрастных метаболических и эндокринных заболеваний, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Кафедра болезней старения Института непрерывного образования и профессионального развития ФДПО, Москва, Россия

\* Автор, ответственный за переписку, Дудинская Екатерина Наильевна. E-mail: dudinskaya\_en@rgnkc.ru

## Резюме

Остеопороз является серьезной проблемой для здравоохранения во всем мире, характеризуется низкой минеральной плотностью кости (МПК) и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к увеличению частоты низкотравматичных переломов. Остеопороз чаще выявляют у пожилых людей, но он может возникнуть и в более раннем возрасте вследствие нарушения усвоения кальция и витамина Д при различных желудочно-кишечных (ЖКТ) заболеваниях.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является фактором риска снижения минеральной плотности кости (МПК). Представлены новые данные о патофизиологических изменениях костной ткани при НАЖБП: высвобождение воспалительных цитокинов, снижение секреции молекул, непосредственно влияющих на кость, нарушение метаболизма витамина Д, нарушение кишечной микробиоты. НАЖБП является фактором риска снижения МПК.

Подтверждение физиологической значимости НАЖБП в отношении риска остеопоротических переломов костей требует дальнейшего изучения. Возможно, обязательный скрининг остеопороза и наблюдение за состоянием костей у пациентов с НАЖБП будет возможен в будущих стратегиях и руководствах.

**Ключевые слова:** остеопороз; неалкогольная жировая болезнь печени; остеосаркопения.

**Для цитирования:** Дудинская Е.Н., Онучина Ю.С. Неалкогольная жировая болезнь печени и остеопороз: двунаправленная связь. *Проблемы геронауки*. 2024; 4(8):171-180. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-171-180

## NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND OSTEOPOROSIS: A BI-DIRECTIONAL ASSOCIATION

Dudinskaya E.N.<sup>1, 2\*</sup>, Onuchina Yu.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Endocrine and Metabolic Disorders, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Department of Aging Diseases, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

\* Corresponding author: Dudinskaya E.N. E-mail: dudinskaya\_en@rgnkc.ru

### Abstract

Osteoporosis is a serious public health concern worldwide, characterized by decreased bone mineral density (BMD) and impaired microarchitecture of bone tissue, leading to an increased incidence of low-trauma fractures. Osteoporosis typically affects older adults, but it can also occur at younger ages due to impaired absorption of calcium and vitamin D in various gastrointestinal (GI) diseases. NAFLD is a risk factor for decreased bone mineral density (BMD). New data on the pathophysiological changes in bone tissue in NAFLD are presented: release of inflammatory cytokines, decreased secretion of molecules directly affecting bone (strengthening bone) from the liver affected by NAFLD, impaired vitamin D metabolism, and impaired intestinal microbiota. NAFLD is a risk factor for decreased BMD.

Further research is needed to confirm the physiological significance of NAFLD with regard to the risk of osteoporotic bone fractures. Mandatory osteoporosis screening and bone health monitoring in patients with NAFLD may be possible in future NAFLD management strategies and guidelines.

**Keywords:** osteoporosis; non-alcoholic fatty liver disease; osteosarcopenia.

**For citation:** Dudinskaya E.N., Onuchina Yu.S. Non-alcoholic fatty liver disease and osteoporosis: a bi-directional association. *Problems of Geroscience*. 2024; 4(8):171-180. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-171-180

### ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз является серьезной проблемой для здравоохранения во всем мире и характеризуется низкой МПК и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышенной хрупкости костей и увеличению частоты низкотравматичных переломов. Международный фонд остеопороза подсчитал, что в России заболевание диагностировано у 14 млн человек, или у 10% населения. Еще 20 млн человек страдают остеопенией — начальной стадией остеопороза. Таким образом, в группе риска по остеопоротическим переломам уже 34 млн человек. Это количество, как прогнозируют эксперты фонда, к 2050 году вырастет на треть и составит 45 млн человек [1].

Хотя считается, что остеопороз поражает в основном женщин в постменопаузе и пожилых людей, он может возникнуть и в более раннем возрасте

вследствие различных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Наиболее важные патогенетические механизмы связаны с нарушением пищеварения и мальабсорбцией, хроническим воспалением и некоторыми фармакологическими методами лечения патологий ЖКТ.

Популяция людей с заболеваниями ЖКТ увеличивается, а их диагностика и лечение сказываются на расходах на медицинское обслуживание врачей общей практики и специалистов. Одним из важных аспектов физического здоровья людей с заболеваниями ЖКТ является здоровье костей, поскольку эти люди имеют, помимо общепринятых факторов риска остеопороза, дополнительные факторы риска, связанные с их основным заболеванием.

Было установлено, что у лиц с различными заболеваниями ЖКТ повышена распространенность низкой МПК, остеопороза и остеопении. Например, ряд



исследований подтвердил связь между низкой МПК и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), которая включает спектр заболеваний, связанных с усилением хронического воспаления [2].

В недавних эпидемиологических исследованиях было показано, что НАЖБП связана с заболеваниями, которые обычно не зависят от ожирения, такими как саркопения и остеопороз.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Клиническое бремя НАЖБП не ограничивается заболеваемостью и смертностью, связанными с печенью, но затрагивает несколько органов системным образом. В последние годы все больше данных свидетельствует о наличии сложного взаимодействия между процессами костного ремоделирования и НАЖБП (как с точки зрения снижения минеральной плотности кости (МПК), так и повышенного риска остеопороза).

Большинство исследований, описывающих взаимоотношения между НАЖБП и костной тканью, проводились в Азии. В китайском населении была обнаружена отрицательная связь между НАЖБП и МПК как у женщин в постменопаузе, так и у мужчин. У пациентов с НАЖБП МПК только шейки бедренной кости была значительно ниже по сравнению со здоровыми людьми. Подобные результаты были также обнаружены в популяции корейских мужчин [3]. Однако неясно, можно ли экстраполировать эти результаты на другие группы населения, поскольку есть исследования, показывающие противоположные результаты, например, исследование, проведенное в Индии, где была выявлена положительная связь НАЖБП с МПК. Причина этого несоответствия может заключаться в том, что ни индекс массы тела (ИМТ), ни содержание жира в организме не учитывались при сравнении МПК между группами.

В настоящее время связь между НАЖБП и остеопорозом изучена как у детей, так и у взрослых с инсулинорезистентностью и ожирением [4]. Было показано, что НАЖБП может оказывать негативное влияние на МПК у подростков с ожирением, вероятно, за счет повышенной инсулинорезистентности.

Также ассоциация между МПК и НАЖБП была доказана у 381 женщины: средняя МПК в поясничных позвонках была ниже у пациенток с НАЖБП, чем у пациенток без НАЖБП. В совокупности эти результаты указывают на то, что НАЖБП связана со снижением МПК как у детей с ожирением, так и у женщин в постменопаузе.

## ПАТОГЕНЕЗ СНИЖЕНИЯ МПК ПРИ НАЖБП

Патогенез снижения МПК при НАЖБП является многофакторной проблемой. При данном заболевании печени изменение состояния костной ткани может развиваться вследствие нарушений ряда метаболических механизмов: высвобождения

воспалительных цитокинов; снижения секреции молекул, укрепляющих кость; нарушения метаболизма витамина D, приводящего к его дефициту в организме; повышения резистентности к инсулину; нарушения кишечной микробиоты, что приводит к повышенной проницаемости кишечного барьера, изменениям в содержании и профиле короткоцепочечных жирных кислот [5].

**Инсулиноподобный фактор роста I типа (ИФР-1)** — полипептид, секретируемый печенью и скелетными мышцами, а также многими другими тканями в ответ на их стимуляцию соматотропным гормоном (СТГ) по принципу отрицательной обратной связи. ИФР-1 стимулирует пролиферацию клеток всех тканей, в первую очередь — хрящевой и костной [6]. Печень является основным, но не единственным источником циркулирующего ИФР-1. В костной ткани локально секретируется ограниченное количество ИФР-1. В норме уровни ИФР-1 быстро повышаются в подростковом возрасте, а затем неуклонно снижаются с возрастом. Перекрестное исследование 168 детей и подростков с ожирением и НАЖБП показало, что уровни ИФР-1 в группе с НАЖБП ниже, чем в контрольной группе [7]. Снижение ИФР-1 выявлено при НАЖБП и в других возрастных группах [8, 9].

**Снижение уровня ИФР-1 у пациентов с остеопорозом.** В 1995 году Ravn et al. измерили концентрацию ИФР-1 в сыворотке у 107 здоровых женщин и 116 женщин с остеопорозом. Они обнаружили, что уровень сывороточного ИФР-1 у женщин с остеопорозом был на 30% ниже, чем у здоровых женщин [10]. Kurland ES et al. обнаружили, что из 14 пациентов мужского пола с идиопатическим остеопорозом у 11 наблюдалось значительное снижение уровня ИФР-1 в сыворотке крови [11]. Таким образом, снижение уровня ИФР-1 наблюдалось как у мужчин, так и у женщин с остеопорозом.

**Хроническое воспаление и протеины внеклеточного матрикса.** Известно, что простая жировая дистрофия печени не связана с остеопорозом. Фактически более низкие значения МПК выявляются у пациентов со стеатозом печени, связанным с повышенным уровнем сывороточной аланинаминотрансферазы и высокочувствительными уровнями С-реактивного белка, что свидетельствует о неалкогольном стеатогепатите (НАСГ). Эти взаимосвязи были подтверждены у детей, женщин в постменопаузе и мужчин с НАЖБП различной степени тяжести, что указывает на роль вялотекущего хронического воспаления в процессах потери костной массы.

Хронический воспалительный процесс, связанный с патогенезом НАЖБП, напрямую участвует в снижении МПК. Перегрузка клеточных липидов, приводящая к липотоксичности адипоцитов, запускает каскад воспаления, опосредованный звездчатыми и дендритными клетками печени, генерируя множество провоспалительных, прокоагулянтных и профиброгенных молекул. Это так называемое «стерильное воспаление» связано с местным повреждением и приводит

к фиброзу печени и воспалительным процессам, приводящим к развитию остеопороза.

Одним из изученных провоспалительных факторов, играющих важную роль в процессах потери МПК, является фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), который зачастую повышен у пациентов с НАЖБП. Было показано, что ингибирование TNF- $\alpha$  при НАЖБП снижает воспаление гепатоцитов. Одновременно TNF- $\alpha$  является фактором, ингибирующим остеобластогенез параллельно с индукцией остеокластогенеза, и при воспалительных процессах вызывает потерю МПК, подчеркивая роль других провоспалительных молекул, таких как IL-6, и факторов, стимулирующих колонии макрофагов. Эти данные могут указывать на то, что воспаление связывает НАЖБП и остеопороз, но исследования, объясняющие этот сложный патофизиологический процесс, малочисленны.

**N-терминальный пропептид проколлагена I типа (P1NP)** является предшественником коллагена I типа и маркером остеогенеза. Известно, что органический матрикс кости представлен преимущественно коллагеном I типа, который образуется из проколлагена I типа, синтезируемого фибробластами и остеобластами. P1NP высвобождается в межклеточное пространство и кровотока во время образования коллагена I типа и его включения в костный матрикс. Таким образом, содержание P1NP в крови прямо пропорционально количеству вновь синтезированного и включенного в костную ткань коллагена [12]. Продукция коллагена I типа и, соответственно, P1NP изменяется при заболеваниях костей, сопровождающихся метаболическими нарушениями костной ткани (остеопороз, гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, метастатическое поражение и остеомалация). В клинической практике исследование крови на P1NP используют перед началом антирезорбтивной терапии, а также для оценки эффективности лечения.

Изменения концентрации P1NP в крови также тесно связаны с фиброзом печени. Установлено, что содержание P1NP статистически значимо связано со стадией фиброза печени у женщин в постменопаузе с сахарным диабетом. При повышении P1NP вероятность наличия тяжелого фиброза печени у женщин была в 3,65 раза выше. Установлено, что у пациентов со средним индексом массы тела  $44 \text{ кг/м}^2$  более тяжелые стадии фиброза печени независимо ассоциировались с более высоким уровнем в крови P1NP [13]. Опубликованы данные, указывающие на то, что концентрация P1NP может быть маркером фиброза печени и при других хронических заболеваниях печени, например, высокий уровень P1NP выявлен у пациентов с первичным билиарным холангитом [14–15]. Пациенты с алкогольным циррозом печени продемонстрировали значительно более высокое среднее содержание P1NP в сыворотке по сравнению с контрольной группой, и уровень P1NP был значительно выше у пациентов с декомпенсированным циррозом печени [класс Чайлд-Пью C] по сравнению с пациентами

с компенсированным циррозом печени [класс Чайлд-Пью A] [16]. Увеличение концентрации P1NP в крови, в свою очередь, способствует прогрессированию фиброза печени у пациентов с НАЖБП за счет увеличения содержания коллагена I типа. Во время увеличения фиброгенеза содержание коллагена I типа увеличивается значительно, коллаген интегрируется во внеклеточный матрикс, что приводит к прогрессированию фиброза, порочный круг замыкается [17].

**Остеопонтин** — протеин внеклеточного матрикса, секретируемый фосфопротеин-1 (SPP1), сиалопротеин-1, принадлежит к семейству малых интегрин-связывающих лигандов N-связанных гликопротеинов (SIBLING). Считается, что физиологически он регулирует биоминерализацию в костной ткани и снижает рост и агрегацию кристаллов кальция в эпителиальных тканях. Однако за последние 10 лет было показано, что остеопонтин является важным фактором и в других процессах, таких как воспалительный и иммунный ответ, злокачественные новообразования, диабет 2 типа и ангиогенез. Остеопонтин сверхэкспрессируется у пациентов с ожирением и/или НАЖБП, что является прямой связью между воспалением, вызванным ожирением, и остеопорозом и было доказано как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [18].

Наибольшее количество остеопонтина было обнаружено в костной ткани, составляющей примерно 2% неколлагенового органического матрикса. Он также обнаруживается почти во всех жидкостях организма, а в костной ткани он секретируется как остеобластами, так и остеокластами. Остеопонтин в костной ткани стимулирует миграцию и адгезию остеокластов к костному матриксу за счет взаимодействия  $\alpha\nu\beta 3$  и CD44 и увеличивает экспрессию CD44 на остеокластах, что может привести к резорбции, поскольку экспрессия CD44 является обязательной для активности остеокластов.

Некоторые авторы предполагают, что остеопонтин может быть фактором, который напрямую связывает вызванное ожирением хроническое воспаление с метаболическими нарушениями. Действительно, было показано, что в печени повышенная экспрессия остеопонтина присутствует не только в гепатоцитах, но также и в воспалительных клетках. Более того, эксперименты на животных моделях продемонстрировали, что в печени мышей с ожирением экспрессия остеопонтина значительно повышается и что уровни остеопонтина в печени коррелируют с уровнями триацилглицерина, играющего важную роль в развитии НАЖБП [19].

Другие исследования показали, что снижение концентрации остеопонтина может оказывать защитный эффект против жировой инфильтрации печеночных макрофагов, вызванной НАЖБП. Также экспериментальное исследование показало, что остеопонтин-дефицитные мыши устойчивы к остеопорозу, вызванному овариэктомией. Таким образом, можно

предположить, что молекула остеоопонтина может быть не только мишенью для лечения метаболического синдрома, но также из-за сверхэкспрессии при НАЖБП может приводить к потере костной массы и остеопорозу.

**Остеопротегерин.** Другой молекулой внеклеточного матрикса является остеопротегерин, который играет центральную роль в обмене костной ткани, подавляя дифференцировку и активацию остеокластов и способствуя их апоптозу. Концентрация остеопротегерина снижается при абдоминальном ожирении, инсулинорезистентности и НАЖБП [20]. Связь остеопротегерина и риска остеопоротических переломов все еще остается спорной, поскольку данные клинических исследований противоречивы, однако ведущая роль остеопротегерина в дифференцировке и активации остеокластов через путь RANK/RANKL/остеопротегерин и в поддержании костного гомеостаза остается неоспоримой.

Биологическая активность остеопротегерина не ограничивается только костной тканью, но также действует в других клетках и типах тканей, например, Т-лимфоцитах и эндотелии крупных артериях. Доказана связь остеопротегерина, метаболических нарушений и изменения костного метаболизма: в клиническом исследовании у пациентов с НАСГ и пограничным НАСГ концентрации остеопротегерина были снижены у пациентов с более тяжелыми формами НАЖБП. Более того, уровень остеопротегерина в сыворотке крови был значительно ниже у пациентов с НАСГ, чем у пациентов без НАСГ, и это сильно коррелировало с жировой дегенерацией гепатоцитов, баллонной дегенерацией, внутрилобулярным воспалением, воспалением воротной вены, а также со степенью фиброза.

**Остеокальцин.** Сывороточный остеокальцин, продуцируемый и высвобождаемый остеобластами в костной ткани, традиционно считается одним из маркеров образования кости. Хотя большинство исследований было сосредоточено на его роли в качестве предиктора переломов, в последние годы остеокальцин был признан потенциальной молекулой регулирования энергетического метаболизма. Имеющиеся данные показывают роль остеокальцина при нарушенной толерантности к глюкозе, при инсулинорезистентности за счет выработки адипонектина в жировой ткани и увеличения секреции инсулина, опосредованно через ослабление стресса эндоплазматического ретикула посредством ингибирования пути NF- $\kappa$ B [21]. Однако, несмотря на накапливающиеся экспериментальные исследования на животных о роли остеокальцина в метаболизме глюкозы, результаты клинических данных на людях противоречивы, а роль этого протеина у человека остается спорной.

Тем не менее было обнаружено, что у пациентов с подтвержденной биопсией НАЖБП наблюдается значительное снижение концентраций остеокальцина

в сыворотке (по сравнению с группой контроля), ассоциированное со степенью увеличения гепатоцитов, независимо от инсулинорезистентности и наличия метаболического синдрома. Предполагается, что остеокальцин играет важную протективную роль в процессе возникновения и прогрессирования НАЖБП. Более того, большинство эпидемиологических исследований показывает, что сниженный уровень остеокальцина сам по себе является фактором риска НАЖБП [22]. Поскольку общепринято считать, что снижение уровня остеокальцина связано с усилением костной резорбции и потери костной массы, разумно предположить, что у пациентов с НАЖБП более низкие концентрации остеокальцина могут быть одним из факторов, связывающих НАСГ, НАЖБП и остеопороз.

**Адипонектин** представляет собой адипоцитокин, который интенсивно экспрессируется в жировой ткани человека [23–26]. Секретируется почти исключительно адипоцитами, преимущественно висцеральной жировой тканью и, в меньшей степени, периферической жировой тканью и костным мозгом. Уровень адипонектина зависит от многих факторов, таких как возраст, пол, масса тела и сопутствующие заболевания.

Адипонектин секретируется в виде мономера, называемого «полноразмерным» адипонектином (fAd), который связан с образованием комплексов с разной молекулярной массой, циркулирующих в плазме [53]. «Полноразмерный» fAd может расщепляться в «глобулярную форму» адипонектина (gAd) за счет секреции моноцитами, нейтрофилами и макрофагами — эластазы, что позволяет предположить, что превращение fAd в gAd может быть вызвано местным воспалением [27].

В здоровой печени адипонектин контролирует метаболизм глюкозы и липидов, уменьшая глюконеогенез и стимулируя гликолиз и окисление жирных кислот. Эти метаболические эффекты происходят за счет связывания gAd с рецептором адипонектина 1 (AdipoR1) и fAd со специфическим печеночным рецептором AdipoR2 (рецептором адипонектина 2) [27].

Звездчатые клетки печени и клетки Купфера экспрессируют одинаковое количество AdipoR1 и AdipoR2. Звездчатые клетки печени активируются после травмы и приводят к секреции коллагена и образованию рубцовой ткани, что способствует развитию хронического фиброза или цирроза печени. Купферовские клетки являются ключевыми медиаторами как повреждения, так и восстановления печени [28].

Исследования на животных показали, что адипонектин обладает мощной защитной активностью против различных форм повреждений печени [29–31]. Хотя механизм еще не ясен, некоторые данные свидетельствуют о том, что адипонектин напрямую противодействует повреждающему эффекту TNF $\alpha$  в ткани печени. На животных моделях как алкогольного, так и неалкогольного стеатогепатита экзогенный



адипонектин уменьшает гепатомегалию, снижает количество липидов, подавляет воспаление в печени, снижает концентрацию TNF $\alpha$  в плазме, что позволяет предположить, что адипонектин может противодействовать накоплению липидов в печени посредством антагонизма TNF $\alpha$  [27].

Известно, что концентрация адипонектина обратно пропорциональна наличию и тяжести НАЖБП.

Установлена корреляция между снижением концентрации глутатиона и адипонектина у лиц с НАЖБП и/или СД2. Более низкие уровни адипонектина наблюдаются при метаболическом синдроме, сахарном диабете 2 типа, инсулинорезистентности и дислипидемии. В своем исследовании T. Yatagai et al. (2003) продемонстрировали, что низкие уровни адипонектина в крови у мужчин с СД2 связаны с накоплением висцерального (а не подкожного) жира [24], тогда как N. Sandhya et al. (2010) выявили связь между повышенным окислительным стрессом и низкими концентрациями адипонектина у пациентов с НАЖБП с СД2 и без него [25].

Адипонектин также проявляет антиостеопоротическую активность, способствуя дифференцировке и минерализации остеобластов и ингибируя секрецию остеопрогерина [32]. Адипонектин стимулирует экспрессию остеокальцина, который действует как гормон, регулирующий метаболизм глюкозы и жировую массу [26–28, 29–31]. Потенциальное воздействие адипонектина на остеобласты и остеокласты и, следовательно, на ремоделирование кости может осуществляться через эндокринную систему и влиять на липидный обмен. Некоторые авторы отметили, что адипонектин может быть независимым предиктором МПК, а его концентрация положительно коррелирует с биохимическими маркерами костного метаболизма у женщин в постменопаузе, но не у женщин в пременопаузе [33]. По-видимому, существует связь между концентрацией половых гормонов, метаболизмом адипонектина, выработкой провоспалительных факторов и переходом к менопаузе [34–35]. В других сообщениях указано, что общий уровень адипонектина у женщин в постменопаузе был значительно ниже при наличии ожирения. Это открытие предполагает, что адипонектин является потенциальным биомаркером остеопороза у женщин в постменопаузе с ожирением. Адипонектин также рассматривается как фактор, способный индуцировать пролиферацию и дифференцировку остеобластов посредством его взаимодействия с AdipoR1. В результате взаимодействия адипонектина с его рецептором наблюдается временное дозозависимое повышение активности щелочной фосфатазы, остеокальцина и продукции коллагена I типа. Таким образом, можно предположить, что вероятное снижение уровня адипонектина при НАЖБП будет способствовать снижению МПК и снижать дифференцировку остеобластов [36].

**Фактор роста фибробластов 21 (FGF21)** представляет собой белок, секретируемый преимущественно печенью, но он также может экспрессироваться

в белой жировой ткани, поджелудочной железе, адипоцитах и скелетных мышцах в ответ на физиологические стимулы и/или патологические состояния [37–38]. FGF21 в первую очередь участвует в регуляции клеточной пролиферации, росте и дифференцировке клеток, а также клеточного метаболизма, но он также является важным эндокринным регулятором метаболизма гликолипидов, играя важную роль в усилении  $\beta$ -окисления, кетогенезе, глюконеогенезе и синтезе инсулина в поджелудочной железе. В клинических исследованиях на людях выявлено, что синтетический рекомбинантный человеческий аналог FGF21 может усилить костную резорбцию [39], ингибировать образование остеобластов [44]. Недавно другие исследования показали, что FGF21 способствует экспрессии белка (IGFBP1) в печени, связывающего оба инсулиноподобных фактора роста I и II. Продемонстрировано, что гепатокин IGFBP1 может способствовать образованию остеокластов и резорбции кости [40–41].

Предполагается, что FGF21 может быть потенциальной молекулой для лечения метаболических заболеваний, таких как диабет, НАЖБП. В 2023 году начаты клинические испытания по применению синтетического рекомбинантного человеческого аналога FGF21. Несмотря на то что FGF21 может быть вероятно полезен как при НАЖБП, так и сахарном диабете 2 типа, при длительном использовании он может привести к повышению костной резорбции [41]. Требуется больше информации для понимания, может ли синтетический аналог FGF21 привести к остеопорозу.

**Кишечная микробиота.** Данные, накопленные за последние годы, позволяют предположить, что между гомеостазом костей и микробиотой кишечника может существовать неразрывная связь. Этот вопрос исследовался при различных патологических состояниях, включая, помимо прочего, ожирение [42], которое, как известно, тесно связано с НАЖБП. Считается, что при изменении микробиоты кишечника ухудшение нормального метаболизма костной ткани происходит вследствие нарушения всасывания питательных веществ из-за изменений кишечной проницаемости и поломки иммунного ответа, ухудшения синтеза некоторых метаболитов (короткоцепочечных жирных кислот [КЦЖК]), гормонов или нейротрансмиттеров (например 5-гидрокситриптамина) [43].

Известно, что липополисахариды (ЛПС) являются частью клеточной стенки грамотрицательных бактерий, участвуют в активации врожденного иммунного ответа хозяина и играют важную роль в развитии и прогрессировании НАЖБП. Последнее может быть связано со способностью ЛПС стимулировать и поддерживать системное вялотекущее воспаление, которое, как известно, также участвует в нарушении метаболизма костной ткани. Липополисахариды могут стимулировать секрецию различных провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , индуцируя тем самым экспрессию рецептора-активатора лиганда ядерного фактора каппа В (RANKL). Это

приводит к активации резорбции кости и ингибированию костеобразования [44].

В настоящее время высказано предположение, что желчные кислоты можно рассматривать как важные сигнальные молекулы, участвующие в патогенезе НАЖБП. Микробиота кишечника участвует в метаболизме желчных кислот, поскольку способствует образованию вторичных желчных кислот в кишечнике. Более того, посредством передачи сигналов фарнезоидного X-рецептора (FXR) и рецептора 5 желчных кислот, связанного с G-белком (TGR5), микробиота кишечника способна изменять количество и тип вторичных желчных кислот, тем самым влияя на их метаболические эффекты [45]. В свою очередь, вторичные желчные кислоты, являющиеся мощными агонистами TGR-5 за счет стимуляции TGR5, могут увеличивать выработку глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), который способствует секреции кальцитонина, тем самым ингибируя резорбцию кости. Кроме того, этот гормон может стимулировать пролиферацию остеобластов и ингибировать остеокласты [46].

Накопленные данные о роли короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе НАЖБП представляются противоречивыми. Некоторые исследования предполагают благотворное влияние бутирата на ослабление НАСГ за счет модуляции микробиоты кишечника, барьерной функции кишечника и усиления экспрессии рецептора GLP-1, тогда как другие показывают, что ацетат и пропионат могут способствовать прогрессированию НАЖБП за счет поддержания воспаления низкой степени [47]. Производство короткоцепочечных жирных кислот также может быть механизмом, с помощью которого микробиота кишечника влияет на гомеостаз костей. Этот эффект объясняется способностью короткоцепочечных жирных кислот увеличивать синтез и секрецию IGF-1, а также противовоспалительным действием этих молекул [45].

**Недостаточность витамина D.** Роль витамина D в процессах костного ремоделирования хорошо изучена. Недостаточность витамина D вызывает снижение абсорбции кальция и транзиторную гипокальциемию, что запускает компенсаторные процессы в виде активации паратиреоцитов и увеличения синтеза паратормона. Это приводит к усилению резорбции костной ткани, остеопорозу и патологическим переломам.

