

**НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
БИОМЕДИЦИНСКОГО ПРОФИЛЯ**

Выходит 4 раза в год.

**Учредитель и издатель**

Автономная некоммерческая организация  
«Общество специалистов в области инновационных  
технологий в медицине»  
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

**Prepress подготовка журнала**

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

На обложке использовано фото  
© saengsuriya13.gmail.com / Фотобанк Фотодженика

**Отдел распространения и рекламы**

Заграничная Татьяна Геннадьевна +7 (916) 115-53-28

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