Основным источником витамина D является эндогенное образование холекальциферола (витамина D<sub>3</sub>) из 7-дегидрохолестерола в кератиноцитах кожи под воздействием солнечного ультрафиолетового излучения средней длины волны. Некоторое количество витамина D также поступает с пищей и добавками витамина D. Витамин D или депонируется в жировой ткани, или превращается в 25-гидроксивитамин D (25 (ОН) D или кальцидиол) в печени. Сниженный уровень витамина D обычно встречается у лиц с темной кожей, у вегетарианцев и веганов, у пожилых людей, при заболеваниях почек и т.д.

Ряд клинических исследований показал, что дефицит витамина D может играть роль в патофизиологии

печени и НАЖБП. Так, в некоторых клинических работах было показано, что сывороточные уровни 25 (ОН) D были ниже у лиц с НАЖБП или НАСГ по сравнению со здоровыми людьми. Отмечается, что это снижение было тесно связано с гистопатологическими особенностями НАЖБП, независимо от наличия или отсутствия метаболического синдрома, диабета и инсулинорезистентности. Два недавних количественных метаанализа (включая двадцать три и девять исследований соответственно) пришли к выводу, что уровни 25 (ОН) D были ниже у субъектов с НАЖБП или НАСГ, чем у лиц без ожирения печени [48].

Если перекрестные исследования подтверждают потенциальное влияние статуса витамина D на НАЖБП, существуют ограниченные доказательства эффективности добавок витамина D у пациентов с НАЖБП. Однако результаты на животных моделях показали, что прием добавок витамина D препятствует активации звездчатых клеток печени, которые ответственны за отложение коллагена и ремоделирование внеклеточного матрикса, что приводит к фиброзу. Кроме того, исследование модели НАЖБП и НАСГ на крысах продемонстрировало, что искусственный солнечный свет, который вызывал повышение уровня активной формы витамина D, снижал прогрессирование НАЖБП и НАСГ, уменьшал апоптоз гепатоцитов и выраженность процессов воспаления [49].

**Низкая физическая активность.** В настоящее время физическая активность считается краеугольным камнем профилактики как НАЖБП, так и остеопороза. Различные исследования показали, что аэробная нагрузка снижает уровень висцерального ожирения при отсутствии общей потери веса, что может быть ключевым механизмом защиты от НАЖБП. Поэтому изменение образа жизни с увеличением физической активности считается лечением первой линии у пациентов с жировым стеатозом и стеатогепатитом. Считается, что физические упражнения укрепляют кости скелета за счет гравитационных сил и растяжения мышц, вызывающих растяжение внутри скелета. Имеются убедительные доказательства того, что аэробные упражнения и умеренные силовые упражнения позволяют свести к минимуму потерю костной массы и играют важнейшую роль в профилактике остеопороза. Исследования с участием женщин с ранним наступлением менопаузы показали, что силовые тренировки приводили к небольшим, но значимым изменениям МПК. Метаанализ 16 исследований и 699 испытуемых показал улучшение на 2% МПК в поясничном отделе позвоночника в группе, где осуществлялись силовые упражнения, по сравнению с группой без значимой физической активности [50].

**Остеосаркопения и НАЖБП.** В последнее время особое внимание уделяется сочетанию остеопороза и саркопии, которое обозначено термином «остеосаркопения». Распространенность остеопороза и саркопии значительно выше у пациентов с заболеваниями печени. При этом остеопороз и саркопения

отрицательно влияют на исход при заболеваниях печени, однако эти скелетно-мышечные нарушения часто упускаются из виду в клинической практике. Взаимодействия между мышцами и костями включают взаимодействие остеокинов, выделяемых костями, мышечных миокинов и цитокинов, которые запускают общие сигнальные пути, ведущие к фиброзу, воспалению, или синтезу, или деградации белка. Остеосаркопения, сочетающая в себе потерю мышечной и костной массы, является нередкой клинической проблемой при хронических заболеваниях печени. Установлена патогенетическая связь между саркопенией, остеопорозом и неалкогольной жировой болезнью печени. Остеосаркопения и НАЖБП имеют несколько общих патофизиологических путей, а именно высокую резистентность к инсулину, хроническое системное воспаление (особенно при повышенных уровнях воспалительных цитокинов, т.е. IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ ), низкую физическую активность. Эти важные предрасполагающие факторы связаны с наличием и тяжестью НАЖБП [51].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патофизиологические механизмы, которые могут играть роль в связи между НАЖБП и костной системой, многочисленны и разнообразны, включают и хроническое воспаление, и дефицит витамина D, и инсулинорезистентность, и ожирение, и сниженную физическую нагрузку. Перечень уже велик и продолжает расти, хотя вопрос подтверждения физиологической значимости НАЖБП в отношении риска остеопоротических переломов костей остается открытым. НАЖБП является фактором риска снижения МПК.

Новые данные, даже несмотря на их некоторую противоречивость (в том числе возрастные и региональные особенности проведенных исследований), все больше свидетельствуют о наличии патогенетической связи между НАЖБП и остеопорозом. Но так как большинство исследований сосредоточено на исследовании МПК, а не на частоте переломов костей, необходимы дополнительные исследования для понимания, следует ли обследовать пациентов с НАЖБП на наличие остеопороза в обязательном порядке. Возможно, скрининг остеопороза и наблюдение за состоянием костей у пациентов с НАЖБП будет возможен в будущих стратегиях и в руководствах по ведению НАЖБП. Более того, многообещающие результаты некоторых клинических исследований по эффективности витамина D у пациентов с НАЖБП помогут оправдать его добавление в медикаментозное лечение основного заболевания.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Источники финансирования.** Источники финансирования отсутствуют.

**Funding Sources.** This study had no external funding sources.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

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

**Участие авторов.** Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Благодарности.** Благодарность журналу «Проблемы геронауки» за возможность публикации статьи.

## ORCID АВТОРОВ:

Дудинская Е.Н. — 0000-0001-7891-6850

Онучина Ю.С. — 0000-0002-0556-1697

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Filip R, Radzki RP, Bieńko M. Novel insights into the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and osteoporosis. *Clin Interv Aging*. 2018 Oct 4;13:1879-1891. doi: 10.2147/CIA.S170533
2. Zhu X, Yan H, Chang X, Xia M, Zhang L, Wang L, Sun X, Yang X, Gao X, Bian H. Association between non-alcoholic fatty liver disease-associated hepatic fibrosis and bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes or impaired glucose regulation. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Aug;8(1):e000999. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000999
3. Mikami K, Endo T, Sawada N, Igarashi G, Kimura M, Hasegawa T, Iino C, Sawada K, Nakaji S, Ishibashi Y, Matsuzaka M, Fukuda S. Association of Bone Metabolism with Fatty Liver Disease in the Elderly in Japan: A Community-based Study. *Intern Med*. 2020 May 15;59(10):1247-1256. doi: 10.2169/internalmedicine.3906-19
4. Chen HJ, Yang HY, Hsueh KC, Shen CC, Chen RY, Yu HC, Wang TL. Increased risk of osteoporosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A population-based retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(42):e12835. doi: 10.1097/MD.00000000000012835
5. Rosato V, Masarone M, Dallio M, Federico A, Aglitti A, Persico M. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Sep 14;16(18):3415. doi: 10.3390/ijerph16183415
6. Bartke A. Growth hormone and aging: Updated review. *World J Mens Health*. 2019;37(1):19-30. doi: 10.5534/wjmh.180018
7. Liang S, Cheng X, Hu Y, Song R, Li G. Insulin-like growth factor 1 and metabolic parameters are associated with nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *Acta Paediatr* (2017) 106:298-303. doi: 10.1111/apa.13685
8. Dichtel LE, Corey KE, Misdraji J, Bredella MA, Schorr M, Osganian SA, et al. The association between IGF-1 levels and the histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Transl Gastroenterol* (2017) 8:e217. doi: 10.1038/ctg.2016.72 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Yao Y, Miao X, Zhu D, Li D, Zhang Y, Song C, et al. Insulin-like growth factor-1 and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine* (2019) 65:227-37. doi: 10.1007/s12020-019-01982-1
10. Ravn P, Overgaard K, Spencer EM, Christiansen C. Insulin-like growth factors I and II in healthy women with and without established osteoporosis. *Eur J Endocrinol* (1995) 132:313-9. doi: 10.1530/eje.0.1320313
11. Kurland ES, Chan FK, Rosen CJ, Bilezikian JP. Normal growth hormone secretory reserve in men with idiopathic osteoporosis and reduced circulating levels of insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab* (1998) 83:2576-9. doi: 10.1210/jcem.83.7.4971



12. Szulc, P. Bone turnover: Biology and assessment tools. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018, 32, 725–738. [Google Scholar] [CrossRef]
13. Luger, M.; Kruschitz, R.; Kienbacher, C.; Traussnigg, S.; Langer, F.B.; Schindler, K.; Würger, T.; Wrba, F.; Trauner, M.; Prager, G.; et al. Prevalence of Liver Fibrosis and its Association with Non-invasive Fibrosis and Metabolic Markers in Morbidly Obese Patients with Vitamin D Deficiency. *Obes. Surg.* 2016, 26, 2425–2432. [Google Scholar] [CrossRef]
14. Bukhari, T.; Jafri, L.; Majid, H.; Khan, A.H.H.; Siddiqui, I. Determining Bone Turnover Status in Patients With Chronic Liver Disease. *Cureus* 2021, 13, e14479. [Google Scholar] [CrossRef]
15. Wang, N.; Wang, Y.; Chen, X. Bone turnover markers and probable advanced nonalcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly men and postmenopausal women with type 2 diabetes. *Front. Endocrinol.* 2020, 10, 926. [Google Scholar] [CrossRef]
16. Caserza, L.; Casula, M.; Elia, E.; Bonaventura, A.; Liberale, L.; Bertolotto, M.; Artom, N.; Minetti, S.; Contini, P.; Verzola, D.; et al. Serum osteopontin predicts glycaemic profile improvement in metabolic syndrome: A pilot study. *Eur. J. Clin. Investig.* 2021, 51, e13403. [Google Scholar] [CrossRef]
17. Veidal, S.S.; Vassiliadis, E.; Bay-Jensen, A.C.; Tougas, G.; Vainer, B.; Karsdal, M.A. Procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) is a marker for fibrogenesis in bile duct ligation-induced fibrosis in rats. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2010, 3, 5. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
18. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017 Jun;66(6):1138-1153. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313884
19. Yilmaz Y. Review article: non-alcoholic fatty liver disease and osteoporosis—clinical and molecular crosstalk. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Aug;36(4):345-52. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05196.x.
20. Poggiogalle E, Donini LM, Lenzi A, Chiesa C, Pacifico L. Non-alcoholic fatty liver disease connections with fat-free tissues: A focus on bone and skeletal muscle. *World J Gastroenterol.* 2017 Mar 14;23(10):1747-1757. doi: 10.3748/wjg.v23.i10.1747
21. Sung J, Ryu S, Song YM, Cheong HK. Relationship Between Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Decreased Bone Mineral Density: A Retrospective Cohort Study in Korea. *J Prev Med Public Health.* 2020 Sep;53(5):342-352. doi: 10.3961/jpmph.20.089
22. Chen DZ, Xu QM, Wu XX, Cai C, Zhang LJ, Shi KQ, Shi HY, Li LJ. The Combined Effect of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome on Osteoporosis in Postmenopausal Females in Eastern China. *Int J Endocrinol.* 2018 Jul 29;2018:2314769. doi: 10.1155/2018/2314769
23. Tai, T.Y.; Chen, C.L.; Tsai, K.S.; Tu, S.T.; Wu, J.S.; Yang, W.S. A longitudinal analysis of serum adiponectin levels and bone mineral density in postmenopausal women in Taiwan. *Sci. Rep.* 2022, 12, 8090. [Google Scholar] [CrossRef]
24. Sandhya, N.; Gokulakrishnan, K.; Ravikumar, R.; Mohan, V.; Balasubramanyam, M. Association of hypo adiponectinemia with hypoglutathionemia in NAFLD subjects with and without type 2 diabetes. *Dis. Markers* 2010, 29, 213–221. [Google Scholar] [CrossRef]
25. Ramezani-Moghadam, M.; Wang, J.; Ho, V.; Iseli, T.J.; Alzahrani, B.; Xu, A.; Van der Poorten, D.; Qiao, L.; George, J.; Hebbard, L. Adiponectin reduces hepatic stellate cell migration by promoting tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) secretion. *J. Biol. Chem.* 2015, 290, 5533–5542. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
26. Burkhardt, L.M.; Bucher, C.H.; Löffler, J.; Rinne, C.; Duda, G.N.; Geissler, S.; Schulz, T.J.; Schmidt-Bleek, K. The benefits of adipocyte metabolism in bone health and regeneration. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2023, 11, 1104709. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
27. Gamberi, T.; Magherini, F.; Modesti, A.; Fiaschi, T. Adiponectin Signaling Pathways in Liver Diseases. *Biomedicines* 2018, 6, 52. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
28. Alzahrani, B.; Iseli, T.; Ramezani-Moghadam, M.; Ho, V.; Wankell, M.; Sun, E.J.; Qiao, L.; George, J.; Hebbard, L.W. The role of AdipoR1 and AdipoR2 in liver fibrosis. *Biochim. Biophys. Acta* 2018, 1864, 700–708. [Google Scholar] [CrossRef]
29. Xu, H.; Zhao, Q.; Song, N.; Yan, Z.; Lin, R.; Wu, S.; Jiang, L.; Hong, S.; Xie, J.; Zhou, H.; et al. AdipoR1/AdipoR2 dual agonist recovers nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis via endoplasmic reticulum-mitochondria axis. *Nat. Commun.* 2020, 11, 5807, Erratum in *Nat. Commun.* 2021, 12, 2036. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
30. Okada-Iwabu, M.; Yamauchi, T.; Iwabu, M.; Honma, T.; Hamagami, K.; Matsuda, K.; Yamaguchi, M.; Tanabe, H.; Kimura-Someya, T.; Shirouzu, M.; et al. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature* 2013, 503, 493–499. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
31. Kim, Y.; Lim, J.H.; Kim, M.Y.; Kim, E.N.; Yoon, H.E.; Shin, S.J.; Choi, B.S.; Kim, Y.S.; Chang, Y.S.; Park, C.W. The Adiponectin Receptor Agonist AdipoRon Ameliorates Diabetic Nephropathy in a Model of Type 2 Diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018, 29, 1108–1127. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
32. Adhyatmika, A.; Beljaars, L.; Putri, K.S.S.; Habibie, H.; Boorsma, C.E.; Reker-Smit, C.; Luangmonkong, T.; Guney, B.; Haak, A.; Mangnus, K.A.; et al. Osteoprotegerin Is more than a Possible Serum Marker in Liver Fibrosis: A Study into Its Function in Human and Murine Liver. *Pharmaceutics* 2020, 12, 471. [Google Scholar] [CrossRef]
33. Kleerekoper, M.; Nelson, D.A.; Peterson, E.L.; Wilson, P.S.; Jacobsen, G.; Longcope, C. Body composition and gonadal steroids in older white and black women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994, 79, 775–779. [Google Scholar] [CrossRef]
34. Di, F.; Gao, D.; Yao, L.; Zhang, R.; Qiu, J.; Song, L. Differences in metabolomic profiles of abdominal subcutaneous adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. *Front. Endocrinol.* 2023, 14, 1077604. [Google Scholar] [CrossRef]
35. Ward, L.J.; Nilsson, S.; Hammar, M.; Lindh-Åstrand, L.; Berin, E.; Lindblom, H.; Spetz Holm, A.C.; Rubér, M.; Li, W. Resistance training decreases plasma levels of adipokines in postmenopausal women. *Sci. Rep.* 2020, 10, 19837. [Google Scholar] [CrossRef]
36. Caserza, L.; Casula, M.; Elia, E.; Bonaventura, A.; Liberale, L.; Bertolotto, M.; Artom, N.; Minetti, S.; Contini, P.; Verzola, D.; et al. Serum osteopontin predicts glycaemic profile improvement in metabolic syndrome: A pilot study. *Eur. J. Clin. Investig.* 2021, 51, e13403. [Google Scholar] [CrossRef]
37. Emanuelli B, Vienberg SG, Smyth G, Cheng C, Stanford KI, Arumugam M, et al.. Interplay between FGF21 and insulin action in the liver regulates metabolism. *J Clin Invest* (2014) 124:515–27. doi: 10.1172/JCI67353 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Lin Z, Tian H, Lam KS, Lin S, Hoo RC, Konishi M, et al.. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice. *Cell Metab* (2013) 17:779–89. doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.005
39. Talukdar S, Zhou Y, Li D, Rossulek M, Dong J, Somayaji V, et al.. A long-acting FGF21 molecule, PF-05231023, decreases body weight and improves lipid profile in non-human primates and type 2 diabetic subjects. *Cell Metab* (2016) 23:427–40. doi: 10.1016/j.cmet.2016.02.001
40. Wei W, Dutchak PA, Wang X, Ding X, Wang X, Bookout AL, et al.. Fibroblast growth factor 21 promotes bone loss by potentiating the effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* (2012) 109:3143–8. doi: 10.1073/pnas.1200797109
41. Staiger H, Keuper M, Berti L, Hrabe de Angelis M, Haring HU. Fibroblast growth factor 21-metabolic role in mice and men. *Endocr Rev* (2017) 38:468–88. doi: 10.1210/er.2017-00016
42. Lu, L.; Chen, X.; Liu, Y.; Yu, X. Gut microbiota and bone metabolism. *FASEB J.* 2021, 35, e21740. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
43. Yan, Q.; Cai, L.; Guo, W. New Advances in Improving Bone Health Based on Specific Gut Microbiota. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022, 12, 821429. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
44. Wu, X.; Zhao, K.; Fang, X.; Lu, F.; Zhang, W.; Song, X.; Chen, L.; Sun, J.; Chen, H. Inhibition of Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Bone Loss by Saikosaponin D is Associated with Regulation of the RANKL/RANK Pathway. *Drug Des. Devel Ther.* 2021, 15, 4741–4757. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

45. Li, L.; Rao, S.; Cheng, Y.; Zhuo, X.; Deng, C.; Xu, N.; Zhang, H.; Yang, L. Microbial osteoporosis: The interplay between the gut microbiota and bones via host metabolism and immunity. *Microbiologyopen* 2019, 8, e00810. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
46. Grüner, N.; Ortlepp, A.L.; Mattner, J. Pivotal Role of Intestinal Microbiota and Intraluminal Metabolites for the Maintenance of Gut-Bone Physiology. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 5161. [Google Scholar] [CrossRef]
47. Ji, Y.; Yin, Y.; Li, Z.; Zhang, W. Gut Microbiota-Derived Components and Metabolites in the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients* 2019, 11, 1712. [Google Scholar] [CrossRef]
48. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу / Ж. Е. Беляя, Л. Я. Рожинская, Т. А. Гребенникова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. — 2020. — Т. 23. — № 2. — С. 4-21. — doi: 10.14341/osteo12710
49. Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 517-24
50. Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med* 2011; 9: 85
51. Musio A, Perazza F, Leoni L, Stefanini B, Dajti E, Menozzi R, Petroni ML, Colecchia A, Ravaioli F. Osteosarcopenia in NAFLD/MAFLD: An Underappreciated Clinical Problem in Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 19;24(8):7517. doi: 10.3390/ijms24087517. PMID: 37108675; PMCID: PMC10139188
52. Drapkina OM, Elkina AY, Sheptulina AF, Kiselev AR. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Bone Tissue Metabolism: Current Findings and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2023 May 8;24(9):8445. doi: 10.3390/ijms24098445. PMID: 37176153; PMCID: PMC10178980

# ВЛИЯНИЕ ПРИВЫЧЕК, СВЯЗАННЫХ СО СНОМ, НА 5-ЛЕТНЮЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ЛИЦ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-181-191

УДК: 616.8-009.836

Воробьева Н.М.<sup>1\*</sup>, Исаев Р.И.<sup>1</sup>, Мараховская Е.А.<sup>2</sup>, Малая И.П.<sup>1</sup>, Котовская Ю.В.<sup>1</sup>, Ткачева О.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

\* Автор, ответственный за переписку, Воробьева Наталья Михайловна.

E-mail: vorobyeva\_nm@rgnkc.ru

## Резюме

**АКТУАЛЬНОСТЬ.** Здоровый полноценный сон — одно из необходимых условий достижения долголетия и повышения выживаемости. Многочисленные исследования, выполненные в общей популяции, обнаружили взаимосвязь между некоторыми привычками, связанными со сном, и смертностью, однако результаты аналогичных исследований, выполненных у лиц старших возрастных групп, не столь однозначны.

**ЦЕЛЬ.** Изучить влияние привычек, связанных со сном, на 5-летнюю выживаемость лиц в возрасте  $\geq 75$  лет.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включили 223 человека (24% мужчин) в возрасте 75–98 лет (медиана 87 лет), проживающих в г. Москве и Московской области и находившихся на плановом стационарном лечении в Российском геронтологическом научно-клиническом центре в 2011–2013 гг. При госпитализации проводили анкетирование пациентов по специально разработанному опроснику с целью изучения социальных и поведенческих факторов, таких как образ жизни, привычки, характер питания и физическая активность. Вопросы анкеты, касающиеся сна, включали: 1) время отхода ко сну; 2) время пробуждения; 3) длительность ночного сна; 4) сон в дневное время. После выписки из стационара пациентов наблюдали в течение 5 лет. Регистрировали случаи смерти от всех причин.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В течение 5 лет наблюдения (медиана 3,63 года) умерли 88 (39,5%) человек. Соответственно, 5-летняя выживаемость составила 60,5%, а среднее время выживания — 4,44 [95% доверительный интервал (ДИ) 4,19–4,71] года. Анкетирование показало, что большинство обследуемых ложатся спать в 22–24 ч (65%), просыпаются в 6–8 ч утра (58%) и спят днем (61%), а длительность ночного сна составляет 7–9 ч у 68% участников. Однофакторный регрессионный анализ показал, что поздний (после 24 ч) отход ко сну, пробуждение после 8 ч утра и длинная ( $\geq 10$  ч) продолжительность ночного сна ассоциируются с повышением риска смерти в ближайшие 5 лет в 1,7–2,1 раза, в то время как ранний (до 24 ч) отход ко сну, пробуждение с 4 до 8 ч утра и длительность ночного сна 5–9 ч, напротив, ассоциируются со снижением 5-летнего риска смерти на 43–52%. Сон в дневное

время не оказывал влияния на 5-летнюю выживаемость. Многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что наряду с возрастом (отношение рисков [ОтнР] 1,09; 95% ДИ 1,02–1,17;  $p = 0,019$ ) ранний (до 24 ч) отход ко сну (ОтнР 0,55; 95% ДИ 0,31–0,97;  $p = 0,040$ ) и средняя (5–9 ч) продолжительность ночного сна (ОтнР 0,44; 95% ДИ 0,26–0,76;  $p = 0,003$ ) являются независимыми предикторами 5-летней выживаемости.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ранний (до 24 ч) отход ко сну и средняя (5–9 ч) продолжительность ночного сна являются независимыми предикторами 5-летней выживаемости лиц в возрасте  $\geq 75$  лет, проживающих в г. Москве и Московской области, и ассоциируются со снижением риска смерти на 45% и 56% соответственно, что позволяет рассматривать сон как геропротективный фактор.

**Ключевые слова:** сон; старческий возраст; долгожители; выживаемость; смертность; продолжительность ночного сна; время отхода ко сну; время пробуждения; дневной сон.

**Для цитирования:** Воробьева Н.М., Исаев Р.И., Мараховская Е.А., Малая И.П., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Влияние привычек, связанных со сном, на 5-летнюю выживаемость лиц старческого возраста и долгожителей. *Проблемы геронауки*. 2024; 4(8):181–191. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-181-191

## IMPACT OF SLEEP-RELATED HABITS ON THE 5-YEAR SURVIVAL IN ELDERLY AND LONG-LIVING INDIVIDUALS

Vorobyeva N.M.<sup>1\*</sup>, Isaev R.I.<sup>1</sup>, Marakhovskaya E.A.<sup>2</sup>, Malaya I.P.<sup>1</sup>, Kotovskaya Yu.V.<sup>1</sup>, Tkacheva O.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Gerontology Clinical Research Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

\* Corresponding author: Natalia M. Vorobyeva. E-mail: vorobyeva\_nm@rgnkc.ru

### Abstract

**BACKGROUND.** Healthy, good quality sleep is one of the necessary conditions for achieving longevity and enhancing survival. Numerous general population studies revealed a relationship between some sleep-related habits and mortality, but the results of similar studies conducted in older participants are not so unambiguous.

**AIM.** To study the impact of sleep-related habits on the 5-year survival rate in participants aged  $\geq 75$  years.

**MATERIALS AND METHODS.** The study included 223 participants (24% men) aged 75–98 years (median age: 87 years) who lived in Moscow and the Moscow region and were receiving routine inpatient care at the Russian Gerontology Clinical Research Center in 2011–2013. At admission, patients were surveyed using a specially developed questionnaire in order to assess social and behavioral factors such as lifestyle, habits, diet, and physical activity. The

questionnaire included the following sleep-related items: 1) bedtime; 2) wake-up time; 3) nighttime sleep duration; 4) daytime napping. After discharge, patients were under follow-up for 5 years. Cases of all-cause mortality were registered.

**RESULTS.** During 5 years of follow-up (median: 3.63 years), 88 (39.5%) people died. Accordingly, the 5-year survival rate was 60.5%, and the mean survival time was 4.44 [95% confidence interval (CI) 4.19–4.71] years. The study demonstrated that the most of the participants went to bed at 10–12 p.m. (65%), woke up at 6–8 a.m. (58%) and had a daytime napping (61%), and 68% of the participants had the duration of nighttime sleep within 7–9 h. Univariate regression analysis showed that late (after midnight) bedtime, waking up after 8 a.m., and long ( $\geq 10$  h) nighttime sleep were associated with a 1.7–2.1-fold increase in the risk of death over the next 5 years. On the contrary, early (before midnight) bedtime, waking up between 4–8 a.m., and nighttime sleep for 5–9 h were associated with a 43–52% decrease in the risk of death over this period. Daytime napping had no effect on the 5-year survival rate. Multivariate regression analysis demonstrated that age (hazard ratio [HR] 1.09; 95% CI 1.02–1.17;  $p = 0.019$ ), early (before midnight) bedtime (HR 0.55; 95% CI 0.31–0.97;  $p = 0.040$ ) and 5–9 h nighttime sleep duration (HR 0.44; 95% CI 0.26–0.76;  $p = 0.003$ ) were independent predictors of the 5-year survival rate.

**CONCLUSION.** In participants aged  $\geq 75$  years, who lived in Moscow and the Moscow region, early (before midnight) bedtime and medium (5–9 h) nighttime sleep duration are independent predictors for the 5-year survival rate and are associated with 45% and 56% reduction in the mortality risk, respectively, suggesting that a proper sleep may be a geroprotective factor.

**Keywords:** sleep; old age; long-living individuals; survival; mortality; nighttime sleep duration; bedtime; wake-up time; daytime napping.

**For citation:** Vorobyeva N.M., Isaev R.I., Marakhovskaya E.A., Malaya I.P., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N. Impact of sleep-related habits on the 5-year survival rate in elderly and long-living individuals. *Problems of Geroscience*. 2024; 4(8):181-191. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-181-191

## ВВЕДЕНИЕ

Здоровый полноценный сон — одно из необходимых условий достижения долголетия и повышения выживаемости пожилых людей. При этом имеет значение не только его качество и продолжительность, но и время засыпания и пробуждения. По мнению исследователей, понятие «оптимальный сон» предполагает отход ко сну до 24 ч, пробуждение до 8 ч, длительность ночного сна 7–9 ч, быстрое засыпание, спокойный сон без частых пробуждений.

В многочисленных исследованиях, выполненных в общей популяции, обнаружена U-образная взаимосвязь между продолжительностью ночного сна и смертностью от всех причин с самой низкой частотой смерти при длительности ночного сна 7–8 ч [1–3]. Однако результаты аналогичных исследований, проведенных среди пожилых людей, не столь однозначны:

в одних работах не выявили никаких ассоциаций между смертностью и длительностью ночного сна [4], в других обнаружили взаимосвязь только с длинной его продолжительностью [5]. Результаты исследований по изучению влияния дневного сна на смертность пожилых людей также противоречивы.

Учитывая, что привычки, связанные со сном, формируются под влиянием среды и во многом зависят от региона проживания, социально-экономических факторов и культурных традиций, было бы неправильно экстраполировать результаты, полученные в конкретной выборке обследуемых, на других людей. В этой связи изучение привычек, связанных со сном, у лиц старческого возраста и долгожителей, проживающих в конкретном регионе, представляется целесообразным и актуальным, поскольку может предоставить новые данные о потенциальном геропротективном эффекте сна.



## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние привычек, связанных со сном, на 5-летнюю выживаемость лиц в возрасте  $\geq 75$  лет.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное наблюдательное исследование включали лиц в возрасте  $\geq 75$  лет, проживающих в г. Москве и Московской области и находившихся на стационарном лечении в Российском геронтологическом научно-клиническом центре в 2011–2013 гг. Критериями включения являлись: 1) возраст  $\geq 75$  лет; 2) подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

При госпитализации проводили анкетирование пациентов по специально разработанному опроснику с целью изучения социальных и поведенческих факторов, таких как образ жизни, привычки, характер питания и физическая активность. Вопросы анкеты, касающиеся сна, включали: 1) время отхода ко сну; 2) время пробуждения; 3) длительность ночного сна; 4) сон в дневное время.

Период проспективного наблюдения за пациентами после выписки из стационара составил 5 лет. Фиксировали случаи смерти от всех причин. Исходы регистрировали посредством телефонного контакта с самими пациентами или их родственниками, а также при повторных госпитализациях в Российский геронтологический научно-клинический центр.

Среди 399 пациентов, включенных в исследование, исходы в течение 5 лет наблюдения прослежены у 283 человек, у 223 (78,8%) из них имелась информация о привычках, касающихся сна. Возраст участников варьировал от 75 до 98 лет (медиана 87 лет), чуть более четверти являлись долгожителями (табл. 1). Среди обследуемых значительно преобладали женщины (76%).

Статистический анализ данных выполнен при помощи статистической программы SPSS 23.0 (SPSS Inc., США). Анализ соответствия вида распределения количественных переменных нормальному (гауссову) распределению не проводили, в связи с чем использовали непараметрические методы статистики. Количественные переменные представлены как Ме (25%; 75%), где Ме — медиана, 25% — 25-й процентиль; 75% — 75-й процентиль. Пропущенные значения не восполняли. Для межгрупповых сравнений использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана–Мейера. Время выживания представлено как М [95% ДИ], где М — среднее значение; 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал. Для сравнения кривых выживаемости использовали логранговый критерий (Мантеля–Кокса). Для оценки влияния привычек, связанных со сном, на риск смерти использовали модель пропорциональных рисков Кокса с вычислением отношения рисков (ОтнР) и 95% ДИ, где в качестве зависимой переменной рассматривали смертельный исход в течение 5 лет

**Таблица 1.** Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=223)

**Table 1.** Characteristics of the patients included in the study (n=223)

Показатель	N	Значение
Мужской пол, n (%)	223	54 (24,2%)
Возраст, годы [Ме (25%; 75%)]	223	87 (86; 90)
Возраст $\geq 90$ лет, n (%)	223	61 (27,4%)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> [Ме (25%; 75%)]	211	26,1 (22,9; 29,3)
Дефицит массы тела, n (%)	211	5 (2,4%)
Нормальная масса тела, n (%)	211	82 (38,9%)
Избыточная масса тела, n (%)	211	83 (39,3%)
Ожирение, n (%)	211	41 (19,4%)
Курение в настоящее время, n (%)	223	2 (0,9%)
Употребление алкоголя в настоящее время, n (%)	223	10 (4,5%)
Наличие инвалидности, n (%)	199	24 (10,8%)
Участники/инвалиды Великой Отечественной войны, n (%)	221	157 (71%)
Семейное положение, n (%): Женат/замужем Холост/не замужем В разводе Вдовы	223	44 (19,7%) 11 (4,9%) 4 (1,8%) 164 (73,5%)
Образование, n (%): Начальное Среднее Среднее специальное Неоконченное высшее Высшее	222	15 (6,8%) 36 (16,2%) 47 (21,2%) 3 (1,4%) 121 (54,5%)
Проживание, n (%): Одинокое В семье Интернат/дом престарелых	222	86 (38,7%) 133 (59,9%) 3 (1,4%)

Таблица составлена авторами по собственным данным /  
The table was compiled by the authors based on their own data

наблюдения. Многофакторный регрессионный анализ выполняли с поправкой на возраст и пол; возраст рассматривали как протяженную переменную; использовали метод прямого пошагового отбора переменных (критерии пошагового отбора: включение в модель при  $p=0,05$ ; удаление из модели при  $p=0,05$ ); наблюдения с пропущенными значениями построчно удаляли. Статистически значимыми считали различия при двустороннем уровне  $p<0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Длительность наблюдения варьировала от 0,03 до 6,03 года (медиана 3,63; интерквартильный размах от 2,76 до 4,46 года). За время наблюдения умерли 88 (39,5%) человек. Соответственно, 5-летняя выживаемость составила 60,5%, а среднее время выживания — 4,44 [95% ДИ 4,19–4,71] года.



Анкетирование показало, что большинство пациентов ложатся спать в 22–24 ч, просыпаются в 6–8 ч утра и спят днем (табл. 2).

**Таблица 2.** Частота привычек, связанных со сном, у лиц в возрасте  $\geq 75$  лет ( $n=223$ )

**Table 2.** Prevalence of sleep-related habits in participants aged  $\geq 75$  years ( $n=223$ )

Показатель		N	% обследуемых
Время отхода ко сну	до 22 ч	178	19,7
	22–24 ч		64,6
	после 24 ч		15,7
Время пробуждения	до 4 ч	179	3,4
	4–6 ч		12,8
	6–8 ч		57,5
	после 8 ч		26,3
Длительность ночного сна	до 4 ч	223	7,6
	5–6 ч		15,7
	7–9 ч		67,7
	более 10 ч		9,0
Сон в дневное время		222	60,8

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was compiled by the authors based on their own data

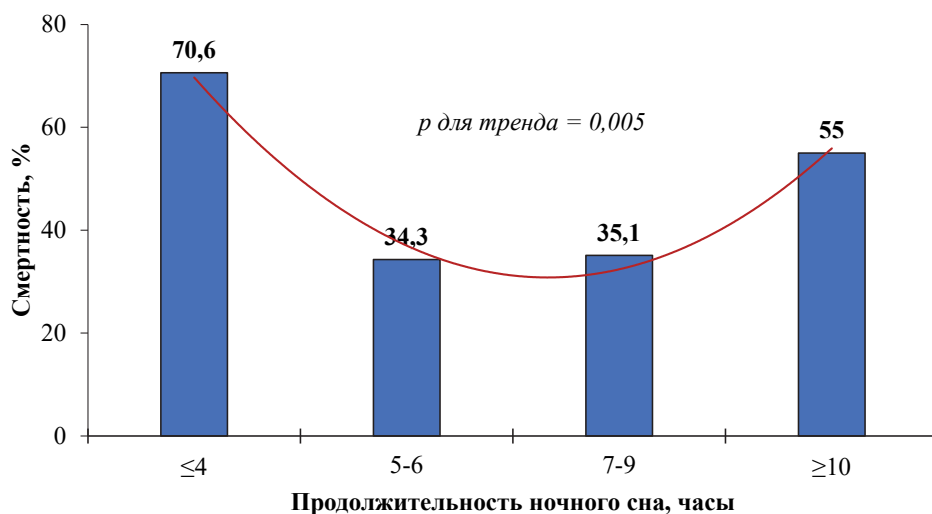
Длительность ночного сна варьировала от 2 до 12 ч (медиана 8; интерквартильный размах от 7 до 8 ч). При этом короткая ( $\leq 4$  ч) продолжительность сна была у 7,6% обследуемых, длинная ( $\geq 10$  ч) — у 9% (табл. 2). Сравнительный анализ обнаружил U-образную зависимость между

длительностью ночного сна и частотой смертельных исходов ( $p$  для тренда = 0,005) (рис. 1). Наименьшая (34,9%) частота смертельных исходов оказалась при средней продолжительности сна, причем она была практически одинаковой у лиц с длительностью сна 5–6 ч (34,3%) и 7–9 ч (35,1%), поэтому они были объединены в одну категорию «5–9 ч». По сравнению со средней длительностью сна (референсная категория) короткая и длинная продолжительность ночного сна были ассоциированы с 2-кратным увеличением риска смерти в течение 5 лет (ОтнР 1,95; 95% ДИ 1,05–3,61;  $p=0,034$  для ночного сна  $\leq 4$  ч и ОтнР 2,18; 95% ДИ 1,15–4,13;  $p=0,017$  для ночного сна  $\geq 10$  ч).

Частота смертельных исходов при отходе ко сну до 22 ч и в 22–24 ч была практически одинаковой (37,1% и 33,9%), тогда как при позднем (после 24 ч) отходе ко сну она оказалась в 1,7 раза выше по сравнению с ранним (до 24 ч) отходом ко сну (57,1% против 34,7%;  $p=0,025$ ) (рис. 2). Для дальнейшего анализа время отхода ко сну до 22 ч и в 22–24 ч объединили в одну категорию «до 24 ч».

Сравнительный анализ обнаружил U-образную зависимость между временем пробуждения и частотой смертельных исходов ( $p$  для тренда = 0,047) (рис. 3), при этом наименьшая (26%) частота смерти оказалась у пациентов, просыпающихся в 4–6 ч утра, а наибольшая (67%) — у пробуждающихся до 4 ч утра. У больных, просыпающихся после 8 ч утра, частота смерти также оказалась почти в 2 раза выше, чем при подъеме в 4–6 ч утра — 51,1% против 26,1% ( $p=0,047$ ). Поскольку у лиц, просыпавшихся в 4–6 и 6–8 ч, частота смертельных исходов была схожей, их также объединили в одну категорию «4–8 ч».

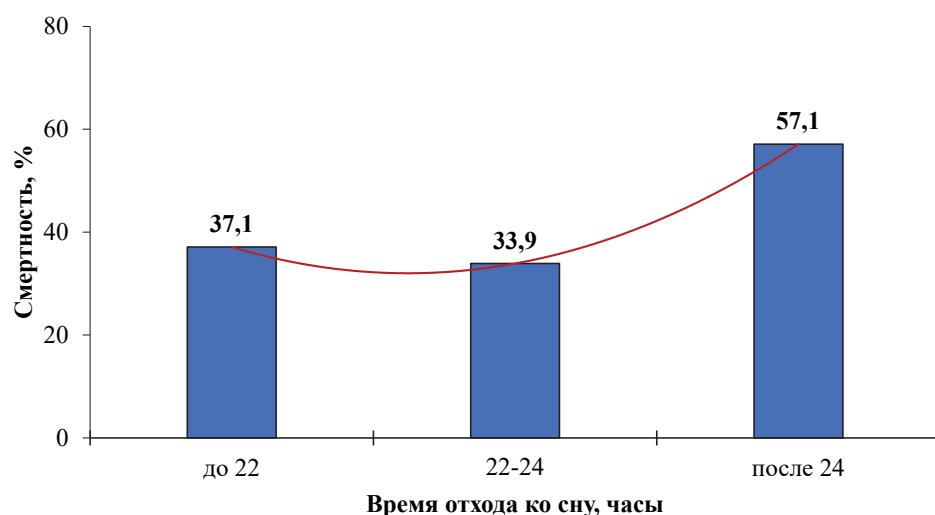
Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера обнаружил, что при позднем (после 24 ч) отходе ко сну, пробуждении после 8 ч утра и длинной ( $\geq 10$  ч) продолжительности ночного сна 5-летняя



**Рисунок 1.** Частота смертельных исходов в течение 5 лет у лиц в возрасте  $\geq 75$  лет в зависимости от продолжительности ночного сна ( $n=223$ )

**Figure 1.** Rates of 5-year mortality in individuals aged  $\geq 75$  years vs nighttime sleep duration ( $n=223$ )

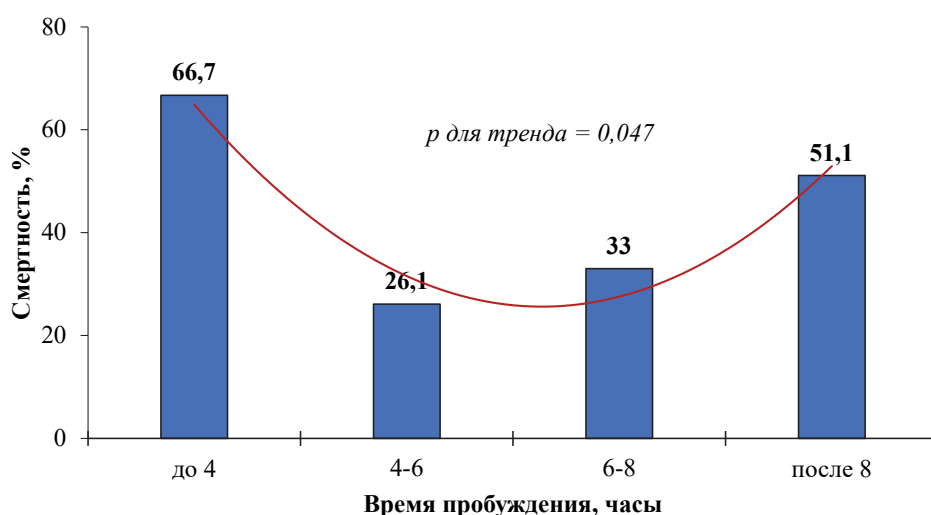
Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors based on their own data



**Рисунок 2.** Частота смертельных исходов в течение 5 лет у лиц в возрасте  $\geq 75$  лет в зависимости от времени отхода ко сну ( $n=178$ )

**Figure 2.** Rates of 5-year mortality in individuals aged  $\geq 75$  years vs bedtime ( $n=178$ )

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors based on their own data



**Рисунок 3.** Частота смертельных исходов в течение 5 лет у лиц в возрасте  $\geq 75$  лет в зависимости от времени пробуждения ( $n=179$ )

**Figure 3.** Rates of 5-year mortality in individuals aged  $\geq 75$  years by wake-up time ( $n=179$ )

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors based on their own data

выживаемость была ниже, а время выживания меньше, тогда как при раннем (до 24 ч) отходе ко сну, пробуждении с 4 до 8 ч утра и длительности ночного сна 5–9 ч, напротив, выживаемость была выше, а время выживания больше (табл. 3). Сон в дневное время не оказывал влияния на 5-летнюю выживаемость лиц старческого возраста и долгожителей (табл. 3).

Однофакторный регрессионный анализ показал, что поздний (после 24 ч) отход ко сну, пробуждение после 8 ч утра и длинная ( $\geq 10$  ч) продолжительность ночного сна ассоциируются с повышением риска смерти в ближайшие 5 лет в 1,7–2,1 раза, в то время как ранний (до 24 ч) отход ко сну, пробуждение с 4 до 8 ч утра и длительность ночного сна 5–9 ч, напротив, связаны со снижением 5-летнего риска смерти на 43–52% (табл. 4).

Последующий многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что ранний (до 24 ч) отход ко сну и средняя (5–9 ч) продолжительность ночного сна являются независимыми предикторами 5-летней выживаемости и ассоциируются со снижением риска смерти на 45% и 56% соответственно, тогда как при увеличении возраста на каждый 1 год риск смерти увеличивается на 9% (табл. 5). Очередность включения переменных в модель была следующая: длительность ночного сна 5–9 ч, возраст, отход ко сну до 24 ч.

Таким образом, многофакторный регрессионный анализ идентифицировал 2 независимых предиктора 5-летней выживаемости лиц в возрасте  $\geq 75$  лет среди привычек, связанных со сном: ранний (до 24 ч) отход ко сну и среднюю (5–9 ч) продолжительность ночного сна. При этом большинство (71%) участников

**Таблица 3.** Анализ выживаемости по методу Каплана–Мейера у лиц в возрасте ≥75 лет в зависимости от характеристик сна (n=223).

**Table 3.** Kaplan–Meier survival analysis in participants aged ≥75 years according to sleep characteristics (n=223)

Показатель	N	Выживаемость, %		Время выживания, годы*		Хи-квадрат	p
		Показатель (+)	Показатель (-)	Показатель (+)	Показатель (-)		
Дневной сон	222	63,0	57,5	4,51 [4,18; 4,84]	4,34 [3,93; 4,76]	0,62	0,431
Время отхода ко сну							
До 24 ч	178	65,3	42,9	4,43 [4,13; 4,73]	3,67 [3,15; 4,20]	4,15	<b>0,042</b>
После 24 ч	178	42,9	65,3	3,67 [3,15; 4,20]	4,43 [4,13; 4,73]	4,15	<b>0,042</b>
Время пробуждения							
До 4 ч	179	33,3	63,0	4,19 [2,99; 5,39]	4,39 [4,11; 4,67]	0,74	0,391
С 4 до 8 ч	179	68,3	47,2	4,59 [4,28; 4,90]	3,81 [3,32; 4,30]	5,52	<b>0,019</b>
После 8 ч	179	48,9	66,7	3,69 [3,19; 4,20]	4,53 [4,22; 4,84]	4,35	<b>0,037</b>
Длительность ночного сна							
До 4 ч	223	29,4	63,1	3,74 [2,90; 4,57]	4,55 [4,28; 4,82]	3,67	0,055
5–9 ч	223	65,1	37,8	4,66 [4,38; 4,93]	3,49 [2,87; 4,11]	9,42	<b>0,002</b>
Более 10 ч	223	45,0	62,1	3,23 [2,38; 4,07]	4,54 [4,27; 4,80]	5,18	<b>0,023</b>

\* результаты представлены как M [95% ДИ], где M — среднее значение, 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was compiled by the authors based on their own data

**Таблица 4.** Влияние привычек, связанных со сном, на риск смерти в течение 5 лет у лиц в возрасте ≥75 лет (однофакторный регрессионный анализ) (n=223)

**Table 4.** Effect of sleep-related habits on 5-year mortality risk in participants aged ≥75 years (univariate regression analysis) (n=223)

Показатель	N	ОтнР	95% ДИ	p
Ранний (до 24 ч) отход ко сну	178	0,56	0,32–0,99	0,045
Поздний (после 24 ч) отход ко сну	178	1,78	1,01–3,12	0,045
Пробуждение с 4 до 8 ч	179	0,57	0,35–0,92	0,020
Пробуждение после 8 ч	179	1,69	1,03–2,79	0,039
Средняя (5–9 ч) продолжительность ночного сна	223	0,48	0,30–0,78	0,003
Длинная (≥ 10 ч) продолжительность ночного сна	223	2,06	1,09–3,87	0,026

Зависимая переменная: смертельный исход в течение 5 лет

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was compiled by the authors based on their own data

исследования придерживались обеих привычек, а еще четверть (26%) — какой-либо одной из двух (табл. 6). Проверка работоспособности полученной регрессионной модели на той же самой выборке показала, что при отсутствии у обследуемого обеих этих привычек 5-летняя выживаемость была равна 0, а риск смерти выше в 3,7 раза; при наличии любой одной из двух

**Таблица 5.** Независимые предикторы 5-летней выживаемости у лиц в возрасте ≥75 лет (многофакторный регрессионный анализ) (n=178)

**Table 5.** Independent predictors of the 5-year survival in participants aged ≥75 years (multivariate regression analysis) (n=178)

Показатель	ОтнР	95% ДИ	p
Возраст как протяженная переменная (за каждый 1 год)	1,09	1,02–1,17	0,019
Ранний (до 24 ч) отход ко сну	0,55	0,31–0,97	0,040
Средняя (5–9 ч) продолжительность ночного сна	0,44	0,26–0,76	0,003

Зависимая переменная: смертельный исход в течение 5 лет

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was compiled by the authors based on their own data

привычек — 5-летняя выживаемость составляла 48%, а риск смерти был выше на 79%. При наличии у обследуемого обеих привычек, связанных со сном, 5-летняя выживаемость была наиболее высокой (69%), а риск смерти снижался на 54%.

Регрессионный анализ также показал, что при увеличении количества независимых предикторов

**Таблица 6.** Показатели 5-летней выживаемости и риск смерти у лиц в возрасте  $\geq 75$  лет в зависимости от количества независимых предикторов среди привычек, связанных со сном ( $n=178$ )**Table 6.** 5-year survival rates and risk of death in individuals aged  $\geq 75$  years according to the number of independent predictors among sleep-related habits ( $n=178$ )

Количество предикторов	N	5-летняя выживаемость, %	Время выживания, годы*	Риск смерти	ОтнР	95% ДИ	p
0	5	0	2,90 [2,20; 3,59]	+269%	3,69	1,47–9,25	0,005
Любой 1 из 2	46	47,8	3,76 [3,22; 4,30]	+79%	1,79	1,09–2,95	0,021
2 из 2	127	69,3	4,63 [4,32; 4,94]	-54%	0,46	0,28–0,74	0,001

Зависимая переменная: смертельный исход в течение 5 лет

\* результаты представлены как  $M$  [95% ДИ], где  $M$  — среднее значение, 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was compiled by the authors based on their own data

на каждую 1 единицу (с 0 до 1 или с 1 до 2) риск смерти в ближайшие 5 лет снижается на 51% (ОтнР 0,49; 95% ДИ 0,33–0,71;  $p < 0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании проанализировано влияние привычек, связанных со сном, на 5-летнюю выживаемость лиц старческого возраста и долгожителей, проживающих в г. Москве и Московской области. Установлено, что ряд «негативных» привычек, таких как поздний (после 24 ч) отход ко сну, пробуждение после 8 ч утра и длинная ( $\geq 10$  ч) продолжительность ночного сна, ассоциируются с повышением риска смерти в ближайшие 5 лет в 1,7–2,1 раза. С другой стороны, наличие «позитивных» привычек, таких как ранний (до 24 ч) отход ко сну, пробуждение с 4 до 8 ч утра и средняя (5–9 ч) длительность ночного сна, напротив, оказывают протективный эффект и связаны со снижением 5-летнего риска смерти на 43–52%.

Исследования показали, что любые нарушения сна у пожилых людей могут приводить к повышению заболеваемости и смертности, а также к развитию гериатрических синдромов — в первую очередь синдрома старческой астении (СА). Так, например, взаимосвязи между нарушениями сна, синдромом СА и 5-летней смертностью изучили в исследовании Lee J. S. и соавт. [6] с участием 3427 пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет, у которых оценивали общее состояние здоровья, настроение, наличие синдрома СА и проблем со сном (бессонница, дневной сон, апноэ сна, продолжительность ночного сна, применение снотворных лекарств). В течение 5 лет наблюдения умерли 12,9% мужчин и 4,5% женщин. Средняя продолжительность ночного сна составила 7,3 ч. Доля участников с длительностью ночного сна  $\geq 10$  ч возрастала с увеличением частоты синдрома СА. После поправки на возраст ОтнР 5-летней летальности у лиц с продолжительностью ночного сна  $\geq 10$  ч составило 2,10 (95% ДИ 1,33–3,33) у мужчин и 2,70 (95% ДИ 0,98–7,46) у женщин. После внесения поправки на синдром СА и другие ковариаты у мужчин риск смерти несколько снижался (ОтнР 1,75; 95% ДИ 1,09–2,81), но эта ассоциация оставалась статистически значимой, тогда как у женщин,

напротив, возрастал (ОтнР 2,88; 95% ДИ 1,01–8,18) и достигал статистической значимости. Авторы сделали вывод, что независимыми предикторами 5-летней смертности у пожилых пациентов являются продолжительность ночного сна  $\geq 10$  ч (ОтнР 1,75 у мужчин и 2,88 у женщин) и синдром СА (ОтнР 2,43 у мужчин и 2,08 у женщин). К сожалению, в нашем исследовании не оценивали гериатрический статус, поэтому мы не располагаем собственными данными относительно взаимосвязи между нарушениями сна и синдромом СА.

В метаанализе [7] 18 наблюдательных исследований, в которые включили почти 40 000 человек, установлено, что у пожилых людей с любыми нарушениями сна шансы иметь синдром СА выше почти на 50% (отношение шансов [ОШ] 1,49; 95% ДИ 1,35–1,64). При этом сон в дневное время увеличивал шансы иметь СА на 69% (ОШ 1,69; 95% ДИ 1,09–2,61), короткая продолжительность ночного сна — на 36% (ОШ 1,36; 95% ДИ 1,20–1,54), длительная продолжительность ночного сна — практически в 2 раза (ОШ 1,99; 95% ДИ 1,39–2,85), увеличенный период засыпания — на 38% (ОШ 1,38; 95% ДИ 1,19–1,60) и нарушения дыхания во сне — на 30% (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,11–1,53). Как и в нашей работе, наиболее неблагоприятным фактором оказалась длинная продолжительность ночного сна.

Еще один крупный метаанализ [8], включивший 27 когортных исследований с участием более 70 000 пожилых людей и периодом наблюдения от 3 до 35 лет, продемонстрировал, что длинная ( $\geq 10$  ч) и короткая ( $< 6$  ч) продолжительность ночного сна были связаны с повышением риска смерти от всех причин на 33% и 7% (ОтнР 1,33; 95% ДИ 1,24–1,43 и ОтнР 1,07; 95% ДИ 1,03–1,11 соответственно) по сравнению с референсной категорией. Для сердечно-сосудистой смерти ОтнР составило 1,43 (95% ДИ 1,15–1,78) для длинной продолжительности сна и 1,18 (95% ДИ 0,76–1,84) — для короткой. Таким образом, у пожилых людей длинная и короткая продолжительность ночного сна связаны с повышенным риском смерти от всех причин, при этом длинная продолжительность ночного сна была ассоциирована еще и с сердечно-сосудистой смертностью.

Следует отметить, что в нашем исследовании короткой считали продолжительность ночного сна  $\leq 4$  ч, а длинной —  $\geq 10$  ч. Однако эта категоризация не является общепринятой. В других исследованиях коротким считали сон длительностью как  $\leq 4$  ч, так и  $< 6$  ч и даже 6–8 ч, тогда как длинным — сон длительностью  $\geq 10$  ч,  $\geq 9$  ч,  $\geq 8$  ч и даже 8–10 ч. Например, в когортном исследовании HBS (Helsinki businessmen study) [1] с участием 2504 мужчин длинная продолжительность ночного сна составляла  $> 8$  ч, а короткая —  $< 6$  ч. Привычки, связанные со сном, оценили при включении в исследование, на момент которого средний возраст участников составил 48 лет. В течение 48 лет наблюдения умерли 2287 (91,3%) мужчин, а средний возраст участников на момент последнего обследования составил 82 года. Как длинная (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,09–1,63), так и короткая (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,16–1,72) продолжительность ночного сна были ассоциированы с повышением 12-летнего риска смерти от всех причин на 33% и 41% соответственно. Однако после внесения в модель поправок на возраст, индекс массы тела, самооценку здоровья, статус курения и употребления алкоголя эта ассоциация сохраняла силу только для длинной продолжительности ночного сна (ОШ 1,31; 95% ДИ 1,02–1,67). Таким образом, и в этой работе у пожилых мужчин длинная ( $> 8$  ч) продолжительность ночного сна являлась независимым предиктором смерти от всех причин в ближайшие 12 лет.

Несмотря на то что неблагоприятное влияние длительного ночного сна на выживаемость пожилых людей установлено во многих исследованиях, механизмы повышения смертности до сих пор не ясны, хотя в качестве возможных причин обсуждаются синдром СА и полиморбидность («слабое» здоровье) [9–10], т. е. пожилые люди спят дольше из-за слабости, недомогания, плохого самочувствия.

Негативное влияние позднего (после 24 ч) отхода ко сну на выживаемость лиц старческого возраста и долгожителей может быть связано с нарушением выработки мелатонина — гормона, который регулирует сон и запускает процесс засыпания, т. к. с возрастом его продукция снижается [11]. Известно, что время цикла «сон–бодрствование», как правило, следует за циркадным ритмом эндогенного мелатонина [12]. Это формирует определенный диапазон циркадных ритмов, выход за пределы которого снижает эффективность сна, увеличивает его латентность и сокращает общее время сна [13, 14]. В ряде исследований подтверждено наличие связи между временем начала сна и временем начала выработки мелатонина [12, 15–17]. Поздний (после 24 ч) отход ко сну приводит к нарушению эндогенного суточного ритма секреции мелатонина, подавляет его ночную продукцию, в результате чего концентрация мелатонина в ночные часы снижается и приближается к дневному уровню [18]. Доказано, что снижение продукции мелатонина в ночное время может приводить к серьезным расстройствам поведения и состояния здоровья вплоть до развития сердечно-сосудистых [19] и онкологических [20] заболеваний.

Дневной сон — важная поведенческая привычка, значительно влияющая на общее самочувствие и работоспособность. В большинстве своем дневной сон практикуют именно пожилые люди, для которого у них может быть несколько причин. Во-первых, сонливость может быть побочным действием лекарств, используемых для лечения заболеваний пожилого возраста [21]. Во-вторых, сами по себе хронические заболевания (сердечно-сосудистые, неврологические, психические и др.) ассоциированы с дневной сонливостью [22, 23]. В-третьих, многие пожилые люди часто спят днем, чтобы компенсировать недостаток ночного сна [24]. В-четвертых, сдвиг циркадных ритмов также приводит к появлению сонливости [25]. Имеются данные, что социальная изоляция также может способствовать сну в дневное время [26]. В некоторых странах дневной сон является распространенной привычкой из-за культурных традиций и сложившегося общепринятого мнения о пользе дневного сна для здоровья [27, 28].

Влияние дневного сна на выживаемость лиц пожилого и старческого возраста до конца не определено, однако имеющиеся данные в большинстве своем указывают на то, что дневной сон все же ассоциируется с повышением риска смерти.

Так, в американском проспективном исследовании [29] с участием 8101 женщины в возрасте  $\geq 65$  лет (средний возраст 77 лет), из которых 874 (11%) спали днем, однофакторный регрессионный анализ с поправкой на возраст показал, что дневной сон был ассоциирован с повышением 7-летнего риска смерти от всех причин на 82% (ОтнР 1,82; 95% ДИ 1,62–2,04), от сердечно-сосудистых заболеваний — почти в 2 раза (ОтнР 1,99; 95% ДИ 1,65–2,39) и от других причин — в 2,2 раза (ОтнР 2,16; 95% ДИ 1,81–2,57). При проведении многофакторного регрессионного анализа величина риска смерти снижалась, но все ассоциации сохраняли свою силу: ОШ 1,44 (95% ДИ 1,23–1,67) для общей смертности, ОШ 1,58 (95% ДИ 1,25–2,00) для сердечно-сосудистой смертности и ОШ 1,59 (95% ДИ 1,24–2,03) для смерти от других причин. Продолжительность дневного сна в этой работе не оценивали.

В британском исследовании [4] с участием 1722 мужчин в возрасте 71–92 года (средний возраст 79 лет) оценивали не только сам факт дневного сна, но и его продолжительность, которую категоризировали как отсутствие дневного сна (39%), дневной сон продолжительностью  $< 1$  ч (23%), 1 ч (27%) и  $> 1$  ч (11%). При проведении многофакторного анализа с поправками на возраст, физическую активность, уровень С-реактивного белка, статус курения, наличие сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, синдром СА, прием антигипертензивных препаратов и общее состояние здоровья установлено, что у пожилых мужчин дневной сон длительностью  $> 1$  ч был связан с повышением 9-летнего риска смерти от всех причин на 62% (ОтнР 1,62; 95% ДИ 1,18–2,22) и от не сердечно-сосудистых заболеваний — на 77% (ОтнР 1,77; 95% ДИ 1,22–2,57).



Еще в одном исследовании [30], в которое включили 2001 человека (44% мужчин) в возрасте 60–92 года (средний возраст мужчин 74,2 года, женщин — 73,3 года), повышение 19-летнего риска смерти от всех причин на 37% (ОтнР 1,37; 95% ДИ 1,10–1,72) отмечено только у мужчин с длительностью дневного сна  $\geq 30$  минут по сравнению с мужчинами, спавшими днем  $< 30$  минут. Помимо этого, дневной сон  $\geq 30$  минут был связан с более высокой частотой депрессии, ишемической болезни сердца и онкологических заболеваний. У женщин дневной сон и его продолжительность не влияли на 19-летний риск смерти от всех причин.

В нашем исследовании дневной сон не оказывал влияния на 5-летнюю выживаемость лиц старческого возраста и долгожителей. При этом нужно учитывать, что мы оценивали только сам факт сна в дневное время, но не учитывали его регулярность, продолжительность и временные рамки. Опираясь на результаты других исследований, с высокой долей вероятности можно предположить, что на смертность лиц пожилого и старческого возраста влияет не столько сам дневной сон, сколько его продолжительность. Более того, имеются данные, что продолжительность дневного сна обратно коррелирует с длительностью ночного сна, т. е. днем дольше спят именно те пожилые люди, которые меньше спят ночью (при этом короткая продолжительность ночного сна сама по себе негативно влияет на выживаемость). Например, в уже упомянутом выше исследовании [30] средняя длительность ночного сна составила 7,51, 7,28 и 7,21 ч (р для тренда = 0,008) у лиц с отсутствием дневного сна, дневным сном  $< 30$  минут и  $\geq 30$  минут соответственно.

Важно отметить, что ранее нами были опубликованы результаты комплексного анализа влияния демографических, антропометрических, социальных и поведенческих факторов на 5-летнюю выживаемость лиц в возрасте  $\geq 75$  лет, выполненного в этой же выборке обследуемых [31]. По результатам многофакторного анализа 2 привычки, связанные со сном: поздний (после 24 ч) отход ко сну и длинная ( $\geq 10$  ч) продолжительность ночного сна оказались независимыми предикторами 5-летней выживаемости (наряду с донорством крови в анамнезе, дефицитом и избыточной массой тела) и ассоциировались с повышением риска смерти от всех причин в 2,5 и 3,9 раза соответственно, т. е. влияние привычек, связанных со сном, сохраняло свою значимость в качестве предикторов 5-летней выживаемости вне зависимости от других факторов (возраст, пол, дефицит и избыток массы тела, донорство крови в анамнезе).

В нашей работе по результатам многофакторного анализа идентифицировали 2 привычки, связанные со сном (ранний отход ко сну и средняя продолжительность ночного сна), наличие которых оказывает протективный эффект и ассоциируется со снижением 5-летнего риска смерти на 45% и 56% соответственно. Учитывая, что медиана возраста участников на момент начала исследования была 87 лет, а 27%

из них являлись долгожителями, полученные данные позволяют рассматривать сон как геропротективный фактор, при этом обе привычки, связанные со сном, вполне укладываются в концепцию «оптимального» сна, несмотря на более широкий (5–9 ч) диапазон продолжительности ночного сна.

Как показала проверка работоспособности полученной модели, наличия только одной из двух привычек, связанных со сном, недостаточно для реализации протективного эффекта в отношении 5-летнего риска смерти. Однако внедрение в повседневную жизнь людей старческого возраста и долгожителей даже какой-то одной полезной привычки, связанной со сном, позволяет значительно (на 51%) снизить риск смерти в ближайшие 5 лет. Поскольку привычки, связанные со сном, являются модифицируемым фактором, очевидно, что обучение людей старшего возраста принципам гигиены сна и внедрение полезных привычек, связанных со сном, в повседневную жизнь, может привести к увеличению продолжительности жизни и повышению выживаемости пожилых людей.

Таким образом, в нашем проспективном наблюдательном исследовании с участием лиц старческого возраста и долгожителей (медиана возраста 87 лет), проживающих в г. Москве и Московской области, получены доказательства протективного эффекта полезных привычек, связанных со сном [раннего (до 24 ч) отхода ко сну и средней (5–9 ч) продолжительности ночного сна], в отношении 5-летнего риска смерти от всех причин, что позволяет рассматривать сон как геропротективный фактор.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

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

**Funding sources.** This study was not supported by any external funding sources.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Conflict of Interests.** The authors declare no explicit or potential conflicts of interests associated with the contents of this article.

## ORCID АВТОРОВ:

Воробьева Н.М. — 0000-0002-6021-7864

Исаев Р.И. — 0000-0002-5702-0630

Мараховская Е.А. — 0000-0001-7413-646X

Малая И.П. — 0000-0001-5964-5725

Котовская Ю.В. — 0000-0002-1628-5093

Ткачева О.Н. — 0000-0002-4193-688X

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Strandberg T.E., Pitkälä K.H., Kivimäki M. Sleep duration in midlife and old age and risk of mortality over a 48-year follow-up: The



- Helsinki businessmen study (HBS) cohort. *Maturitas*. 2024;184:107964. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.107964
2. Wang K., Hu L., Wang L. et al. Midday Napping, Nighttime Sleep, and Mortality: Prospective Cohort Evidence in China. *Biomed Environ Sci*. 2023;36(8):702–714. doi: 10.3967/bes2023.073
3. Diao T., Zhou L., Yang L. et al. Bedtime, sleep duration, and sleep quality and all-cause mortality in middle-aged and older Chinese adults: The Dongfeng-Tongji cohort study. *Sleep Health*. 2023;9(5):751–757. doi: 10.1016/j.sleh.2023.07.004
4. Chen A., Lennon L., Papacosta O. et al. Association of nighttime sleep duration and daytime napping with all-cause and cause-specific mortality in older British men: Findings from the British Regional Heart Study. *Sleep Med*. 2023;109:32–39. doi: 10.1016/j.sleep.2023.06.020
5. Castro-Costa E., Dewey M.E., Ferri C.P. et al. Association between sleep duration and all-cause mortality in old age: 9-year follow-up of the Bambuí Cohort Study, Brazil. *J Sleep Res*. 2011;20(2):303–310. doi: 10.1111/j.1365-2869.2010.00884.x
6. Lee J.S., Auyeung T.W., Leung J. et al. Long sleep duration is associated with higher mortality in older people independent of frailty: a 5-year cohort study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(9):649–654. doi: 10.1016/j.jamda.2014.05.006
7. Sun R., Xie Y., Jiang W. et al. Effects of different sleep disorders on frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sleep Breath*. 2023;27(1):91–101. doi: 10.1007/s11325-022-02610-5
8. da Silva A.A., de Mello R.G., Schaap C.W. et al. Sleep duration and mortality in the elderly: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(2):e008119. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008119
9. Ha B., Han M., So W.Y. et al. Sex differences in the association between sleep duration and frailty in older adults: evidence from the KHNANES study. *BMC Geriatr*. 2024;24(1):434. doi: 10.1186/s12877-024-05004-2
10. Balomenos V., Ntanasi E., Anastasiou C.A. et al. Association Between Sleep Disturbances and Frailty: Evidence From a Population-Based Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(3):551–558.e1. doi: 10.1016/j.jamda.2020.08.012
11. Thomas D.R., Miles A. Melatonin secretion and age. *Biol Psychiatry*. 1989;25(3):365–367. doi: 10.1016/0006-3223(89)90187-x
12. Sletten T.L., Vincenzi S., Redman J.R. et al. Timing of sleep and its relationship with the endogenous melatonin rhythm. *Front Neurol*. 2010;1:137. doi: 10.3389/fneur.2010.00137
13. Dijk D.J., Czeisler C.A. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci*. 1995;15(5 Pt 1):3526–3538. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-05-03526.1995
14. Wyatt J.K., Ritz-De Cecco A., Czeisler C.A. et al. Circadian temperature and melatonin rhythms, sleep, and neurobehavioral function in humans living on a 20-h day. *Am J Physiol*. 1999;277(4 Pt 2):R1152–R1163. doi: 10.1152/ajpregu.1999.277.4.r1152
15. Burgess H.J., Savic N., Sletten T. et al. The relationship between the dim light melatonin onset and sleep on a regular schedule in young healthy adults. *Behav Sleep Med*. 2003;1(2):102–114. doi: 10.1207/S15402010BSM0102\_3
16. Burgess H.J., Eastman C.I. The dim light melatonin onset following fixed and free sleep schedules. *J Sleep Res*. 2005;14(3):229–237. doi: 10.1111/j.1365-2869.2005.00470.x
17. Martin S.K., Eastman C.I. Sleep logs of young adults with self-selected sleep times predict the dim light melatonin onset. *Chronobiol Int*. 2002;19(4):695–707. doi: 10.1081/cbi-120006080
18. Poza J.J., Pujol M., Ortega-Albas J.J. et al. Insomnia Study Group of the Spanish Sleep Society (SES). Melatonin in sleep disorders. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022;37(7):575–585. doi: 10.1016/j.nrleng.2018.08.004
19. Covassin N., Somers V.K. Sleep, melatonin, and cardiovascular disease. *Lancet Neurol*. 2023;22(11):979–981. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00363-0
20. Zamfir Chiru A.A., Popescu C.R., Gheorghe D.C. Melatonin and cancer. *J Med Life*. 2014;7(3):373–374.
21. Zhang Z., Xiao X., Ma W. et al. Napping in Older Adults: A Review of Current Literature. *Current sleep medicine reports*. 2020;6(3):129–135. doi: 10.1007/s40675-020-00183-x
22. Furihata R., Kaneita Y., Jike M. et al. Napping and associated factors: a Japanese nationwide general population survey. *Sleep medicine*. 2016;20:72–79. doi: 10.1016/j.sleep.2015.12.006
23. Happe S. Excessive daytime sleepiness and sleep disturbances in patients with neurological diseases: epidemiology and management. *Drugs*. 2003;63(24):2725–2737. doi: 10.2165/00003495-200363240-00003
24. Feinsilver S.H., Hernandez A.B. Sleep in the Elderly: Unanswered Questions. *Clinics in geriatric medicine*. 2017;33(4):579–596. doi: 10.1016/j.cger.2017.06.009
25. Li J., Vitiello M.V., Gooneratne N.S. Sleep in Normal Aging. *Sleep Med Clin* 2018;13(1):1–11. doi: 10.1016/j.jsmc.2017.09.001
26. Lee Y.T., Tsai C.F., Ouyang W.C. et al. Daytime sleepiness: a risk factor for poor social engagement among the elderly. *Psychogeriatrics: the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*. 2013;13(4):213–220. doi: 10.1111/psyg.12020
27. Zhou J., Kessler A.S., Su D. Association between Daytime Napping and Chronic Diseases in China. *American journal of health behavior*. 2016;40(2):182–193. doi: 10.5993/AJHB.40.2.3
28. Leng Y., Wainwright N.W., Cappuccio F.P. et al. Daytime napping and the risk of all-cause and cause-specific mortality: a 13-year follow-up of a British population. *American journal of epidemiology*. 2014;179(9):1115–1124. doi: 10.1093/aje/kwu036
29. Stone K.L., Ewing S.K., Ancoli-Israel S. Self-reported sleep and nap habits and risk of mortality in a large cohort of older women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(4):604–611. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02171.x
30. Jung K.I., Song C.H., Ancoli-Israel S. et al. Gender differences in nighttime sleep and daytime napping as predictors of mortality in older adults: the Rancho Bernardo study. *Sleep medicine*. 2013;14(1):12–19. doi: 10.1016/j.sleep.2012.06.004
31. Ткачёва О.Н., Воробьёва Н.М., Котовская Ю.В. Социально-демографические и поведенческие факторы и их влияние на 5-летнюю выживаемость у лиц старше 75 лет. *Кардиология*. 2018;58(8):64–74. [Tkacheva O.N., Vorobyeva N.M., Kotovskaya Yu.V. Social, Demographic and Behavioral Factors and Their Impact on 5-year Survival in Subjects Aged Over 75 Years in Moscow Population. *Kardiologiya*. 2018;58(8):64–74. (In Russ.)] doi: 10.18087/cardio.2018.8.10149

# РОЛЬ МЕХАНИЗМОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ФОРМИРОВАНИИ УСПЕШНОГО И ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАРЕНИЯ

DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-192-195

УДК: 571.27

Ганковская Л.В.<sup>id</sup>, Артемьева О.В.<sup>id</sup>\*

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

\* Автор, ответственный за переписку, Артемьева Ольга Владимировна.  
E-mail: artemyevaov@yandex.ru

## Резюме

**ВВЕДЕНИЕ.** Одним из ключевых проявлений иммуностарения считается развитие воспалительного старения (inflammaging), ведущее место в развитии которого отводится механизмам врожденного иммунитета. Предполагается, что к формированию inflammaging ведет хроническая активация паттерн-распознающих рецепторов системы врожденного иммунитета и их сигнальных путей эндогенными и экзогенными сигналами опасности. Центральную роль в этом процессе играют Toll-подобные рецепторы (TLR) и NOD-подобные рецепторы (NLR), стимуляция которых приводит к реализации эффекторных механизмов врожденной иммунной защиты, а при старении — к развитию провоспалительного фенотипа. Inflammaging может приводить как к успешному старению и долголетию, так и к патологическому старению и развитию возраст-ассоциированной патологии. На сегодняшний день исследованы отдельные рецепторные и эффекторные компоненты системы врожденного иммунитета при старении и различных возрастных патологиях. Однако проведено мало исследований, изучающих вклад компонентов врожденного иммунитета в формирование успешного старения, не проведено анализа конкретных механизмов врожденного иммунитета при различных фенотипах старения.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** — проведение комплексного исследования системы врожденного иммунитета (системы сигнальных рецепторов, компонентов инфламмасомного комплекса, цитокинов) у лиц старческого возраста и долгожителей при различных фенотипах старения.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведено обследование 100 лиц старческого возраста, 100 долгожителей и группы сравнения, состоящей из 50 человек молодого возраста. Внутри старших возрастных групп осуществлено разделение на подгруппы физиологического и патологического фенотипа старения на основании индекса коморбидности Чарльсон, краткой батареи тестов физического функционирования и краткой шкалы оценки психического статуса. Биологическим материалом для исследования служила периферическая кровь. Уровень экспрессии генов паттерн-распознающих рецепторов TLR2, TLR4, генов инфламмасомного комплекса (NLRP3, CASP1) в лейкоцитах периферической крови оценивали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Определе-

ние поверхностной экспрессии TLR на моноцитах периферической крови осуществляли методом проточной цитофлуориметрии. Концентрацию цитокинов в сыворотке крови и в культуре мононуклеарных клеток (МНК) исследуемых групп определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Полученные данные оценивали с использованием программного пакета Statistica 14 (StatSoft, Europe) и GraphPad Prizm (Prizm, USA).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Анализ возрастной динамики экспрессии паттерн-распознающих рецепторов TLR2, TLR4 на транскрипционном и белковом уровне выявил увеличение экспрессии TLR2 и снижение экспрессии TLR4 в группе старческого возраста и долгожителей по сравнению с обследованными молодого возраста. При фенотипе успешного старения регистрировалось увеличение экспрессии TLR2 как у лиц старческого возраста, так и у долгожителей. При фенотипе патологического старения наблюдалась гиперэкспрессия TLR2 у обследованных старческого возраста и снижение экспрессии TLR2 у долгожителей. Не выявлено достоверных отличий в экспрессии гена и белка TLR4 у лиц старших возрастных групп в зависимости от фенотипа старения.

В результате оценки экспрессии генов инфламماسомного комплекса показано увеличение экспрессии гена NLRP3 в лейкоцитах периферической крови обследованных старческого возраста и долгожителей в 20 и 23 раза соответственно, по сравнению с молодыми донорами. При фенотипе патологического старения как у лиц старческого возраста, так и у долгожителей наблюдалась гиперэкспрессия генов инфламماسомного комплекса (NLRP3, CASP1), что может быть связано с риском развития возраст-ассоциированной патологии.

Так как основным результатом активации NLRP3 инфламماسомы является процессинг провоспалительных цитокинов до биологически активной формы, проведена оценка уровня цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 в сыворотке крови и в культуре МНК исследуемых возрастных групп. У долгожителей наблюдалось повышение уровней IL-1 $\beta$  и IL-18 в сыворотке крови по сравнению с лицами старческого возраста и молодыми донорами. Не выявлено отличий в содержании IL-1 $\beta$  в сыворотке крови между группами успешного и патологического старения. Показано увеличение концентрации IL-1 $\beta$  в культуре МНК при старении, более выраженное при фенотипе патологического старения.

**ВЫВОДЫ.** Таким образом, повышение уровня экспрессии гена TLR2 может рассматриваться в качестве маркера успешного старения, а повышение экспрессии гена NLRP3 и концентрации IL-1 $\beta$  в культуре МНК — в качестве маркеров патологического старения у лиц старческого возраста и долгожителей. Выявленные маркеры фенотипов старения позволят проводить своевременную профилактику возраст-ассоциированной патологии для продления здорового долголетия.

**Ключевые слова:** врожденный иммунитет; воспалительное старение; Toll-подобные рецепторы; инфламماسома; цитокины.

**Для цитирования:** Ганковская Л.В., Артемьева О.В. Роль механизмов врожденного иммунитета в формировании успешного и патологического старения. *Проблемы геронауки*. 2024; 4(8):192-195. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-192-195

## ROLE OF INNATE IMMUNITY MECHANISMS IN THE DEVELOPMENT OF NORMAL AND PATHOLOGICAL AGING

Gankovskaya L.V.<sup></sup>, Artemyeva O.V.<sup></sup>\*

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

\* Corresponding author: Olga V. Artemyeva. E-mail: artemyevaov@yandex.ru

### Abstract

**BACKGROUND.** One of the key indicators of immunosenescence is inflammatory aging (inflammaging), which is primarily attributed to the mechanisms of innate immunity. The assumed cause of inflammaging is chronic activation of pattern-recognizing receptors of the innate immunity and their signaling pathways by endogenous and exogenous danger signals. The major role in this process is held by Toll-like receptors (TLR) and NOD-like receptors (NLR). Their activation triggers the implementation of effector mechanisms of innate immune defense; in the context of aging, this contributes to the development of a pro-inflammatory phenotype. Inflammaging can lead to normal aging and longevity, as well as to pathological aging and age-associated pathology. Currently, several receptor and effector components of the innate immune system have been examined in the context of aging and various age-related diseases. However, few studies have been conducted on the contribution of innate immunity components to normal aging; no analysis of specific mechanisms of innate immunity in various aging phenotypes has been conducted.

**AIM.** To conduct a complex study of the innate immunity system (signaling receptor system, inflammasome complex components, cytokines) in elderly individuals and long-living individuals with various aging phenotypes.

**MATERIALS AND METHODS.** A total of 100 elderly individuals, 100 long-living individuals and a comparison group consisting of 50 young people were examined. Within the elderly and long-living groups, physiological and pathological aging phenotype subgroups were divided based on the Charlson Comorbidity Index, the Short Physical Performance Battery and the Mini-Mental State Examination. Peripheral blood was used as a biomaterial for the study. The expression levels of the pattern recognition receptor genes (TLR2, TLR4) and inflammasome complex genes (NLRP3, CASP1) in leukocytes were assessed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). Surface expression of TLR on monocytes was determined by flow cytometry. The concentration of cytokines in the blood serum and in the mononuclear cell culture (MNC) of the study groups was measured by enzyme immunoassay. The obtained data were assessed using the Statistica 14 software package (StatSoft, Europe) and GraphPad Prism (Prizm, USA).

**RESULTS.** Analysis of the age-related changes in expression of pattern recognition receptors TLR2, TLR4 at the transcriptional and protein levels revealed an increase in TLR2 expression and a decrease in TLR4 expression in the group of elderly and long-living individuals compared to the young participants. In the normal aging phenotype, an increase in TLR2 expression was recorded in both the elderly and long-living individuals. In the pathological aging phenotype, TLR2 hyperexpression was observed in elderly individuals,

and TLR2 expression was decreased in long-living individuals. No significant differences in the expression of the TLR4 gene and protein were found in older participants depending on the aging phenotype.

Assessing the expression of the inflammasome complex genes demonstrated an increase in the expression of the NLRP3 gene in the peripheral blood leukocytes of elderly and long-living individuals by 20 and 23 times, respectively, compared to young donors. In the pathological aging phenotype, both the elderly and the long-livers showed hyperexpression of the inflammasome complex genes (NLRP3, CASP1), which may be associated with the risk of developing age-associated pathology.

Since the main result of NLRP3 inflammasome activation is the processing of proinflammatory cytokines to a biologically active form, the level of IL-1 $\beta$  and IL-18 cytokines in the blood serum and in the MNC culture of the studied age groups was assessed. In long-living individuals, an increase in the levels of IL-1 $\beta$  and IL-18 in the blood serum was observed compared to the elderly and young donors. No differences in the content of IL-1 $\beta$  in the blood serum were found between the normal and pathological aging groups. An elevation in the levels of IL-1 $\beta$  in the MNC culture was observed during aging, with a more pronounced increase in the pathological aging phenotype.

**CONCLUSIONS.** Therefore, an increase in TLR2 gene expression may be regarded as a marker of normal aging, while hyperexpression of the NLRP3 gene and elevated levels of IL-1 $\beta$  in the MNC culture can be viewed as markers of pathological aging in elderly and long-living individuals. The identified markers of aging phenotypes will enable prevention of age-associated pathologies, thereby promoting healthy longevity.

**Keywords:** innate immunity; inflammaging; Toll-like receptors; inflammasome; cytokines.

**For citation:** Gankovskaya L.V., Artemyeva O.V. Role of innate immunity mechanisms in the development of normal and pathological aging. *Problems of Geroscience*. 2024; 4(8):192-195. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-192-195

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-15-00137, <https://rscf.ru/project/23-15-00137>.

**Funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation Grant No. 23-15-00137, <https://rscf.ru/project/23-15-00137>.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors declare no conflicts of interest.

#### ORCID АВТОРОВ:

Ганковская Л.В. — 0000-0003-1271-3078

Артемяева О.В. — 0000-0002-9957-6063

#### ORCID:

Gankovskaya L.V.: 0000-0003-1271-3078

Artemyeva O.V.: 0000-0002-9957-6063



# МАРКЕРЫ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ФЕНОТИПА СТАРЕНИЯ

DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-196-199

УДК: 571.27

Греченко В.В. , Громова Т.В. \*

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

\* Автор, ответственный за переписку, Громова Татьяна Вячеславовна.

E-mail: tvlevashova@gmail.com

## Резюме

**АКТУАЛЬНОСТЬ.** Возрастные изменения, протекающие в иммунной системе в процессе старения, включают дисрегуляцию на уровне врожденного иммунитета и описаны как воспалительное старение или «inflammaging». Воспалительное старение предполагает наличие низкоуровневого системного воспаления, присутствующего даже у клинически здоровых людей старших возрастных групп и характеризующегося повышенными в крови уровнями медиаторов воспаления, в том числе провоспалительных цитокинов. Воспалительные реакции играют двойственную роль, с одной стороны, обеспечивая защитную реакцию, с другой стороны, опосредуя повреждение тканей при избыточности воспаления и его хронизации. Предполагается, что характер процесса старения и развитие возраст-ассоциированной патологии могут быть связаны с балансом про- и противовоспалительных цитокинов.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ** — оценка уровней про- и противовоспалительных цитокинов у долгожителей и лиц старческого возраста при различных фенотипах старения.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** В исследование включено 80 лиц старческого возраста (средний возраст 81,8 года), 100 долгожителей (средний возраст 92,2 года) и 50 человек молодого возраста (средний возраст 22,4 года) в качестве группы сравнения. Группы старческого возраста и долгожителей были разделены на подгруппы физиологического и патологического фенотипа старения на основании клинических данных: индекса коморбидности Чарльсон, краткой батареи тестов физического функционирования и краткой шкалы оценки психического статуса. Оценка уровня цитокинов пациентов исследуемых групп проводилась методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови, а также супернатантах культуры моноклеарных клеток (МНК) после 24-часового культивирования. Определялись концентрации цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, TNF $\alpha$ , ТФР $\beta$  (наборы «Вектор-Бест» (Россия) и CloudClone Corp. (USA)). Полученные данные оценивались с использованием программного пакета Statistica 14 (StatSoft, Europe) и GraphPad Prizm (Prizm, USA).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Оценка уровней цитокинов в сыворотке крови показала, что в группе долгожителей повышена концентрация как провоспалительных цитокинов IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18, так и противовоспалительных



цитокинов IL-10, TGF $\beta$ . При этом в группе старческого возраста выявлен дисбаланс цитокинов, проявляющийся повышением количества IL-6 и снижением уровня IL-10 и TGF $\beta$ . Можно предположить, что данный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов определяет переход от фенотипа успешного старения к патологическому варианту, характеризующемуся развитием возраст-ассоциированной патологии. Кроме того, нами выявлено повышение уровня IL-4 при успешном фенотипе старения, что может рассматриваться в качестве маркера данного фенотипа, а повышение уровней IL-6, TNF $\alpha$  — в качестве маркеров патологического фенотипа старения у лиц старческого возраста и долгожителей.

Концентрации цитокинов IL-1, IL-4, IL-6, IL-10 и TNF $\alpha$ , определяемые в сыворотке крови, являются достаточно низкими, что приводит к необходимости принимать диагностическое решение по значениям, находящимся на нижних пределах детекции современных тест-систем, и, как следствие, к низкой чувствительности таких маркеров. В связи с этим нами были оценены уровни данных цитокинов в культурах МНК, выделенных из периферической крови пациентов исследуемых групп. Полученные данные показали, что концентрации цитокинов IL-1, IL-6, IL-10 и TNF $\alpha$  в культуре клеток в десятки раз превышают их концентрацию в периферической крови, при этом они достоверно повышены у лиц старческого возраста и долгожителей по сравнению с молодыми людьми. Также выявлена повышенная продукция IL-6 и TNF $\alpha$  в группе пациентов старческого возраста и долгожителей при патологическом фенотипе старения. При этом концентрация противовоспалительного цитокина IL-10 также повышалась с возрастом, но не зависела от фенотипа старения, что характеризует выявленный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов при фенотипе патологического старения.

**ВЫВОДЫ.** Выявленные маркеры фенотипов патологического и успешного старения позволяют прогнозировать развитие возраст-ассоциированной патологии или долголетия. Предложенное нами исследование цитокинов в культуре МНК может быть более информативным, чем оценка цитокинов в сыворотке периферической крови.

**Ключевые слова:** врожденный иммунитет; воспалительное старение; цитокины; культура клеток; маркеры старения.

**Для цитирования:** Греченко В.В., Громова Т.В. Маркеры цитокинового профиля в определении фенотипа старения. *Проблемы геронауки*. 2024; 4(8):196-199. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-196-199

## MARKERS OF THE CYTOKINE PROFILE IN DETERMINING THE AGING PHENOTYPE

Grechenko V.V. , Gromova T.V. 

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

\* Corresponding author: Olga V. Artemyeva. E-mail: artemyevaov@yandex.ru

## Abstract

**BACKGROUND.** Age-related changes occurring in the immune system during aging include dysregulation at the level of innate immunity and are described as inflammatory aging or “inflammaging.” Inflammatory aging presupposes low-level systemic inflammation, which is present even in clinically healthy people of older age groups and characterized by elevated blood levels of inflammatory mediators, including proinflammatory cytokines. Inflammatory reactions play a dual role: on the one hand, providing a protective reaction; on the other hand, mediating tissue damage with excess inflammation and its chronization. It is assumed that the nature of the aging process and the development of age-associated pathology are related to the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines.

**AIM.** To assess the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in long-living and elderly patients with various aging phenotypes.

**MATERIALS AND METHODS.** The study included 80 elderly participants (mean age: 81.8 years), 100 long-living participants (mean age: 92.2 years) and 50 young participants (mean age: 22.4 years) as a comparison group. The groups of elderly and long-living participants were divided into subgroups of the physiological and pathological phenotype of aging based on clinical data: the Charlson Comorbidity Index, the Short Physical Performance Battery and the Mini-Mental State Examination. The cytokine levels of patients in the study groups were assessed by enzyme immunoassay (ELISA) in blood serum, as well as in mononuclear cell culture (MNC) supernatants after 24 h of cultivation. The concentrations of the following cytokines were determined: IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$  (Vector-Best kits, Russia and CloudClone Corp., USA). The obtained data were assessed using the Statistica 14 software package (StatSoft, Europe) and GraphPad Prism (Prizm, USA).

**RESULTS.** Assessment of serum cytokine levels showed that the concentration of both pro-inflammatory cytokines IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18 and anti-inflammatory cytokines IL-10, TGF $\beta$  was increased in the group of long-living participants. At the same time, an imbalance of cytokines was revealed in the elderly group, manifested by an increase in the concentration of IL-6 and a decrease in the level of IL-10 and TGF $\beta$ . This imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines assumedly determines the transition from the phenotype of normal aging to a pathological variant characterized by the development of age-associated pathology. In addition, we revealed an increase in the level of IL-4 with a normal aging phenotype, which can be considered as a marker of this phenotype, and an increase in the levels of IL-6, TNF $\alpha$  as markers of the pathological phenotype of aging in elderly and long-living participants.

The concentrations of cytokines IL-1, IL-4, IL-6, IL-10 and TNF $\alpha$  detected in blood serum are quite low. This leads to the need to make a diagnostic decision based on values at the lower detection limits of modern test systems, and, consequently, to low sensitivity of such markers. In this regard, we evaluated the levels of these cytokines in MNC cultures isolated from the peripheral blood of patients in the study groups. The obtained data showed that the concentrations of cytokines IL-1, IL-6, IL-10 and TNF $\alpha$  in cell culture are ten-fold higher than their concentration in peripheral blood, while they are significantly increased in elderly and long-living participants compared with young participants. Increased production of IL-6 and TNF $\alpha$  was also detected in the group of elderly and long-

living participants with a pathological aging phenotype. At the same time, the concentration of the anti-inflammatory cytokine IL-10 also increased with age, but did not depend on the aging phenotype, which characterizes the revealed imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in the pathological aging phenotype.

**CONCLUSIONS.** The identified markers of the pathological and normal aging phenotypes help predict the development of age-associated pathology or longevity. Our proposed study of cytokines in MNC culture may be more informative than the assessment of cytokines in peripheral blood serum.

**Keywords:** innate immunity; inflammatory aging; cytokines; cell culture; markers of aging.

**For citation:** Grechenko V.V., Gromova T.V. Markers of the cytokine profile in determining the aging phenotype. *Problems of Geroscience*: 2024; 4(8): 196-199. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-196-199

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-15-00137, <https://rscf.ru/project/23-15-00137>

**Funding sources.** The study was supported by the Russian Science Foundation Grant No. 23-15-00137, <https://rscf.ru/project/23-15-00137>

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Conflict of Interests.** The authors declare no explicit or potential conflicts of interests associated with the contents of this article.

#### ORCID АВТОРОВ:

Греченко В.В. — 0000-0003-2582-3372

Громова Т.В. — 0000-0002-4839-5860

#### ORCID:

Grechenko V.V.: 0000-0003-2582-3372

Gromova T.V.: 0000-0002-4839-5860

# ДОЛГОЛЕТИЕ В РФ: КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ СРЕДОВЫХ, СОЦИО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-200-204

УДК: 616-092.11

Даниэль В.В.<sup>1\*</sup>, Каштанова Д.А.<sup>1</sup>, Мамчур А.А.<sup>1</sup>, Иванов М.В.<sup>1</sup>, Зеленова Е.А.<sup>1</sup>, Бруттан М.В.<sup>1</sup>, Джуманиязова И.Х.<sup>1</sup>, Маткава Л.Р.<sup>1</sup>, Терехов М.В.<sup>1</sup>, Румянцева А.М.<sup>1</sup>, Грамматикати К.С.<sup>1</sup>, Митрофанов С.И.<sup>1</sup>, Юдин В.С.<sup>1</sup>, Максютина В.В.<sup>1</sup>, Маралова Е.Д.<sup>1</sup>, Ивашечкин А.А.<sup>1</sup>, Некрасова А.И.<sup>1</sup>, Стражеско И.Д.<sup>2</sup>, Макаров В.В.<sup>1</sup>, Кескинов А.А.<sup>1</sup>, Ткачева О.Н.<sup>2</sup>, Юдин С.М.<sup>1</sup>, Скворцова В.И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ЦСП» ФМБА России), Москва, Россия.

<sup>2</sup> ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

<sup>3</sup> Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА России), Москва, Россия

\* Автор, ответственный за переписку, Даниэль Вероника Вячеславовна. E-mail: VDaniel@cspfmmba.ru

## Резюме

**ВВЕДЕНИЕ.** В большинстве стран мира в настоящий момент наблюдается тренд на демографическое старение населения. Все больше людей достигают долголетия, и это связано не только с факторами внешней среды и образа жизни, но и с молекулярно-генетическими процессами. Масштабные исследования, которые рассматривали бы все факторы, влияющие на достижение долголетия, как в России, так и в мире проводятся редко, еще реже они используют мультиомиксный подход, включающий рассмотрение различных типов молекулярно-генетических данных: геномных, эпигеномных, транскриптомных и метагеномных.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** — изучить феномен долголетия в Российской Федерации с помощью комплексного анализа факторов образа жизни, окружающей среды, социо-экономических факторов, клинико-лабораторных, а также молекулярно-генетических факторов.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** За пять лет совместной работы ФГБУ «ЦСП» ФМБА России и ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России собрана уникальная коллекция из более чем 20 000 биообразцов долгожителей с подробным анамнезом по каждому из участников. В исследование включены более 5000 долгожителей из 10 субъектов Российской Федерации, что делает его одним из самых крупных в мире. Для каждого из участников проводится подробное изучение анамнестических данных, комплексная гериатрическая оценка, широкий спектр лабораторных параметров, а также молекулярно-генетические методы обследования.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Комплексный подход к изучению долголетия позволил определить основные фенотипы старения, их клинико-лабораторные маркеры, а также ассоциированные с ними факторы среды и образа жизни.



Пролонгированный характер исследования позволил выявить факторы, связанные со смертностью долгожителей от различных причин, в том числе от COVID-19. Современные высокотехнологичные методы секвенирования нуклеиновых кислот позволили проводить оценку молекулярно-генетических факторов, лежащих в основе как самого феномена долголетия (в GWAS для выявления генетических маркеров долголетия порог прошли 86 вариантов, из которых 2 располагались в кодирующей области гена *APOE*), так и социально значимых гериатрических синдромов, например когнитивных нарушений (порог полногеномной значимости прошли 19 вариантов, часть из которых также располагалась в гене *APOE*). Результаты полногеномных исследований легли в основу создания полигенных шкал, позволяющих заблаговременно оценивать риски опасных состояний: с точностью 69% для риска развития когнитивных нарушений у долгожителей, с точностью 78% — для возможности достижения возраста долголетия. Валидация результатов проводилась на независимых когортах, а также в *in vitro* и *in vivo* моделях исследуемых состояний. Помимо анализа генетических данных, также изучается и эпигенетика долголетия. Полученные эпигенетические данные позволили создать инструмент для оценки биологического возраста с точностью 95%, превосходящий по точности другие подобные модели.

**ВЫВОДЫ.** Такой комплексный подход, учитывающий как мультиомиксные, так и клинические данные, позволит построить наиболее эффективные модели для прогнозирования возраст-ассоциированных заболеваний и оценки биологического возраста, что максимально приблизит нас к пониманию основ долголетия и персонализации гериатрической медицины.

**Ключевые слова:** долголетие; смертность; полногеномный поиск ассоциаций; полигенная шкала риска; мультиомиксные исследования; биологические часы.

**Для цитирования:** Даниэль В.В., Каштанова Д.А., Мамчур А.А., Иванов М.В., Зеленова Е.А., Бруттан М.В., Джуманиязова И.Х., Маткава Л.Р., Терехов М.В., Румянцева А.М., Грамматикати К.С., Митрофанов С.И., Юдин В.С., Максютин В.В., Маралова Е.Д., Ивашечкин А.А., Некрасова А.И., Стражеско И.Д., Макаров В.В., Кескинов А.А., Ткачева О.Н., Юдин С.М., Скворцова В.И. Долголетие в РФ: комплексный анализ средовых, социально-экономических, клинико-лабораторных и молекулярно-генетических факторов. *Проблемы геронауки*. 2024; 4(8):200-204. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-200-204

## LONGEVITY IN THE RUSSIAN FEDERATION: A COMPREHENSIVE ANALYSIS OF ENVIRONMENTAL, SOCIO-ECONOMIC, CLINICAL, LABORATORY, AND MOLECULAR GENETIC FACTORS

Daniel V.V.<sup>1\*</sup>, Kashtanova D.A.<sup>1</sup>, Mamchur A.A.<sup>1</sup>, Ivanov M.V.<sup>1</sup>, Zelenova E.A.<sup>1</sup>, Bruttan M.V.<sup>1</sup>, Dzhumaniyazova I.Kh.<sup>1</sup>, Matkava L.R.<sup>1</sup>, Terekhov M.V.<sup>1</sup>, Rumyantseva A.M.<sup>1</sup>, Grammatikati K.S.<sup>1</sup>, Mitrofanov S.I.<sup>1</sup>, Yudin V.S.<sup>1</sup>, Maksyutina V.V.<sup>1</sup>, Maralova E.D.<sup>1</sup>, Ivashechkin A.A.<sup>1</sup>, Nekrasova A.I.<sup>1</sup>, Strazhesko I.D.<sup>2</sup>, Makarov V.V.<sup>1</sup>, Keskinov A.A.<sup>1</sup>, Tkacheva O.N.<sup>2</sup>, Yudin S.M.<sup>1</sup>, Skvortsova V.I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Clinical Research Center for Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

\* Corresponding author: Veronika V. Daniel. E-mail: VDaniel@cspfmmba.ru

### Abstract

**BACKGROUND.** A trend toward demographic aging of the population is currently observed in most countries worldwide. More and more people are achieving longevity, both due to environmental factors and lifestyle, as well as to molecular genetic processes. Few large-scale studies have examined all factors contributing to longevity both in Russia and globally. Fewer of them have used a multi-omics approach, which could provide a better insight into the phenomenon of longevity by integrating genomic, epigenomic, transcriptomic and metagenomic data.

**AIM.** To study the longevity phenomenon in the Russian Federation using a comprehensive analysis of lifestyle, environmental, socio-economic, clinical and laboratory factors, as well as molecular genetic factors.

**MATERIALS AND METHODS.** The five-year joint longevity study conducted by the Center for Strategic Planning and the Russian Clinical Research Center for Gerontology has successfully collected one of the world's largest repositories, containing a unique database of over 20,000 biological samples from 5,000 long-living individuals from 10 regions of the Russian Federation. Each participant undergoes a detailed medical history analysis, a comprehensive geriatric assessment, a wide range of laboratory tests, and molecular genetic testing.

**RESULTS.** An integrated approach to the study of longevity enabled the determination of main aging phenotypes, as well as the environmental and lifestyle factors associated therewith. The longitudinal design of the study also allowed for the identification of factors related to all-cause mortality, including mortality from COVID-19. State-of-the-art sequencing provided an opportunity to examine the molecular genetic factors underlying both longevity (86 genetic variants passed the genome-wide significance threshold for longevity, 2 of which were located in the coding region in the *APOE* gene) and socially significant geriatric syndromes, such as cognitive impairment (19 genetic variants passed the genome-wide significance threshold, several of which were also located in the *APOE* gene). The results of the genome-wide association studies have been used in the development of a polygenic score model that enables to assess an

early risk for cognitive impairment with 69% accuracy and the longevity probability with 78% accuracy. The results were validated on independent cohorts, as well as *in vitro* and *in vivo* models. In addition to the genetic data analysis, the epigenetics of longevity has also been studied. The epigenetic data obtained during the study have enabled the development of a biological age assessment tool with an accuracy of 95%, outperforming other comparable models.

**CONCLUSIONS.** This comprehensive approach, considering both multi-omics and clinical data, could facilitate the development of highly accurate predictive models for aging-associated diseases and biological age assessment models. It provides a better insight into the fundamental mechanisms of longevity and promotes personalized geriatric medicine.

**Keywords:** longevity; mortality; genome-wide association study; polygenic risk score; multi-omics studies; biological clock.

**For citation:** Daniel V.V., Kashtanova D.A., Mamchur A.A., Ivanov M.V., Zelenova E.A., Bruttan M.V., Dzhumaniyazova I.Kh., Matkava L.R., Terekhov M.V., Rumyantseva A.M., Grammatikati K.S., Mitrofanov S.I., Yudin V.S., Maksyutina V.V., Maralova E.D., Ivashechkin A.A., Nekrasova A.I., Strazhesko I.D., Makarov V.V., Keskinov A.A., Tkacheva O.N., Yudin S.M., Skvortsova V.I. Longevity in the Russian Federation: a comprehensive analysis of environmental, socio-economic, clinical, laboratory, and molecular genetic factors *Problems of Geroscience*: 2024; 4(8):200-204. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-200-204

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Финансирование.** Финансирование не привлекалось.

**Funding sources:** This study was not supported by any external funding sources.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Conflict of Interests:** The authors declare no explicit or potential conflicts of interests associated with the contents of this article.

#### ORCID АВТОРОВ:

Даниэль В.В. — 0000-0003-0547-3280  
Каштанова Д.А. — 0000-0001-8977-4384  
Мамчур А.А. — 0000-0002-6025-7663  
Иванов М.В. — 0009-0004-7070-5636  
Зеленова Е.А. — 0000-0003-4604-7261  
Бруттан М.В. — 0000-0002-3021-1760  
Дзжуманиязова И.Х. — 0000-0001-5167-2112  
Маткава Л.Р. — 0009-0004-2039-9618  
Терехов М.В. — 0009-0006-4549-7470  
Румянцева А.М. — 0009-0006-4830-8057  
Грамматикати К.С. — 0000-0001-9745-214X  
Митрофанов С.И. — 0000-0003-0358-0568  
Юдин В.С. — 0000-0002-9199-6258  
Максютина В.В. — 0009-0003-8136-2379

Маралова Е.Д. — 0009-0008-9095-7346  
Ивашечкин А.А. — 0000-0002-0148-1112  
Некрасова А.И. — 0000-0002-7951-2003  
Стражеско И.Д. — 0000-0002-3657-0676  
Макаров В.В. — 0000-0001-9495-0266  
Кескинов А.А. — 0000-0001-7378-983X  
Ткачева О.Н. — 0000-0002-4193-688X  
Юдин С.М. — 0000-0002-7942-8004  
Скворцова В.И. — 0000-0003-2815-280X

#### ORCID:

Daniel V.V.: 0000-0003-0547-3280  
Kashtanova D.A.: 0000-0001-8977-4384  
Mamchur A.A.: 0000-0002-6025-7663  
Ivanov M.V.: 0009-0004-7070-5636  
Zelenova E.A.: 0000-0003-4604-7261  
Bruttan M.V.: 0000-0002-3021-1760  
Dzhumaniyazova I.Kh.: 0000-0001-5167-2112  
Matkava L.R.: 0009-0004-2039-9618  
Terekhov M.V.: 0009-0006-4549-7470  
Rumyantseva A.M.: 0009-0006-4830-8057  
Grammatikati K.S.: 0000-0001-9745-214X  
Mitrofanov S.I.: 0000-0003-0358-0568  
Yudin V.S.: 0000-0002-9199-6258  
Maksyutina V.V.: 0009-0003-8136-2379  
Maralova E.D.: 0009-0008-9095-7346  
Ivashechkin A.A.: 0000-0002-0148-1112  
Nekrasova A.I.: 0000-0002-7951-2003

Strazhesko I.D.: 0000-0002-3657-0676  
Makarov V.V.: 0000-0001-9495-0266  
Keskinov A.A.: 0000-0001-7378-983X

Tkacheva O.N.: 0000-0002-4193-688X  
Yudin S.M.: 0000-0002-7942-8004  
Skvortsova V.I.: 0000-0003-2815-280X



# ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО ВОЗРАСТА С ПАРАМЕТРАМИ МАММОГРАММ, ВЫПОЛНЕННЫХ В РАМКАХ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ

DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-205-207

УДК: 616.12-008.1-072.7

Долгушин Г.О.<sup>id1\*</sup>, Плисюк А.Г.<sup>id1</sup>, Яровая Е.Б.<sup>id2</sup>, Цурская Д.Д.<sup>id3</sup>,  
Филичкина Е.М.<sup>id2</sup>, Мершина Е.А.<sup>id3</sup>, Синицын В.Е.<sup>id3</sup>, Ивлев О.Е.<sup>id2</sup>,  
Орлова Я.А.<sup>id1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра терапии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

<sup>2</sup> Кафедра теории вероятности механико-математического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

<sup>3</sup> Кафедра лучевой диагностики факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

\* Автор, ответственный за переписку, Долгушин Григорий Олегович. E-mail: grdolgushin@yandex.ru

## Резюме

**ВВЕДЕНИЕ.** Валидация шкалы SCORE2 на российской популяции показала высокую точность при оценке сердечно-сосудистого риска (ССР) у мужчин, но не у женщин. В связи с этим создание новых методов оценки ССР у женщин является актуальной задачей. Ряд маммографических показателей, таких как кальциноз молочной железы (КМЖ) и плотность молочных желез (ПМЖ), могут быть дополнительными биомаркерами ССЗ у женщин.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Оценить связь показателей, полученных в результате ретроспективного анализа маммограмм, с ССР у женщин 65 лет и старше.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективный анализ маммограмм 570 пациенток, последовательно проходивших диспансеризацию в МНОЦ МГУ. ПМЖ и КМЖ оценивали на основании шкал, разработанных Американским колледжем радиологии. ССР оценивали в соответствии с рекомендациями Российского общества кардиологов. Статистический анализ проведен при помощи среды R 4.1 с открытым исходным кодом.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлена связь маммографических показателей с ССР у женщин 65 лет и старше. Низкая ПМЖ, наличие и распространенность кальцинатов МЖ были ассоциированы с более высоким ССР. Сосудистый тип кальцинатов был характерен для пациенток с высоким и очень высоким ССР. Отсутствие статистически значимых различий в плотности и характеристиках кальциноза между правой и левой молочными железами будет учтено при формировании интегрального маркера, что позволит проводить верификацию полученных результатов.

**ВЫВОДЫ.** Создание метода дополнительного анализа данных профилактической маммографии может позволить оценить ССР и определить рациональную маршрутизацию пациенток в рамках 2-го этапа диспансеризации.

Реклассификация ССР в сторону уменьшения даст возможность избежать необоснованного назначения статинов, а в сторону увеличения — будет способствовать назначению оптимального лечения и дополнительной мотивации женщин к коррекции факторов ССР.

**Ключевые слова:** маммография; сердечно-сосудистые заболевания; кальциноз артерий молочной железы; плотность молочных желез.

**Для цитирования:** Долгушин Г.О., Плисюк А.Г., Яровая Е.Б., Цурская Д.Д., Филичкина Е.М., Мершина Е.А., Синицын В.Е., Ивлев О.Е., Орлова Я.А. Исследование связи сердечно-сосудистого риска у женщин старшего возраста с параметрами маммограмм, выполненных в рамках диспансеризации. *Проблемы геронауки*. 2024; 4(8):205-207. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-205-207

## RELATIONSHIP BETWEEN CARDIOVASCULAR RISK IN OLDER WOMEN AND PARAMETERS OF MAMMOGRAMS OBTAINED AS PART OF A MEDICAL EXAMINATION

Dolgushin G.O.<sup>1\*</sup>, Plisyuk A.G.<sup>1</sup>, Yarovaya E.B.<sup>2</sup>, Tsurskaya D.D.<sup>3</sup>,  
Filichkina E.M.<sup>2</sup>, Merzhina E.A.<sup>3</sup>, Sinitsyn V.E.<sup>3</sup>, Ivlev O.E.<sup>2</sup>,  
Orlova Ya.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Therapy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Department of Probability Theory, Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Department of Radiology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

\* Corresponding author: Grigory O. Dolgushin. E-mail: grdolgushin@yandex.ru

### Abstract

**BACKGROUND.** Validation of the SCORE2 scale in the Russian population showed high accuracy in assessing cardiovascular risk (CVR) in men, but not in women. The development of new methods for assessing CVR in women is therefore an urgent task. A number of mammographic parameters, such as breast calcification (BC) and breast density (BD) can be additional biomarkers of cardiovascular diseases in women.

**AIM.** To assess the relationship between the results of a retrospective analysis of mammograms and CVR in women aged 65 years and older.

**MATERIALS AND METHODS.** Retrospective analysis involved the mammograms of 570 patients who subsequently underwent medical examinations at the Research and Educational Center of the Moscow State University. BD and BC were assessed based on scales developed by the American College of Radiology. The CVR was assessed in accordance with the Guidelines of the Russian Society of Cardiology. Statistical analysis was performed using the open-source R 4.1 environment.

**RESULTS.** A relationship was found between mammographic parameters and CVR in women aged 65 years and older. Low BD, the presence and prevalence of BC were associated with higher CVR. The vascular type of calcifications was typical for patients with high and very high CVR. The absence of statistically significant differences in the density and calcification between the right and left mammary glands will be considered when developing an integral marker to verify the obtained results.

**CONCLUSIONS.** A method for secondary analysis of preventive mammography data can help assess the CVR and determine rational routing of patients within the framework of the second stage medical examination. Downward reclassification of cardiovascular risk factors will help avoid unnecessary prescription of statins, while upward reclassification will help prescribe optimal treatment and provide additional motivation for women to correct cardiovascular risk factors.

**Keywords:** mammography; cardiovascular diseases; breast arterial calcification; breast density.

**For citation:** Dolgushin G.O., Plisyuk A.G., Yarovaya E.B., Tsurskaya D.D., Filichkina E.M., Merzhina E.A., Sinitsyn V.E., Ivlev O.E., Orlova Ya.A.. Relationship between cardiovascular risk in older women and parameters of mammograms obtained as part of a medical examination. *Problems of Geroscience*. 2024; 4(8):205-207. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-205-207

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Финансирование.** Государственное задание МГУ в рамках междисциплинарных научных проектов исследовательских коллективов МГУ им. М.В. Ломоносова, выполняющихся в интересах Междисциплинарных научно-образовательных школ Московского университета. Проект №23-III05-08 «Интегральный метод оценки сердечно-сосудистого риска с привлечением данных лучевой диагностики молочных желез на основе вероятностно-статистических моделей».

**Funding.** State assignment of Lomonosov Moscow State University as part of interdisciplinary scientific projects by research teams of Lomonosov Moscow State University, carried out in the interests of Interdisciplinary Scientific and Educational Schools of Lomonosov Moscow State University. Project No. 23-III05-08 “Integral Method for Assessing Cardiovascular Risk Using Data from Radiation Diagnostics of the Mammary Glands Based on Probabilistic Statistical Models”.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Conflict of Interests.** The authors declare no conflicts of interest.

#### ORCID АВТОРОВ:

Долгушин Г.О. — 0000-0002-5981-3933  
Плисюк А.Г. — 0000-0003-2015-4712  
Яровая Е.Б. — 0000-0002-6615-4315  
Цурская Д.Д. — 0009-0008-7732-4093  
Филичкина Е.М. — 0000-0003-3715-6896  
Мершина Е.А. — 0000-0002-1266-4926  
Синицын В.Е. — 0000-0002-5649-2193  
Ивлев О.Е. — 0000-0002-3663-6305  
Орлова Я.А. — 0000-0002-8160-5612

#### ORCID:

Dolgushin G.O.: 0000-0002-5981-3933  
Plisyuk A.G.: 0000-0003-2015-4712  
Yarovaya E.B.: 0000-0002-6615-4315  
Tsurskaya D.D.: 0009-0008-7732-4093  
Filichkina E.M.: 0000-0003-3715-6896  
Merzhina E.A.: 0000-0002-1266-4926  
Sinitsyn V.E.: 0000-0002-5649-2193  
Ivlev O.E.: 0000-0002-3663-6305  
Orlova Ya.A.: 0000-0002-8160-5612

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДЕЛЕЙ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ПОИСКА НОВЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-208-213

УДК: 616-079.4

Захарчук С.А.<sup></sup>\*, Миронов Н.А.<sup></sup>, Плисюк А.Г.<sup></sup>, Орлова Я.А.<sup></sup>

Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

\* Автор, ответственный за переписку, Захарчук Софья Александровна.

E-mail: szakharchuk5@gmail.com

## Резюме

**ВВЕДЕНИЕ.** Глобальное старение населения ведет к росту возраст-ассоциированных заболеваний, таких как артериальная гипертензия. Существующие диагностические методы ограничены недостаточной чувствительностью клинико-лабораторных маркеров и ограничениями традиционных статистических методов, что подчеркивает необходимость новых подходов к анализу медицинских данных. Цель исследования — выявить новые лабораторные маркеры артериальной гипертензии с помощью моделей машинного обучения и сравнить их эффективность с традиционными методами. Проанализированы клинико-лабораторные данные 2228 пациентов старше 65 лет, обратившихся за медицинской помощью в клинику МНОИ МГУ. Были использованы логистическая регрессия с регуляризацией, случайный лес и градиентный бустинг. Эффективность оценивалась по AUC ROC, а вклад признаков — через SHAP-анализ. Модели машинного обучения превзошли традиционную логистическую регрессию. Градиентный бустинг достиг AUC ROC 0,85 против 0,78 у регрессионных методов. Ключевыми признаками АГ оказались возраст, показатель RDW-SD и уровень креатинина, тогда как традиционные методы фокусировались преимущественно на возрасте. Выводы подтверждают высокий потенциал методов машинного обучения в диагностике возраст-ассоциированных заболеваний. Модели обеспечивают более высокую точность и выявляют сложные взаимосвязи между показателями, что может улучшить раннюю диагностику и оптимизировать диагностические алгоритмы.

Старение населения является глобальной демографической тенденцией, приводящей к росту и распространенности возраст-ассоциированных заболеваний [1]. Ранняя и точная диагностика данных заболеваний приобретает особую актуальность для эффективного лечения и снижения рисков осложнений у пожилых пациентов. Однако современные диагностические алгоритмы часто ограничены недостаточной чувствительностью и специфичностью клинико-лабораторных маркеров, а стандартные методы анализа данных могут не всегда выявлять скрытые или нелинейные зависимости, существенные для диагностики и оценки прогноза [2]. В связи с этим возникает необходимость в разработке новых подходов к интерпретации медицинских данных и выявлению более точных диагностических крите-



риев. Развитие методов машинного обучения (МО) и искусственного интеллекта открывает новые возможности для анализа больших и сложных массивов медицинской информации. Эти методы способны обнаруживать сложные и нелинейные взаимосвязи между различными параметрами, что может значительно расширить понимание патогенеза, повысить точность диагностики и эффективность лечения возраст-ассоциированных заболеваний в условиях глобального старения населения [3, 4].

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Поиск новых лабораторных маркеров, ассоциированных с артериальной гипертензией (АГ) с использованием моделей МО, а также оценка их эффективности в сравнении с традиционными статистическими методами.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании проведен ретроспективный анализ базы данных, включающей клиническо-лабораторные показатели 2228 пациентов в возрасте старше 65 лет, прикрепленных к МНОИ МГУ им. М.В. Ломоносова и обращавшихся за медицинской помощью или обследованных в рамках профилактических осмотров в период с 2020 по 2021 год. Предварительная обработка данных включала удаление пропусков, обработку выбросов и нормализацию признаков. В представленном пилотном исследовании для отработки инструментов анализа в качестве целевой переменной рассматривался диагноз АГ. Использовалась бинарная логистическая регрессия, как стандартный и общепринятый метод поиска маркеров заболеваний, и модели МО, которые включали логистическую регрессию с регуляризацией, модель случайного леса и градиентный бустинг. Производительность методов оценивали с помощью AUC ROC. Вклад каждого признака интерпретировали путем SHAP-анализа.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Модели МО показали превосходство по сравнению с традиционной логистической регрессией. Градиентный бустинг достиг AUC ROC 0,85, в то время как логистическая регрессия продемонстрировала AUC ROC 0,78 (рис. 1). Важнейшими признаками, ассоциированными с наличием АГ, стали возраст, показатель ширины распределения эритроцитов (RDW-SD) и уровень креатинина, в то время как стандартный регрессионный анализ опирался преимущественно на возраст (рисунки 2, 3). Возраст и уровень креатинина ожидаемо стали значимыми факторами, в то время как показатель RDW-SD, который обычно оценивается при анемиях и ассоциируется с состоянием эритропоэза, был также определен значимым маркером АГ. Полученные данные могут свидетельствовать о более широкой связи воспалительных процессов и состоянии эритропоэза с развитием АГ.

**ВЫВОДЫ.** Результаты исследования демонстрируют высокий потенциал применения моделей МО в медицинской диагностике для поиска новых лабораторных маркеров возраст-ассоциированных заболеваний. Методы МО не только обеспечивают более высокую точность предсказаний, но и позволяют выявлять сложные, ранее неизвестные взаимосвязи между клиническо-лабораторными показателями и развитием и прогрессированием заболеваний. В отличие от традиционных статистических методов они учитывают нелинейные и многомерные взаимодействия между признаками. Полученные результаты могут служить основой для проведения дальнейших клинических исследований, направленных на подтверждение выявленных ассоциаций и разработку новых мишеней для вмешательств, а в перспективе — на изме-

нение диагностических и терапевтических подходов. Применение моделей в клинической практике может способствовать улучшению процедуры ранней диагностики возраст-ассоциированных заболеваний, снижению заболеваемости и смертности, а также улучшению качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** возраст-ассоциированные заболевания; модели машинного обучения; лабораторные маркеры; анализ данных; артериальная гипертензия.

**Для цитирования:** Захарчук С.А., Миронов Н.А., Плисюк А.Г., Орлова Я.А. Использование моделей машинного обучения для поиска новых лабораторных маркеров возраст-ассоциированных заболеваний. *Проблемы геронауки*. 2024; 4(8):208-213. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-208-213

## USING MACHINE LEARNING MODELS TO DISCOVER NEW LABORATORY MARKERS OF AGE-RELATED DISEASES

Zakharchuk S.A.<sup></sup>\*, Mironov N.A.<sup></sup>, Plisyuk A.G.<sup></sup>, Orlova Ya.A.<sup></sup>

Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

\* Corresponding author: Sofia A. Zakharchuk. E-mail: szakharchuk5@gmail.com

### Abstract

**BACKGROUND.** Global population aging leads to an increased rate of age-related diseases such as arterial hypertension. Existing diagnostic methods are limited by the insufficient sensitivity of clinical and laboratory markers and the restrictions of conventional statistical methods. This highlights the need for new approaches to medical data analysis. This study is aimed to identify new laboratory markers of arterial hypertension using machine learning models and to compare their effectiveness compared with conventional methods. It involved the analysis of clinical and laboratory data of 2,228 patients over 65 years of age who sought medical advice at the clinic of the Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University. Logistic regression with regularization, random forest, and gradient boosting were employed. Effectiveness was assessed using the AUC ROC, while attribute contributions were assessed by means of SHAP analysis. Machine learning models outperformed conventional logit regression. Gradient boosting achieved an AUC ROC of 0.85 compared to 0.78 for regression methods. The key attributes associated with arterial hypertension were age, RDW-SD value and creatinine levels, whereas conventional methods focused mainly on age. The conclusions confirm the high potential of machine learning methods in diagnosing age-related diseases. These models ensure higher accuracy and reveal complex interrelationships between indicators, which can improve early diagnosis and optimize diagnostic algorithms. Population aging is a global demographic trend leading to an increase in the incidence of age-related diseases [1]. Early and accurate diagnosis of these conditions is becoming particularly important for effective treatment and minimization of the risk for complications in elderly patients. However, current diagnostic algorithms are often limited by the insufficient sensitivity and specificity of clinical and laboratory markers, while standard data analysis methods may not always detect hidden or

nonlinear dependencies that are critical for diagnosis and prognosis assessment [2]. This necessitates the development of new approaches to interpretation of medical data and identification of more precise diagnostic criteria. Advances in machine learning (ML) and artificial intelligence (AI) offer new possibilities for the analysis of large and complex medical datasets. These methods allow uncovering complex and nonlinear relationships between various parameters, which can significantly enhance our understanding of pathogenesis, improve diagnostic accuracy, and increase the treatment effectiveness of age-related diseases in conditions of global population aging [3, 4].

**AIM.** To identify new laboratory markers associated with arterial hypertension using ML models and to evaluate their effectiveness in comparison with conventional statistical methods.

**MATERIALS AND METHODS.** A retrospective analysis was performed on a database containing clinical and laboratory indicators of 2,228 patients over 65 years of age who were affiliated with the Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University and sought medical advice or underwent preventive examinations from 2020 to 2021. Data preprocessing included handling of missing values, dealing with outliers, and normalization of attributes. In this pilot study conducted to refine the analytical tools, the presence of arterial hypertension was considered the target variable. Binary logistic regression, a standard and widely accepted method for identification of disease markers, as well as ML models such as logistic regression with regularization, a random forest model, and gradient boosting were employed. The performance of these methods was assessed using the area under the ROC curve (AUC ROC). The contribution of each attribute was interpreted using the SHAP analysis.

**RESULTS.** The ML models have been proven to be superior compared with conventional logistic regression. Gradient boosting achieved an AUC ROC of 0.85, whereas logistic regression showed an AUC ROC of 0.78 (Fig. 1). The most important attributes associated with the presence of arterial hypertension were age, red blood cell distribution width (RDW-SD), and creatinine levels. Meanwhile, the standard regression analysis relied primarily on age (Fig. 2, 3). Age and creatinine levels were expectedly significant factors, while RDW-SD, typically evaluated in the context of anemia and associated with erythropoiesis, was also identified as a significant marker of arterial hypertension. These findings may indicate a broader relationship between inflammatory processes and the state of erythropoiesis with the development of arterial hypertension.

**CONCLUSIONS.** Our findings reveal the high potential of ML models in medical diagnostics for identification of new laboratory markers of age-related diseases. ML methods not only provide higher predictive accuracy but also uncover complex, previously unknown relationships between clinical and laboratory indicators and the onset and progression of diseases. Unlike conventional statistical methods, they account for nonlinear and multidimensional interactions between features. These findings can serve as a basis for further clinical research aimed at confirming the associations found and developing new targets for intervention, potentially leading to changes in diagnostic and treatment approaches. Implementation of these models in clinical practice may improve early diagnosis of age-related diseases, reduce morbidity and mortality, and ultimately enhance patient quality of life.

**Keywords:** age-related diseases; machine learning models; laboratory markers; data analysis; arterial hypertension.

**For citation:** Zakharchuk S.A., Mironov N.A., Plisyuk A.G., Orlova Ya.A. Using machine learning models to discover new laboratory markers of age-related diseases *Problems of Geroscience*. 2024; 4(8):208-213. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-208-213

## ПРИЛОЖЕНИЯ / APPENDICES

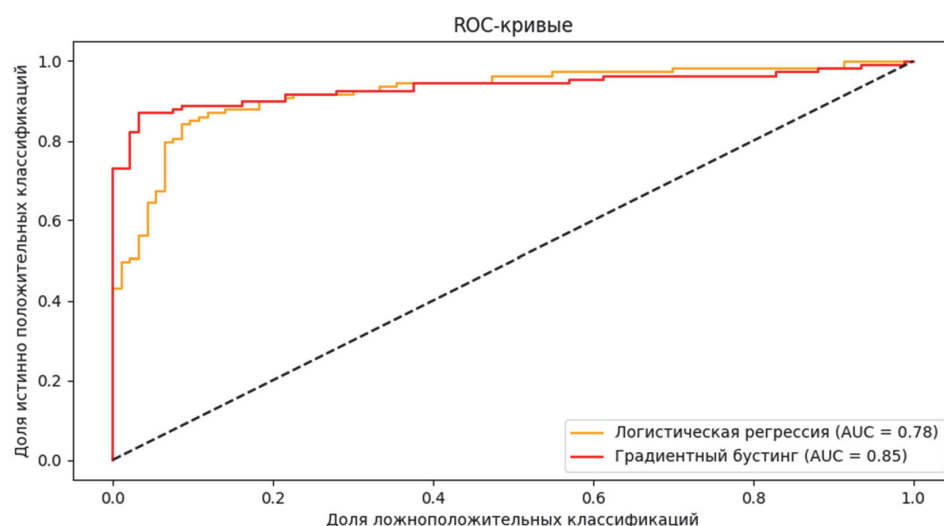


Рисунок 1. ROC-кривые логистической регрессии и градиентного бустинга  
Figure 1. ROC curves of logistic regression and gradient boosting

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors based on their own data

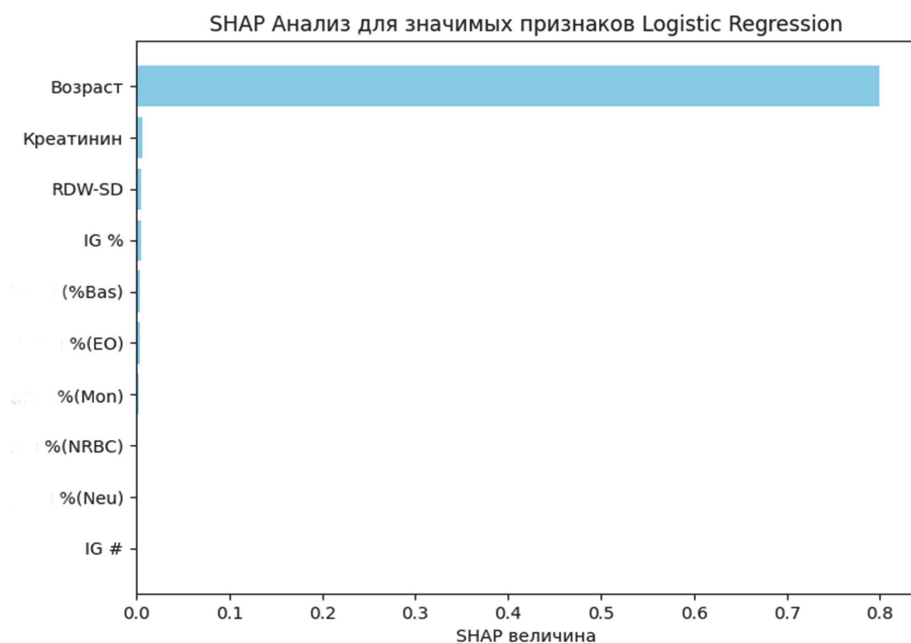


Рисунок 2. SHAP анализ признаков модели логистической регрессии  
Figure 2. SHAP analysis of the logistic regression model attributes

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors based on their own data



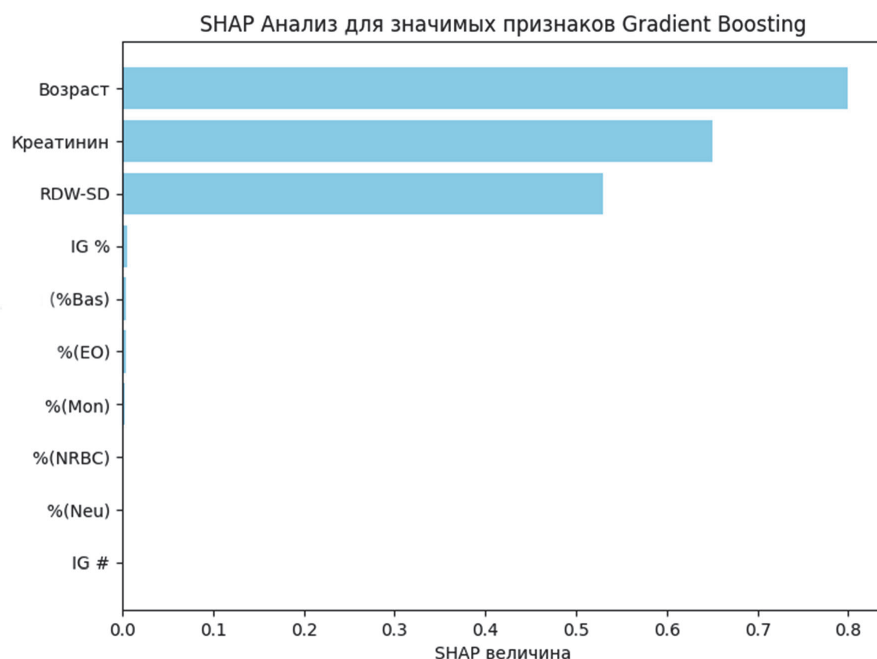


Рисунок 3. SHAP анализ признаков модели градиентного бустинга  
Figure 3. SHAP analysis of the gradient boosting model attributes

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors based on their own data

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Финансирование.** Научная работа выполнена без привлечения внешнего финансирования.

**Funding sources.** The study was conducted without external funding.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors declare no conflicts of interest.

#### ORCID АВТОРОВ:

Захарчук С.А. — 0009-0008-8220-351X  
Миронов Н.А. — 0000-0001-6729-4371  
Плисюк А.Г. — 0000-0003-2015-4712  
Орлова Я.А. — 0000-0002-8160-5612

#### ORCID:

Zakharchuk S.A.: 0009-0008-8220-351X  
Mironov N.A.: 0000-0001-6729-4371  
Plisyuk A.G.: 0000-0003-2015-4712  
Orlova Ya.A.: 0000-0002-8160-5612





#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. **World Health Organization.** *Global Report on Ageism.* Geneva: WHO; 2021.
2. **Farrag M.A., Al-Harthi R., Saeed M., et al.** Machine Learning Applications in Geriatrics: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2021;22(8):1621–1627.e1.
3. **Wang F., Preininger A.** AI in Health: State-of-the-Art, Challenges, and Future Directions. *Yearbook of Medical Informatics.* 2020;29(1):16–26.
4. **Mesko B., Gorog M.** A Short Guide for Medical Professionals in the Era of Artificial Intelligence. *NPJ Digital Medicine.* 2020;3:126.

# ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ДОВЕРИЯ В ОБЩЕНИИ С ПАЦИЕНТАМИ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-214-217

УДК: 616-05

Клементьева А.Г. <sup>1\*</sup>, Орлова Я.А. <sup>1,2</sup>, Забурдаева Е.В. <sup>3</sup>, Ефименко А.Ю. <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Медицинский научно-образовательный институт МГУ им. М.В. Ломоносова, Университетская клиника, Москва, Россия

<sup>2</sup> Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>3</sup> Факультет международной журналистики МГИМО, Москва, Россия

\* Автор, ответственный за переписку, Клементьева Анна Григорьевна.

E-mail: drsorokinaag@gmail.com

## Резюме

**ВВЕДЕНИЕ.** Поиск способов замедления процессов старения и прогрессирования возраст-ассоциированных заболеваний становится все более актуальным с учетом старения населения. Для внушительных открытий в этой области ученым необходимы данные о пациентах старшей возрастной группы, в первую очередь как целевого объекта исследования, а не как подгруппы в общей выборке всех возрастов. При этом не только на этапе включения в исследование, но и в процессе обследования и лечения врач сталкивается с трудностями установки и поддержания долговременного контакта с пожилым пациентом. Незнание особенностей коммуникации с пожилыми часто приводит к полной потере доверия со стороны пациента и прекращению взаимодействия с врачом.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Описать особенности взаимодействия с пациентами пожилого и старческого возраста и определить инструменты для налаживания доверия при первичной беседе.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Использовался дизайн поперечного наблюдательного исследования для сбора и анализа данных при первичном взаимодействии врача и пациентов пожилого и старческого возраста перед включением в клиническое исследование.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Первичный скрининг перед включением в клиническое исследование, состоявший из сбора анамнеза, осмотра и оценки имеющихся лабораторно-инструментальных данных, прошли 166 человек в возрасте от 65 до 90 лет (медиана 77 лет). Всем участникам было объяснено, что в рамках исследования потребуется пройти неинвазивное обследование по оценке жесткости сосудистой стенки и однократный забор крови из периферической вены. При полном соответствии критериям включения/невключения добровольное информированное согласие на участие не подписали 42 пациента (24,7%). При анализе причин отказа от участия в исследовании (данные указывали по желанию в анкете без присутствия врача и/или очно на приеме врача) наиболее частыми причинами являлись: боязнь мошенничества, боязнь необходимости повторных взаимодействий (понадобится приезжать регулярно сдавать кровь/ выполнять другие инвазивные про-

цедуры), нежелание узнавать дополнительную информацию о состоянии своего здоровья и прогнозе, боязнь использования персональных данных вне медицинских целей, также неоднократно указывали причину нежелания «создания лекарства/оружия на основе моей крови». В 63% случаев пожилые пациенты пытались передать ответственность за принятие решения своим родственникам или самому врачу.





Основными причинами добровольного согласия на участие в исследовании являлись: надежда на избыточное внимание со стороны медицинского персонала, возможность дополнительного прямого обращения к врачу без предварительной записи, альтруистические причины.

**ВЫВОДЫ.** Дефицит доверия в общении врача и пациента пожилого и старческого возраста является серьезной проблемой в медицинской среде. Укрепление доверия в сфере здравоохранения имеет решающее значение для формирования эффективных длительных взаимоотношений с пациентами. Сочувствие, прозрачность и медицинская экспертность — основные столпы доверия для пожилого пациента. Методы активного слушания, четкого общения, минимизации терминологии, понятная регулярность в общении помогают усилить эмпатию и прозрачность в отношениях. Постоянное обновление медицинских знаний и предоставление второго экспертного мнения демонстрируют медицинский опыт врача пожилому пациенту и способствуют налаживанию доверия.

**Ключевые слова:** возраст-ассоциированные заболевания; старение; эффективная коммуникация; коммуникация с пациентом.

**Для цитирования:** Клементьева А.Г., Орлова Я.А., Забурдаева Е.В., Ефименко А.Ю. Особенности формирования доверия в общении с пациентами пожилого и старческого возраста. *Проблемы геронауки*. 2024; 4(8): 214-217. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-214-217

## FEATURES OF FORMING TRUST IN COMMUNICATION WITH ELDERLY AND SENILE PATIENTS

Klementeva A.G. <sup>1\*</sup>, Orlova Y.A. <sup>1,2</sup>, Zaburdaeva E.V. <sup>3</sup>, Efimenko A.Yu. <sup>1,2</sup>

1 Medical Scientific and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University, University Clinic, Moscow, Russia

2 Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

3 School of International Journalism, Moscow State Institute of International Relations, Moscow, Russia

\* Corresponding author: Anna G. Klementeva. E-mail: drsorokinaag@gmail.com

### Abstract

**BACKGROUND.** Methods for slowing down aging processes and progressing of age-associated diseases are being extensively studied. To make significant discoveries in this area, scientists need data on elderly patients, primarily as the target subject of the research rather than a subgroup in the general sample of all

ages. Meanwhile, doctors face difficulties in establishing and maintaining long-term contact with elderly patients both at the stage of inclusion in the study and during examination and treatment. Ignorance of the specifics of communication with elderly patients often leads to a complete loss of the patient's trust and the cessation of interaction with the doctor.

**AIM.** To describe key elements of interaction with elderly and senile patients and to identify tools for establishing trust during the initial conversation.

**MATERIALS AND METHODS.** A cross-sectional observational study design was used to collect and analyze data from the initial interaction between the doctor and elderly and senile patients.

**RESULTS.** A total of 166 people aged 65 to 90 years (median age: 77 years) underwent primary screening before inclusion in the clinical trial, which included medical history collection, examination, and assessment of available laboratory and instrumental data. All participants were informed that the study would require a noninvasive examination to assess vascular stiffness and a single blood draw from a peripheral vein. Despite full compliance with the inclusion/exclusion criteria, 42 patients (24.7%) did not sign informed consent for participation. When analyzing the reasons for refusing to participate in the study (data was indicated voluntarily in the questionnaire without the presence of a doctor and/or in person at a doctor's appointment), the most common reasons were as follows: fear of fraud, fear of the need for repeated interactions (it would be necessary to come regularly to give blood / perform other invasive procedures), unwillingness to learn additional information about the state of their health and prognosis, fear of the personal data use outside the limits of medical purposes; the reason for not wanting to "create a medicine/weapon based on my blood" was also repeatedly indicated. In 63% of cases, elderly patients tried to transfer responsibility for a decision to their relatives or the doctor themselves. The main reasons for voluntary consent to participate in the study were as follows: hope for additional attention from medical personnel, the possibility of additional direct contact with a doctor (without an appointment), altruistic reasons.

**CONCLUSIONS.** Lack of trust in communication between doctors and elderly/senile patients is a major issue in the medical environment. Building trust in the healthcare sector is crucial for forming effective long-term relationships with patients. Empathy, patience, transparency and medical expertise are the key pillars of trust for elderly patients. Methods of active listening, clear communication, limiting the use of medical terminology, predictable schedule in communication contribute to increasing empathy and transparency in the relationship and thus to building trust. Constantly updat of medical knowledge and providing a second expert opinion demonstrates the medical experience of the doctor to the elderly patient and also contributes to building trust.

**Keywords:** age-associated diseases; aging; effective communication; communication with the patient.

**For citation:** Klementeva A.G., Orlova Ya.A., Ziburdaeva E.V., Efimenko A.Yu. Features of forming trust in communication with elderly and senile patients. *Problems of Geroscience*. 2024; 4(8):214-217. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-214-217

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Финансирование.** Научная работа выполнена без привлечения внешнего финансирования.

**Funding source.** The study was not supported by any external funding source.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Conflict of Interests.** The authors declare no explicit or potential conflicts of interests associated with the contents of this article.

## ORCID АВТОРОВ:

Клементьева А.Г. — 0000-0003-2310-936X

Орлова Я.А. — 0000-0002-8160-5612

Забурдаева Е.В. — 0000-0003-1696-2557

Ефименко А.Ю. — 0000-0002-0696-1369

## ORCID:

Klementyeva A.G.: 0000-0003-2310-936X

Orlova Ya.A.: 0000-0002-8160-5612

Zaburdaeva E.V.: 0000-0003-1696-2557

Efimenko A.Yu.: 0000-0002-0696-1369



# ПОЛНОГЕНОМНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕНОМЕНА ДОЛГОЛЕТИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-218-222

УДК: 616-092.11, 575.1

Мамчур А.А.<sup>id1\*</sup>, Каштанова Д.А.<sup>id1</sup>, Даниэль В.В.<sup>id1</sup>, Иванов М.В.<sup>id1</sup>, Зеленова Е.А.<sup>id1</sup>, Бруттан М.В.<sup>id1</sup>, Джуманиязова И.Х.<sup>id1</sup>, Маткава Л.Р.<sup>id1</sup>, Терехов М.В.<sup>id1</sup>, Румянцева А.М.<sup>id1</sup>, Грамматикати К.С.<sup>id1</sup>, Митрофанов С.И.<sup>id1</sup>, Юдин В.С.<sup>id1</sup>, Максютин В.В.<sup>id1</sup>, Маралова Е.Д.<sup>id1</sup>, Ивашечкин А.А.<sup>id1</sup>, Некрасова А.И.<sup>id1</sup>, Стражеско И.Д.<sup>id2</sup>, Макаров В.В.<sup>id1</sup>, Кескинов А.А.<sup>id1</sup>, Ткачева О.Н.<sup>id2</sup>, Юдин С.М.<sup>id1</sup>, Скворцова В.И.<sup>id3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ЦСП» ФМБА России), Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

<sup>3</sup> Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА России), Москва, Россия

\* Автор, ответственный за переписку, Мамчур Александра Александровна.

E-mail: amamchur@cspsfmba.ru

## Резюме

**ВВЕДЕНИЕ.** На данный момент известно более 100 генов-кандидатов, потенциально определяющих продолжительность жизни, среди которых *APOE*, *FOXO1A*, *GF1*, *IGF1*, *INCR*, *TP53* и другие. Однако, несмотря на множество проведенных исследований, на сегодняшний день вопрос о молекулярно-генетических механизмах долголетия остается открытым в связи с низким уровнем воспроизводимости результатов. Более того, предыдущие исследования преимущественно сосредоточены на экзонах, то есть не рассматривают межгенные регуляторные участки ДНК.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Целью нашего исследования стало изучение молекулярно-генетических механизмов долголетия и создание прогностической модели, оценивающей шанс достижения возраста 90 лет.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Для исследования генетических предикторов долголетия были набраны 10 157 человек, включая 3066 долгожителей (90+ лет). Набор долгожителей осуществлялся совместно с ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, остальные участники входят в базу данных ФГБУ «ЦСП» ФМБА России. Для всех участников был собран подробный анамнез (включая информацию о наличии хронических заболеваний), а также проведено полногеномное секвенирование ДНК клеток крови. При определении сохраненных долгожителей мы используем калькулятор фенотипов старения, основанный на машинном обучении, разработанный нами ранее в ФГБУ «ЦСП» ФМБА России [1].

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Проведенный полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) с участием 3066 долгожителей (90+ лет) и 7091 человека в возрасте от 18 до 75 лет позволил не только подтвердить известную ассоциацию вариантов гена *APOE* с долголетием, но и обнаружить новые ассоциации

в генах *TMEM59*, *LRRC7*, *FHIT*, *CPLX1*, *DDX31*, *GRIN1*, *DHX32*, *CACNA1C*, *FBXO21* и *UBBP4*. На основе результатов данного анализа построена полигенная шкала, оценивающая шанс человека стать долгожителем (ROC AUC = 0,78).

Однако долгожители являются фенотипически гетерогенной группой, в связи с чем может быть недостаточно определения только шанса дожить до 90 лет — необходимо также дать ответ о функциональной сохранности в этом возрасте. Геномы сохранных долгожителей сравнивались с геномами несохранных долгожителей, а также со здоровой популяционной выборкой. Оказалось, что достижение именно сохранного долголетия опосредовано совершенно иными молекулярными механизмами, нежели более широкий фенотип, и ассоциировано с генами *NAV1*, *SDK1*, *ARHGAP39* и *ITGAE*. Также отмечена потенциально важная роль регуляторных РНК, в частности антисмысловой РНК к гену *IPO9*, в формировании сохранного фенотипа старения.

**ВЫВОДЫ.** Данное исследование генетических основ долголетия показало, что нет одного механизма, который стал бы единственным и ключевым предиктором продолжительности жизни. Долголетие было и остается многофакторным. Однако проведенная работа позволила подтвердить на российской популяции ассоциацию вариантов в гене *APOE* с продолжительностью жизни, а также отметить множество новых полиморфизмов, связанных с долголетием. Предложена полигенная шкала, предсказывающая шанс достижения возраста долголетия с точностью свыше 78%. Особо отмечена важная роль регуляторных участков генома в формировании фенотипа. Более того, достижение именно сохранного долголетия оказалось опосредовано совершенно иными молекулярными механизмами, нежели более широкий фенотип, и ассоциировано с генами *NAV1*, *SDK1*, *ARHGAP39* и *ITGAE*.

**Ключевые слова:** долгожители; здоровое долголетие; GWAS; *APOE*.

**Для цитирования:** Мамчур А.А., Каштанова Д.А., Даниэль В.В., Иванов М.В., Зеленова Е.А., Бруттан М.В., Джуманиязова И.Х., Маткава Л.Р., Терехов М.В., Румянцева А.М., Грамматикати К.С., Митрофанов С.И., Юдин В.С., Максютин В.В., Маралова Е.Д., Ивашечкин А.А., Некрасова А.И., Стражеско И.Д., Макаров В.В., Кескинов А.А., Ткачева О.Н., Юдин С.М., Скворцова В.И. Полногеномное исследование феномена долголетия в Российской Федерации. *Проблемы геронауки*. 2024; 4(8):218-222. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-218-222

## GENOME-WIDE STUDY OF THE LONGEVITY PHENOMENON IN THE RUSSIAN FEDERATION

Mamchur A.A.<sup>1\*</sup>, Kashtanova D.A.<sup>1</sup>, Daniel V.V.<sup>1</sup>, Ivanov M.V.<sup>1</sup>, Zelenova E.A.<sup>1</sup>, Bruttan M.V.<sup>1</sup>, Dzhumaniyazova I.Kh.<sup>1</sup>, Matkava L.R.<sup>1</sup>, Terekhov M.V.<sup>1</sup>, Rumyantseva A.M.<sup>1</sup>, Grammatikati K.S.<sup>1</sup>, Mitrofanov S.I.<sup>1</sup>, Yudin V.S.<sup>1</sup>, Maksyutina V.V.<sup>1</sup>, Maralova E.D.<sup>1</sup>, Ivashechkin A.A.<sup>1</sup>, Nekrasova A.I.<sup>1</sup>, Strazhesko I.D.<sup>2</sup>, Makarov V.V.<sup>1</sup>, Keskinov A.A.<sup>1</sup>, Tkacheva O.N.<sup>2</sup>, Yudin S.M.<sup>1</sup>, Skvortsova V.I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Clinical Research Center for Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Federal Medical-Biological Agency (FMBA) of Russia, Moscow, Russia

\* Corresponding author: Aleksandra A. Mamchur. E-mail: amamchur@cspfmmba.ru

### Abstract

**BACKGROUND.** More than one hundred candidate genes have been associated with longevity, including *APOE*, *FOXO1A*, *GF1*, *IGF1*, *INCR*, *TP53*, etc. Despite extensive research, the precise molecular and genetic underpinnings remain elusive due to the low reproducibility of the findings. Moreover, most studies have focused on exomes and have neglected intergenic regulatory regions of DNA.

**AIM.** To examine the genetic and molecular basis of longevity and create a prognostic model that assesses the chance of reaching the age of 90.

**MATERIALS AND METHODS.** To study the genetic predictors of longevity, 10,157 people were recruited, including 3,066 long-living individuals (90+ years). The recruitment of long-living individuals was carried out jointly with the Russian Clinical Research Center for Gerontology; other participants have been included from the database of the Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical-Biological Agency. A comprehensive medical history was collected for all participants (including data on chronic conditions), and whole-genome sequencing of blood cell DNA was performed. When determining the healthy long-living individuals, we have utilized the machine learning-based calculator of aging phenotype previously developed by us [1].

**RESULTS.** A genome-wide association study (GWAS) involving 3,066 long-living individuals (90+ years) and 7,091 people aged 18 to 75 years confirmed the known association of *APOE* gene variants with longevity. Additionally, we discovered new associations in the *TMEM59*, *LRRC7*, *FHIT*, *CPLX1*, *DDX31*, *GRIN1*, *DHX32*, *CACNA1C*, *FBXO21* and *UBBP4* genes. The obtained results helped construct a polygenic score, which assesses an individual chance of becoming a long-living individual (ROC AUC = 0.78). However, long-living individuals are a phenotypically heterogeneous group, so determining only the chance of living to 90 years may not be enough. The functional status at this age should also be addressed. The genomes of healthy long-living individuals were compared with the genomes of ailing long-living individuals and those of

a healthy population sample. Healthy longevity is mediated by completely different molecular mechanisms than the broader phenotype, and is associated with the genes *NAV1*, *SDK1*, *ARHGAP39* and *ITGAE*. Regulatory RNAs, particularly the antisense RNA to the mRNA of the *IPO9* gene product, were shown to significantly affect healthy longevity.

**CONCLUSIONS.** This study of the genetic basis of longevity has shown that there is no single mechanism that would be a single and key predictor for life expectancy. Longevity has been and remains a multifactorial phenomenon. However, this work confirmed the association of variants in the *APOE* gene with life expectancy in the Russian population, as well as detected many new polymorphisms associated with longevity. A polygenic scale was proposed that predicts the chance of reaching the age of longevity with an accuracy of over 78%. The important role of regulatory regions of the genome in the phenotype formation was specifically highlighted. Moreover, the achievement of healthy longevity turned out to be mediated by completely different molecular mechanisms than the broader phenotype, and is associated with the genes *NAV1*, *SDK1*, *ARHGAP39*, and *ITGAE*.

**Keywords:** long-living adults; healthy longevity; GWAS; APOE.

**For citation:** Mamchur A.A., Kashtanova D.A., Daniel V.V., Ivanov M.V., Zelenova E.A., Bruttan M.V., Dzhumaniyazova I.Kh., Matkava L.R., Terekhov M.V., Rumyantseva A.M., Grammatikati K.S., Mitrofanov S.I., Yudin V.S., Maksyutina V.V., Maralova E.D., Ivashechkin A.A., Nekrasova A.I., Strazhesko I.D., Makarov V.V., Keskinov A.A., Tkacheva O.N., Yudin S.M., Skvortsova V.I. Genome-wide study of the longevity phenomenon in the Russian Federation. *Problems of Geroscience*. 2024; 4(8):218-222. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-218-222

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Финансирование.** Дополнительное финансирование не привлекалось.

**Funding sources.** This study was not supported by any external funding sources.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors declare no conflicts of interest.

#### ORCID АВТОРОВ:

Мамчур А.А. — 0000-0002-6025-7663  
Каштанова Д.А. — 0000-0001-8977-4384  
Даниэль В.В. — 0000-0003-0547-3280  
Иванов М.В. — 0009-0004-7070-5636  
Зеленова Е.А. — 0000-0003-4604-7261  
Бруттан М.В. — 0000-0002-3021-1760  
Джуманиязова И.Х. — 0000-0001-5167-2112  
Маткава Л.Р. — 0009-0004-2039-9618  
Терехов М.В. — 0009-0006-4549-7470  
Румянцева А.М. — 0009-0006-4830-8057

Грамматикати К.С. — 0000-0001-9745-214X  
Митрофанов С.И. — 0000-0003-0358-0568  
Юдин В.С. — 0000-0002-9199-6258  
Максютина В.В. — 0009-0003-8136-2379  
Маралова Е.Д. — 0009-0008-9095-7346  
Ивашечкин А.А. — 0000-0002-0148-1112  
Некрасова А.И. — 0000-0002-7951-2003  
Стражеско И.Д. — 0000-0002-3657-0676  
Макаров В.В. — 0000-0001-9495-0266  
Кескинов А.А. — 0000-0001-7378-983X  
Ткачева О.Н. — 0000-0002-4193-688X  
Юдин С.М. — 0000-0002-7942-8004  
Скворцова В.И. — 0000-0003-2815-280X

#### ORCID:

Mamchur A.A.: 0000-0002-6025-7663  
Kashtanova D.A.: 0000-0001-8977-4384  
Daniel V.V.: 0000-0003-0547-3280  
Ivanov M.V.: 0009-0004-7070-5636  
Zelenova E.A.: 0000-0003-4604-7261  
Bruttan M.V.: 0000-0002-3021-1760  
Dzhumaniyazova I.Kh.: 0000-0001-5167-2112  
Matkava L.R.: 0009-0004-2039-9618

Terekhov M.V.: 0009-0006-4549-7470  
Rumyantseva A.M.: 0009-0006-4830-8057  
Grammatikati K.S.: 0000-0001-9745-214X  
Mitrofanov S.I.: 0000-0003-0358-0568  
Yudin V.S.: 0000-0002-9199-6258  
Maksyutina V.V.: 0009-0003-8136-2379  
Maralova E.D.: 0009-0008-9095-7346  
Ivashechkin A.A.: 0000-0002-0148-1112  
Nekrasova A.I.: 0000-0002-7951-2003  
Strazhesko I.D.: 0000-0002-3657-0676  
Makarov V.V.: 0000-0001-9495-0266  
Keskinov A.A.: 0000-0001-7378-983X

Tkacheva O.N.: 0000-0002-4193-688X  
Yudin S.M.: 0000-0002-7942-8004  
Skvortsova V.I.: 0000-0003-2815-280X

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mamchur A., Sharashkina N., Erema V., Kashtanova D., Ivanov M., Bruttan M., Zelenova E., Shelly E., Ostapenko V., Dzhumaniiiazova I., Matkava L., Yudin V., Akopyan A., Strazhesko I., Maytesyan L., Tarasova I., Beloshevskaya O., Keskinov A., Tkacheva O., Yudin S. Machine Learning-Based Decision-Making in Geriatrics: Aging Phenotype Calculator and Survival Prognosis. *Aging and disease*. 2024. <https://doi.org/10.14336/AD.2024.0120>



# ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-223-226

УДК: 576.54, 577.25

Рыжак Г.А.<sup></sup>, Ильина А.Р.<sup></sup>\*

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

\* Автор, ответственный за переписку, Ильина Анастасия Романовна.

E-mail: ilinaanastasiar@gmail.com

## Резюме

**ВВЕДЕНИЕ.** Болезнь Альцгеймера (БА) — это наиболее распространенное нейродегенеративное заболевание, которое вызывает потерю памяти преимущественно у лиц пожилого и старческого возраста [1]. БА является одной из наиболее распространенных причин смерти, наступающей в течение 5–12 лет после появления первых симптомов. Современные лекарственные препараты, одобренные организацией FDA (Food and Drug Administration) для лечения БА (мемантин, такрин, ривастигмин, галантамин, донепезил), не позволяют существенно замедлить прогрессирование заболевания [2] и обладают широким спектром побочных эффектов [3]. Ввиду отсутствия эффективного лечения, прогрессирующей заболеваемости в мире, а также значительных затрат на поддержание жизнедеятельности пациентов, поиск эффективных и безопасных потенциальных терапевтических соединений для лечения БА приобретает все большую значимость на фоне глобальной тенденции к увеличению продолжительности жизни населения.

Перспективными нейропротекторами, обладающими низкой иммуногенностью и высокой физиологической активностью, являются пептидные биорегуляторы. В частности, для терапии БА представляется целесообразным изучение активности коротких пептидов EDR и KED, синтезированных на основе анализа аминокислотного состава экстрактов, выделенных из тканей головного мозга и сосудов крупного рогатого скота соответственно.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Оценить эффективность коротких пептидов в *in vitro* и *in vivo* моделях болезни Альцгеймера с целью разработки средства для лечения и профилактики данной патологии.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В качестве *in vitro* модели БА использовали модель амилоидной синаптотоксичности — культура нейронов, выделенных из мозга новорожденных мышей дикого типа, с добавлением синтетических олигопептидов A $\beta$ . Экспериментальные группы были сформированы следующим образом: 1-я — контроль (без A $\beta$ ); 2-я — контроль с добавлением A $\beta$ ; 3-я — добавление A $\beta$  и пептида EDR (200 нг/мл); 4-я — добавление A $\beta$  и пептида KED (200 нг/мл). Далее с помощью конфокального микроскопа ThorLabs и программного обеспечения «ThorLabs» (USA) при 100-кратном увеличении (Olympus UPlanSApo) с разрешением

1024 × 1024 получали серии микрофотографий нейронов, которые использовали для анализа морфологии дендритных шипиков с помощью программного обеспечения NeuronStudio software package согласно [4].

В качестве *in vivo* модели БА использовали трансгенную линию мышей 5xFAD-M, которую выводили путем кроссбридинга мышей линии 5xFAD и Thy1-GFP. Экспериментальные группы были сформированы следующим образом: 1-я — контроль (линия мышей без патологии, которым вводили физиологический раствор); 2-я — мыши линии 5xFAD-M (модель БА), которым вводили физиологический раствор; 3-я — мыши линии 5xFAD-M, которым вводили пептид EDR; 4-я — мыши линии 5xFAD-M, которым вводили пептид KED. Короткие пептиды вводили животным внутривентриально в возрасте с 3 до 5 месяцев ежедневно. В возрасте 5 месяцев животным проводили транскраниальную перфузию, извлекали головной мозг и готовили фиксированные срезы мозга толщиной 40 мкм на вибраторе. С помощью конфокального микроскопа Thorlabs и программного обеспечения «Thorlabs» (USA) получали серии микрофотографий нейронов и проводили морфометрический анализ дендритных шипиков.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** При оценке эффективности коротких пептидов в *in vitro* модели БА было показано, что пептид EDR в концентрации 200 нг/мл повышал количество наиболее функциональных грибовидных шипиков нейронов (на 71%) в первичной культуре нейронов мышей в условиях амилоидной синаптотоксичности до уровня нормы. Пептид KED в концентрации 200 нг/мл повышал количество грибовидных шипиков в модели БА на 20%.

При оценке эффективности коротких пептидов в *in vivo* модели БА было показано, что ежедневное внутривентриальное введение пептидов EDR и KED мышам линии 5xFAD-M в возрасте с 3 до 5 месяцев в концентрации 400 мкг/кг способствовало статистически значимому увеличению количества грибовидных шипиков в CA1 области гиппокампа соответственно на 25% и 27%. Под действием пептидов увеличивалась и общая плотность дендритных шипиков на 13% и 22% соответственно.

**ВЫВОДЫ.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что короткие пептиды EDR и KED обладают нейропротекторным эффектом в модели БА, который заключается в улучшении функционального состояния нейронов. Необходимо провести дальнейшие исследования для выявления механизма нейропротекторного действия коротких пептидов EDR и KED при БА, которые позволят приступить к разработке лекарственного средства для профилактики и лечения данной патологии.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера; пептиды; нейроны.

**Для цитирования:** Рыжак Г.А., Ильина А.Р. Перспективы применения пептидных препаратов для профилактики и лечения болезни Альцгеймера. *Проблемы геронауки*. 2024; 4(8):223-226. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-223-226

## PROSPECTS OF USING PEPTIDE DRUGS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Ryzhak G.A. , Ilina A.R. \*

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia

\* Corresponding author: Anastasia R. Ilina. E-mail: [ilinaanastasiar@gmail.com](mailto:ilinaanastasiar@gmail.com)

### Abstract

**BACKGROUND.** Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease that causes memory loss predominantly in elderly and senile people [1]. AD is one of the most common causes of death within 5–12 years after the first detected symptoms. Modern drugs approved by the FDA (U.S. Food and Drug Administration) for the AD treatment (memantine, tacrine, rivastigmine, galantamine, donepezil) do not significantly slow down the disease progression [2] and have a wide range of side effects [3]. In view of the lack of effective treatment, the rising global prevalence of AD and significant costs of patient life support, finding effective and safe potential anti-AD drugs is becoming increasingly critical in the context of a global trend towards longer life expectancy.

Peptide bioregulators are promising neuroprotectors with low immunogenicity and high physiological activity. In particular, AD therapy may benefit from studying the activity of EDR and KED short peptides obtained by analysis of amino acid composition of extracts isolated from cattle brain and vessels, respectively.

**AIM.** To evaluate the efficacy of short peptides in *in vitro* and *in vivo* models of Alzheimer's disease with a view to developing a drug for the treatment and prevention of this pathology.

**MATERIALS AND METHODS.** A neuronal culture isolated from the brain of newborn wild-type mice, with the addition of synthetic oligopeptides A $\beta$  (the amyloid synaptotoxicity model) was used as the *in vitro* model of AD. The study groups were as follows: Group 1: control (without A $\beta$ ); Group 2: control with the addition of A $\beta$ ; Group 3: the addition of A $\beta$  and EDR peptide (200 ng/mL); Group 4: the addition of A $\beta$  and KED peptide (200 ng/mL). Series of neuron microphotographs were obtained using the ThorLabs confocal microscope and ThorLabs software (USA) at the 100-fold magnification (Olympus UPlanSApo) with resolution 1024×1024, which were used for dendritic spine morphology analysis using NeuronStudio software package according to [4].

The transgenic line of 5xFAD-M mice derived by cross-breeding of 5xFAD and Thy1-GFP mice was used as an *in vivo* model of AD. The experimental groups were as follows: Group 1: control (a line of healthy mice, which received the injections of physiological solution); Group 2: 5xFAD-M line of mice (AD model), which received the injections of physiological solution; Group 3: 5xFAD-M line of mice (AD model), received the injections of EDR peptide; Group 4: 5xFAD-M line of mice (AD model), received the injections of KED peptide. Short peptides were intraperitoneally injected in mice aged from 3 to 5 months on a daily basis. At the age of 5 months, the animals underwent transcatheter perfusion followed by brain extraction; fixed brain slices (40  $\mu$ m thick) were prepared using

a vibratome. Series of neuron microphotographs were obtained using the Thor-Labs confocal microscope and ThorLabs software (USA), followed by morphometric analysis of dendritic spines.

**RESULTS.** EDR peptide at the concentration of 200 ng/mL increased the number of the most functional mushroom spines of neurons (by 71%) to normal levels in the primary neuronal culture under amyloid synaptotoxicity conditions (*in vitro* AD model). KED peptide at the concentration of 200 ng/mL increased the number of mushroom spines by 20% in the AD model.

Daily intraperitoneal injection of EDR and KED peptides at a concentration of 400 µg/kg to 5xFAD mice (*in vivo* AD model) aged from 3 to 5 months contributed to statistically significant increases in mushroom spines in the CA1 area of the hippocampus by 25% and 27%, respectively. These peptides contributed to the increase in the total dendritic density by 13% and 22%, respectively.

**CONCLUSIONS.** The obtained results demonstrate that EDR and KED short peptides have a neuroprotective effect in the AD model, manifested by an improved functional state of neurons. Further research is needed to identify the mechanism of action of short peptides in AD in order to develop a drug for the prevention and treatment of this pathology.

**Keywords:** Alzheimer's disease; peptides; neurons.

**For citation:** Ryzhak G.A., Ilina A.R. Prospects of using peptide drugs for the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Problems of Geroscience*: 2024; 4(8):223-226. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-223-226

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Источники финансирования.** Исследование выполнено без источников финансирования.

**Funding source.** This study was not supported by any external funding sources.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors declare no conflicts of interest.

#### ORCID АВТОРОВ:

Рыжак Г.А. — 0000-0003-2536-1438

Ильина А.Р. — 0000-0002-7112-1534

#### ORCID:

Ryzhak G.A. 0000-0003-2536-1438

Ilina A.R. 0000-0002-7112-1534

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Fan L. et al. New Insights Into the Pathogenesis of Alzheimer's Disease // *Front Neurol*. 2020. No. 10. 1312.
2. Mehta D. et al. Why do trials for Alzheimer's disease drugs keep failing? A discontinued drug perspective for 2010–2015 // *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2017. No. 26. P. 735–739.
3. Santaguida P.S. et al. Pharmacological treatment of dementia // *Évid. Rep. Technol. Assess. (Summ.)*. 2004. No. 97. P. 1-16.
4. Rodriguez A. et al. Automated three-dimensional detection and shape classification of dendritic spines from fluorescence microscopy images // *PLoS One*. 2008. Vol. 3, No. 4. e1997.

# ЛЕПТИН У БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-227-230

УДК: 616.4

Тополянская С.В.<sup>id 1,2\*</sup>, Елисеева Т.А.<sup>id 1</sup>, Вакуленко О.Н.<sup>id 1</sup>, Романова М.А.<sup>id 1</sup>, Бубман Л.И.<sup>id 1</sup>, Лыткина К.А.<sup>id 1</sup>, Мелконян Г.Г.<sup>id 1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

\* Автор, ответственный за переписку, Тополянская Светлана Викторовна.  
E-mail: topolyanskayasv@zdrav.mos.ru

## Резюме

**ВВЕДЕНИЕ.** Лептин участвует в развитии некоторых, связанных с возрастом, патологических состояний, в частности метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета и атеросклероза. Учитывая постарение населения и высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от них в старшей возрастной группе, достаточно актуально изучение различных факторов риска сердечно-сосудистой патологии (в том числе гиперлептинемии) у лиц старческого возраста и долгожителей.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** — определение концентрации лептина и оценка взаимосвязи этого адипокина с ожирением и рядом других патологических состояний у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в старческом возрасте и долгожителей.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Данная работа представляла собой одномоментное (поперечное) исследование. В него было включено 110 больных старческого возраста и долгожителей; 90 пациентов страдали ИБС и составили основную группу, 20 без ИБС — группу контроля. Средний возраст включенных в исследование больных достигал  $88,5 \pm 4,5$  года; 48,2% были в возрасте 90 лет и старше. Концентрацию лептина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Нормальные значения лептина для женщин составили 2,6–11,1 нг/мл, для мужчин — 2,0–5,6 нг/мл. Содержание жировой ткани в организме оценивали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Повышенное содержание лептина в сыворотке крови найдено у 58,2% больных, низкое — у 16,4%, нормальное — у 25,4% пациентов. Повышение концентрации лептина обнаружено у 67,1% женщин и у 40,5% мужчин ( $p = 0,007$ ). У больных ИБС средняя концентрация лептина достигала 16,7 нг/мл, в группе пациентов без ИБС — 15,3 нг/мл ( $p = 0,6$ ). У больных с хронической сердечной недостаточностью вероятность обнаружения низкой концентрации лептина повышалась в 3,2 раза, по сравнению с соответствующими показателями у больных без ХСН ( $ОШ = 3,2$ ; 95% ДИ = 1,1–9,9;  $p = 0,03$ ). У больных с ожирением средние показатели



лептина составляли 28,5 нг/мл, тогда как у лиц без ожирения — 12,2 нг/мл ( $p = 0,00002$ ). Обнаружена высокодостоверная корреляция между содержанием лептина и индексом массы тела больных ( $p < 0,000001$ ). Зарегистрирована достоверная позитивная корреляция между уровнем лептина в сыворотке крови и содержанием жировой ткани ( $p = 0,000001$ ). Уровень лептина позитивно коррелировал с концентрацией общего холестерина ( $p = 0,02$ ) и триглицеридов в сыворотке крови ( $p = 0,003$ ). У больных сахарным диабетом наблюдались более высокие значения лептина (26,3 нг/мл по сравнению с 13,5 нг/мл в группе пациентов без диабета;  $p = 0,0003$ ); обнаружена достоверная прямая корреляция между содержанием лептина и глюкозы в сыворотке крови ( $p = 0,0003$ ). В группе пациентов с низкой концентрацией лептина отмечены более низкие показатели минеральной плотности костной ткани ( $p = 0,0003$ ).

**ВЫВОДЫ.** Полученные результаты свидетельствуют о большой распространенности патологии лептина у больных старческого возраста и долгожителей — как с ИБС, так и без ИБС. Более высокие уровни лептина ассоциируются с различными метаболическими нарушениями (ожирением, дислипидемией и сахарным диабетом). Низкое содержание лептина характерно для пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

**Ключевые слова:** лептин; жировая ткань; старческий возраст; долгожители.

**Для цитирования:** Тополянская С.В., Елисеева Т.А., Вакуленко О.Н., Романова М.А., Бубман Л.И., Лыткина К.А., Мелконян Г.Г. Субклиническое воспаление у больных ишемической болезнью сердца в старческом возрасте и долгожителей. *Проблемы геронауки*. 2024; 4(8):227-230. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-227-230

## LEPTIN IN VERY OLD AND LONG-LIVING PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Topolyanskaya S.V. <sup>1,2\*</sup>, Eliseeva T.A. <sup>1</sup>, Vakulenko O.N. <sup>1</sup>, Romanova M.A. <sup>1</sup>,  
Bubman L.I. <sup>1</sup>, Lytkina K.A. <sup>1</sup>, Melkonyan G.G. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> War Veterans Hospital No.3, Moscow, Russia

<sup>2</sup> First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

\* Corresponding author: Svetlana V. Topolyanskaya. E-mail: topolyanskayasv@zdrav.mos.ru

### Abstract

**BACKGROUND.** Leptin is involved in the development of some age-related pathological conditions, in particular, metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus and atherosclerosis. Considering the population aging and high prevalence of cardiovascular diseases and related mortality in the older age group, it is quite important to study various risk factors for cardiovascular pathology (including hyperleptinemia) in the very old and long-living population.

**AIM.** To determine the concentration of leptin and to analyze the relationships of this adipokine with obesity and a number of other pathological conditions in very old and long-living patients with coronary artery disease (CAD).

**MATERIALS AND METHODS.** This work was a cross-sectional study. A total of 110 very old patients were enrolled in the study: 90 patients with CAD in the study group and 20 patients without CAD in the control group. Mean age of the patients was  $88.5 \pm 4.5$  years; 48.2% of patients were  $\geq 90$  years. The serum leptin concentration was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Normal leptin values were 2.6–11.1 ng/mL for women, and 2.0–5.6 ng/mL for men. The content of adipose tissue in the body was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry.

**RESULTS.** Elevated serum leptin concentration was found in 58.2% of patients (decreased in 16.4%, normal in 25.4%). Increased leptin concentration was found in 67.1% of women and in 40.5% of men ( $p = 0.007$ ). In patients with CAD, mean concentration of leptin reached 16.7 ng/mL; in patients without CAD, 15.3 ng/mL ( $p = 0.6$ ). In patients with chronic heart failure, the probability of detecting low leptin levels increased by 3.2 times, compared with patients without heart failure (OR = 3.2; 95% CI = 1.1–9.9;  $p = 0.03$ ). In patients with obesity, the mean leptin concentration was 28.5 ng/mL, while in patients without obesity it comprised 12.2 ng/mL ( $p = 0.00002$ ). Significant correlation was found between the leptin concentration and body mass index ( $p < 0.000001$ ). Significant positive correlation was registered between the serum leptin level and the adipose tissue content ( $p = 0.000001$ ). The leptin concentration positively correlated with the concentration of total cholesterol ( $p = 0.02$ ) and triglycerides ( $p = 0.003$ ) in the blood serum. Patients with diabetes mellitus had higher leptin values (26.3 ng/mL vs 13.5 ng/mL in the group of patients without diabetes;  $p = 0.0003$ ); a significant direct correlation was found between the concentration of leptin and glucose in the blood serum ( $p = 0.0003$ ). In patients with low leptin concentration, lower bone mineral density was registered ( $p = 0.0003$ ).

**CONCLUSIONS:** The study results suggest frequent leptin pathology in elderly and long-living patients, both with and without coronary artery disease. Higher leptin levels are associated with various metabolic disorders (obesity, dyslipidemia, and diabetes mellitus). Lower leptin levels are typical for patients with chronic heart failure.

**Keywords:** leptin; adipose tissue; old age; long-living patients.

**For citation:** Topolyanskaya S.V., Eliseeva T.A., Vakulenko O.N., Romanova M.A., Bubman L.I., Lytkina K.A., Melkonyan G.G. Leptin in very old and long-living patients with coronary artery disease. *Problems of Geroscience*. 2024; 4(8):227-230. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-227-230

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Финансирование.** Исследование выполнено без источников финансирования.

**Funding source.** This study was not supported by any external funding sources.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors declare no conflicts of interest.

**ORCID АВТОРОВ:**

Тополянская С.В. — 0000-0002-4131-8432  
Елисеева Т.А. — 0000-0002-6921-0589  
Вакуленко О.Н. — 0000-0002-4139-5075  
Романова М.А. — 0000-0001-5351-1996  
Бубман Л.И. — 0000-0002-4195-3188  
Лыткина К.А. — 0000-0001-9647-7492  
Мелконян Г.Г. — 0000-0002-4021-5044

**ORCID:**

Topolyanskaya S.V.: 0000-0002-4131-8432  
Eliseeva T.A.: 0000-0002-6921-0589  
Vakulenko O.N.: 0000-0002-4139-5075  
Romanova M.A.: 0000-0001-5351-1996  
Bubman L.I.: 0000-0002-4195-3188  
Lytkina K.A.: 0000-0001-9647-7492  
Melkonyan G.G.: 0000-0002-4021-5044

# СОСТАВ ТЕЛА У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ: САРКОПЕНИЯ, ОЖИРЕНИЕ И ОСТЕОПОРОЗ?

DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-231-234

УДК: 616.1, 616-053.9

Тополянская С.В. <sup>1,2\*</sup>, Елисеева Т.А. <sup>1</sup>, Вакуленко О.Н. <sup>1</sup>, Романова М.А. <sup>1</sup>,  
Бубман Л.И. <sup>1</sup>, Кошурников Д.С. <sup>1</sup>, Лыткина К.А. <sup>1</sup>, Мелконян Г.Г. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

\* Автор, ответственный за переписку, Тополянская Светлана Викторовна.  
E-mail: topolyanskayasv@zdrav.mos.ru

## Резюме

**ВВЕДЕНИЕ.** Работ по изучению состава тела у долгожителей, особенно с применением двухэнергетической абсорбциометрии, практически нет.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** — изучение композиционного состава тела у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) старше 90 лет (долгожителей).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Данная работа — одномоментное исследование, в котором принимали участие 200 пациентов (140 женщин и 60 мужчин, средний возраст  $92,4 \pm 2,3$  года), находившихся на стационарном лечении с диагнозом «ИБС». Композиционный состав тела анализировали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Избыточная масса тела или ожирение диагностированы у 69,5% больных. Ожирение отмечено у 29,0% больных, у 77,6% из них зарегистрировано ожирение 1-й степени, тогда как 3-я степень не встречалась совсем. Средние значения индекса массы тела (ИМТ) составили  $27,6 \pm 4,5 \text{ кг/м}^2$  ( $18,2\text{--}38,8 \text{ кг/м}^2$ ). У женщин обнаружена более высокая доля жировой ткани во всех участках тела. У мужчин содержание жировой ткани в верхних конечностях составило 1,6 кг, у женщин — 2,2 кг ( $p < 0,0001$ ), в нижних конечностях — 5,7 и 8,1 кг соответственно ( $p < 0,0001$ ). Отношение жировой ткани в нижних конечностях к общему содержанию жира у женщин достигало 0,40, у мужчин — 0,27 ( $p < 0,0001$ ). Соотношение жира туловища к общему содержанию жира у женщин составило 0,53, а у мужчин — 0,62 ( $p < 0,0001$ ). Средние значения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в целом составили  $1008 \pm 140 \text{ мг/см}^3$ , Т-критерий достигал -1,7SD. Наименьшие значения МПКТ зарегистрированы в ребрах ( $626 \text{ мг/см}^3$ ). У женщин все показатели МПКТ были существенно ниже, чем у мужчин; наибольшие различия отмечены для МПКТ нижних и верхних конечностей ( $p < 0,0001$ ). Общее содержание тощей ткани у женщин составило 38,4 кг, у мужчин — 48,8 кг ( $p < 0,0001$ ). Скелетно-мышечный индекс оставался в пределах нормальных значений у 72,1% больных. Снижение данного индекса отмечено у 25% женщин и 33% мужчин. Установлена прямая корреляция между ИМТ и МПКТ во всех участках скелета ( $r = 0,5$ ;

$p < 0,0001$ ). Обнаружена высоко достоверная прямая корреляция между содержанием жировой ткани во всех участках тела и МПКТ; наиболее достоверные показатели установлены для корреляции между МПКТ ребер и содержанием жировой ткани в туловище ( $r = 0,85$ ;  $p < 0,0001$ ). Наблюдалась выраженная корреляция между содержанием тощей ткани и МПКТ; наиболее достоверной была взаимосвязь между МПКТ верхних конечностей и содержанием тощей ткани в верхних конечностях ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,0001$ ). Зарегистрирована обратная корреляция между содержанием жировой и тощей ткани, наиболее выраженная для взаимосвязи в нижних конечностях ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,0001$ ). Саркопеническое ожирение обнаружено у 5% пациентов, остеосаркопеническое ожирение — у 2%, комбинация остеопороза с ожирением — у 8,7%. Нормальные показатели МПКТ в сочетании с отсутствием саркопении и ожирения зарегистрированы у 16,5% больных.

**ВЫВОДЫ.** Полученные результаты свидетельствуют об особенностях композиционного состава тела у долгожителей. Обнаружена достаточно высокая доля больных с избыточной массой тела, но с нормальными показателями МПКТ и содержания тощей ткани.

**Ключевые слова:** состав тела; мышечная масса; минеральная плотность костной ткани; жировая ткань; долгожители.

**Для цитирования:** Тополянская С.В., Елисеева Т.А., Вакуленко О.Н., Романова М.А., Бубман Л.И., Кошурников Д.С., Лыткина К.А., Мелконян Г.Г. Состав тела у долгожителей: саркопения, ожирение и остеопороз? *Проблемы геронауки*. 2024; 4(8):231-234. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-231-234

## BODY COMPOSITION IN LONG-LIVING PATIENTS: SARCOPENIA, OBESITY AND OSTEOPOROSIS

Topolyanskaya S.V. <sup>1,2\*</sup>, Eliseeva T.A. <sup>1</sup>, Vakulenko O.N. <sup>1</sup>, Romanova M.A. <sup>1</sup>,  
Bubman L.I. <sup>1</sup>, Koshurnikov D.S. <sup>1</sup>, Lytkina K.A. <sup>1</sup>, Melkonyan G.G. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> War Veterans Hospital No.3, Moscow, Russia

<sup>2</sup> First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

\* Corresponding author: Svetlana V. Topolyanskaya. E-mail: topolyanskayasv@zdrav.mos.ru

### Abstract

**BACKGROUND.** Studies on body composition in long-living patients, especially using dual-energy absorptiometry, are almost unknown.

**AIM.** To investigate body composition in patients over 90 years old (long-living patients) with coronary artery disease (CAD).

**MATERIALS AND METHODS.** This work was a cross-sectional study that enrolled 200 patients (140 women and 60 men, mean age  $92.4 \pm 2.3$  years) with CAD. Body composition was analyzed using dual-energy X-ray absorptiometry.

**RESULTS.** Overweight or obesity were diagnosed in 69.5% of patients. Obesity was reported in 29.0% of patients: 77.6% of them had class I obesity, while class III obesity was not observed at all. Mean values of the body mass index



(BMI) were  $27.6 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$  ( $18.2\text{--}38.8 \text{ kg/m}^2$ ). Women had a higher proportion of fat in all areas of the body. The adipose tissue content in the upper limbs was 1.6 kg in men and 2.2 kg in women ( $p < 0.0001$ ); in the lower limbs, these values were 5.7 kg and 8.1 kg, respectively ( $p < 0.0001$ ). The ratio of the adipose tissue in the lower limbs to the total fat content reached 0.40 in women and 0.27 in men ( $p < 0.0001$ ). The ratio of trunk fat to total fat was 0.53 in women and 0.62 in men ( $p < 0.0001$ ). Mean values of bone mineral density (BMD) as a whole were  $1,008 \pm 140 \text{ mg/cm}^3$ ; the T-score reached  $-1.7\text{SD}$ . The lowest BMD values were registered in the ribs ( $626 \text{ mg/cm}^3$ ). In women, all BMD values were significantly lower than in men; the greatest differences were noted for BMD of the lower and upper extremities ( $p < 0.0001$ ). The total lean tissue content was 38.4 kg in women and 48.8 kg in men ( $p < 0.0001$ ). The musculoskeletal index remained within normal in 72.1% of patients. A decrease in this index was reported in 25% of women and 33% of men. A direct correlation was established between BMI and BMD in all areas of the skeleton ( $r = 0.5$ ;  $p < 0.0001$ ). A highly significant direct correlation was found between the adipose tissue content in all areas of the body and BMD; the most significant values were registered for the correlation between BMD of the ribs and the fat mass in the trunk ( $r = 0.85$ ;  $p < 0.0001$ ). A significant correlation was observed between the lean tissue and BMD; the most significant relationship was registered for BMD of the upper limbs and the lean tissue in the upper limbs ( $r = 0.69$ ;  $p < 0.0001$ ). An inverse correlation was recorded between the adipose tissue and lean tissue; the most significant relationship was found in the lower limbs ( $r = -0.46$ ;  $p < 0.0001$ ). Sarcopenic obesity was observed in 5% of patients, osteosarcopenic obesity in 2%, and a combination of osteoporosis with obesity in 8.7%. Normal BMD values in combination with the absence of sarcopenia and obesity were registered in 16.5% of patients.

**CONCLUSIONS.** The study results indicate the specific features of body composition in long-living patients. A high proportion of patients with excess body weight, but with normal BMD and lean tissue mass was found.

**Keywords:** body composition; lean tissue; bone mineral density; adipose tissue; long-living patients.

**For citation:** Topolyanskaya S.V., Eliseeva T.A., Vakulenko O.N., Romanova M.A., Bubman L.I., Koshurnikov D.S., Lytkina K.A., Melkonyan G.G. Body composition in long-living patients: sarcopenia, obesity and osteoporosis *Problems of Geroscience*: 2024; 4(8): 231-234. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-231-234

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Финансирование.** Исследование выполнено без источников финансирования.

**Funding.** This study was not supported by any external funding sources.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors declare no conflicts of interest.

#### ORCID АВТОРОВ:

Тополянская С.В. — 0000-0002-4131-8432  
Елисеева Т.А. — 0000-0002-6921-0589  
Вакуленко О.Н. — 0000-0002-4139-5075  
Романова М.А. — 0000-0001-5351-1996  
Бубман Л.И. — 0000-0002-4195-3188  
Кошурников Д.С. — 0000-0002-7024-9560  
Лыткина К.А. — 0000-0001-9647-7492  
Мелконян Г.Г. — 0000-0002-4021-5044

**ORCID:**

Topolyanskaya S.V.: 0000-0002-4131-8432  
Eliseeva T.A.: 0000-0002-6921-0589  
Vakulenko O.N.: 0000-0002-4139-5075  
Romanova M.A.: 0000-0001-5351-1996

Bubman L.I.: 0000-0002-4195-3188  
Koshurnikov D.S.: 0000-0002-7024-9560  
Lytkina K.A.: 0000-0001-9647-7492  
Melkonyan G.G.: 0000-0002-4021-5044

# СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ И ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-235-238

УДК: 616.1

Тополянская С.В.<sup>1,2\*</sup>, Елисеева Т.А.<sup>1</sup>, Вакуленко О.Н.<sup>1</sup>, Романова М.А.<sup>1</sup>, Бубман Л.И.<sup>1</sup>, Лыткина К.А.<sup>1</sup>, Мелконян Г.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

\* Автор, ответственный за переписку, Тополянская Светлана Викторовна.  
E-mail: topolyanskayasv@zdrav.mos.ru

## Резюме

**ВВЕДЕНИЕ.** По мере старения повышается содержание провоспалительных медиаторов, даже при отсутствии признаков воспаления (Inflammaging).

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Определение сывороточной концентрации фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) и анализ взаимосвязей этих провоспалительных цитокинов с рядом патологических состояний у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в старческом возрасте и долгожителей.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании принимали участие больные старше 75 лет. В исследование по изучению ФНО-α включены 130 больных (102 с ИБС — в основную группу, 28 без ИБС — в контрольную). Средний возраст больных —  $89,3 \pm 4,6$  года (77–101 год); более половины (56,2%) были старше 90 лет. В исследование по изучению ИЛ-6 включены 128 больных: 94 пациента с ИБС — в основную группу, 34 без ИБС — в группу контроля. Средний возраст больных достигал  $88,3 \pm 5,3$  года (76–98 лет); 49,2% были старше 90 лет. Концентрацию ФНО-α ( $N < 8,1$  пг/мл) и ИЛ-6 ( $N < 7,0$  пг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Концентрация ФНО-α в среднем составляла  $9,2 \pm 4,7$  пг/мл (3,9–31,9 пг/мл). Повышение ФНО-α найдено у 54,6% больных. У больных ИБС средняя концентрация ФНО-α достигала  $10,0 \pm 4,9$  пг/мл, в группе контроля —  $6,1 \pm 1,8$  пг/мл ( $p = 0,000001$ ). Вероятность обнаружения повышенного уровня ФНО-α у больных ИБС увеличивалась в 16,6 раза, по сравнению с пациентами без ИБС (отношение шансов (ОШ) = 16,6;  $p < 0,00001$ ). Содержание ФНО-α было выше у пациентов с ХСН ( $p = 0,002$ ). У больных с гиперурикемией средний уровень ФНО-α составлял  $10,9 \pm 5,3$  пг/мл, у пациентов с нормальным содержанием мочевой кислоты —  $7,5 \pm 2,5$  пг/мл ( $p = 0,000006$ ). Выявлены прямые корреляции между концентрациями ФНО-α и мочевой кислоты ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,000001$ ), креатинина ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,002$ ), мочевины ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,00004$ ), продуктов деградации коллагена I типа (β-CrossLaps) ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,0001$ ) и ИЛ-6 ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,007$ ). Установлены обратные корреляции между содержанием ФНО-α и хо-

лестерина ЛВП ( $r = -0,38$ ;  $p = 0,00005$ ). У больных моложе 90 лет средняя концентрация ФНО- $\alpha$  достигала 10,5 пг/мл, у долгожителей — 8,1 пг/мл ( $p = 0,003$ ). Повышенный уровень ИЛ-6 обнаружен у 45,3% больных. Среднее содержание ИЛ-6 составило  $8,2 \pm 6,3$  пг/мл (1,5–36,2 пг/мл). У больных ИБС средняя концентрация ИЛ-6 достигала 9,0 пг/мл, без ИБС — 5,8 пг/мл ( $p = 0,001$ ). Вероятность обнаружения повышенной концентрации ИЛ-6 у пациентов с ХСН увеличивалась в 3,1 раза, сравнительно с группой без ХСН (ОШ = 3,1;  $p = 0,005$ ). Среди больных с бессимптомной гиперурикемией средние значения ИЛ-6 в крови достигали  $10,8 \pm 4,8$  пг/мл, у пациентов с нормальной мочевой кислотой —  $6,9 \pm 4,5$  пг/мл ( $p = 0,001$ ). У больных с повышенным содержанием ИЛ-6 отмечены более низкие показатели базовой функциональной активности по индексу Бартел (70,7 и 80,7,  $p = 0,003$ ) и инструментальной активности по шкале IADL (3,4 и 5,0,  $p = 0,0002$ ).

**ВЫВОДЫ.** Полученные результаты свидетельствуют о частом повышении содержания ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 в крови больных старческого возраста и долгожителей с ИБС. Более высокие уровни ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 ассоциируются с ХСН и гиперурикемией.

**Ключевые слова:** фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ); интерлейкин-6 (ИЛ-6); субклиническое воспаление; старческий возраст; долгожители.

**Для цитирования:** Тополянская С.В., Елисеева Т.А., Вакуленко О.Н., Романова М.А., Бубман Л.И., Лыткина К.А., Мелконян Г.Г. Субклиническое воспаление у больных ишемической болезнью сердца в старческом возрасте и долгожителей. *Проблемы геронауки*. 2024; 4(8):235–238. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-235-238

## SUBCLINICAL INFLAMMATION IN VERY OLD AND LONG-LIVING PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Topolyanskaya S.V. <sup>1,2\*</sup>, Eliseeva T.A. <sup>1</sup>, Vakulenko O.N. <sup>1</sup>, Romanova M.A. <sup>1</sup>,  
Bubman L.I. <sup>1</sup>, Lytkina K.A. <sup>1</sup>, Melkonyan G.G. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> War Veterans Hospital No.3, Moscow, Russia

<sup>2</sup> First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

\* Corresponding author: Svetlana V. Topolyanskaya. E-mail: topolyanskayasv@zdrav.mos.ru

### Abstract

**BACKGROUND.** With aging, the concentration of proinflammatory mediators increases even in the absence of signs of inflammation (“inflammaging”).

**AIM.** To determine the serum concentration of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) and to analyze the relationships of these proinflammatory cytokines with a number of pathological conditions in very old and long-living patients with coronary artery disease (CAD).

**MATERIALS AND METHODS.** The study enrolled patients over 75 years of age. The study on TNF- $\alpha$  enrolled 130 patients (102 with CAD in the main

group, 28 without CAD in the control group). The mean age of patients was  $89.3 \pm 4.6$  years (77–101 years); more than half (56.2%) were over 90 years old. The study on IL-6 enrolled 128 patients (94 patients with CAD in the main group, 34 without CAD in the control group). The mean age of patients was  $88.3 \pm 5.3$  years (76–98 years); 49.2% were over 90 years old. The concentration of TNF- $\alpha$  ( $N < 8.1$  pg/mL) and IL-6 ( $N < 7.0$  pg/mL) was determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

**RESULTS.** The mean TNF- $\alpha$  concentration was  $9.2 \pm 4.7$  pg/mL (3.9–31.9 pg/mL). Increased TNF- $\alpha$  was found in 54.6% of patients. In patients with CAD, mean TNF- $\alpha$  concentration reached  $10.0 \pm 4.9$  pg/mL, while in the control group it was  $6.1 \pm 1.8$  pg/mL ( $p = 0.000001$ ). The probability of detecting an elevated TNF- $\alpha$  level in patients with CAD increased by 16.6 times compared with patients without CAD (odds ratio (OR) = 16.6;  $p < 0.00001$ ). The TNF- $\alpha$  concentration was higher in patients with chronic heart failure (CHF) ( $p = 0.002$ ). In patients with hyperuricemia, mean TNF- $\alpha$  level was  $10.9 \pm 5.3$  pg/mL, while in patients with normal uric acid levels it was  $7.5 \pm 2.5$  pg/mL ( $p = 0.000006$ ). Direct correlations were found between the concentrations of TNF- $\alpha$  and uric acid ( $r = 0.45$ ;  $p < 0.000001$ ), creatinine ( $r = 0.26$ ;  $p = 0.002$ ), urea ( $r = 0.37$ ;  $p = 0.00004$ ), type I collagen degradation products ( $\beta$ -CrossLaps) ( $r = 0.53$ ;  $p = 0.0001$ ) and IL-6 ( $r = 0.39$ ;  $p = 0.007$ ). Inverse correlations were found between the concentration of TNF- $\alpha$  and HDL-cholesterol ( $r = -0.38$ ;  $p = 0.00005$ ). In patients under 90 years of age, mean TNF- $\alpha$  concentration reached 10.5 pg/mL, while in long-living patients it was 8.1 pg/mL ( $p = 0.003$ ). Elevated IL-6 levels were found in 45.3% of patients. Mean IL-6 concentration was  $8.2 \pm 6.3$  pg/mL (1.5–36.2 pg/mL). In patients with CAD, mean IL-6 concentration reached 9.0 pg/mL, while in those without coronary artery disease it was 5.8 pg/mL ( $p = 0.001$ ). The probability of detecting elevated IL-6 concentrations in patients with CHF increased by 3.1 times, compared with the group without heart failure (OR = 3.1;  $p = 0.005$ ). Among patients with asymptomatic hyperuricemia, mean blood concentration of IL-6 reached  $10.8 \pm 4.8$  pg/mL, while in patients with normal uric acid levels it comprised  $6.9 \pm 4.5$  pg/mL ( $p = 0.001$ ). Patients with elevated IL-6 levels had lower values of baseline functional activity according to the Barthel index (70.7 and 80.7,  $p = 0.003$ ) and instrumental activity according to the IADL scale (3.4 and 5.0,  $p = 0.0002$ ).

**CONCLUSIONS.** The study results indicate a frequent increase in the blood concentration of TNF- $\alpha$  and IL-6 in very old and long-living patients with CAD. Higher levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 are associated with CHF and hyperuricemia.

**Keywords:** tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); interleukin-6 (IL-6); subclinical inflammation; old age; long-living patients.

**For citation:** Topolyanskaya S.V., Eliseeva T.A., Vakulenko O.N., Romanova M.A., Bubman L.I., Lytkina K.A., Melkonyan G.G. Subclinical inflammation in very old and long-living patients with coronary artery disease. *Problems of Geroscience*. 2024; 4(8):235–238. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-235-238



**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ /  
ADDITIONAL INFORMATION**

**Финансирование.** Исследование выполнено без источников финансирования.

**Funding source.** This study was not supported by any external funding sources.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Conflict of Interests.** The authors declare no explicit or potential conflicts of interests associated with the contents of this article.

**ORCID АВТОРОВ:**

Тополянская С.В. — 0000-0002-4131-8432  
Елисеева Т.А. — 0000-0002-6921-0589  
Вакуленко О.Н. — 0000-0002-4139-5075  
Романова М.А. — 0000-0001-5351-1996  
Бубман Л.И. — 0000-0002-4195-3188  
Лыткина К.А. — 0000-0001-9647-7492  
Мелконян Г.Г. — 0000-0002-4021-5044

**ORCID:**

Topolyanskaya S.V.: 0000-0002-4131-8432  
Eliseeva T.A.: 0000-0002-6921-0589  
Vakulenko O.N.: 0000-0002-4139-5075  
Romanova M.A.: 0000-0001-5351-1996  
Bubman L.I.: 0000-0002-4195-3188  
Lytkina K.A.: 0000-0001-9647-7492  
Melkonyan G.G.: 0000-0002-4021-5044

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК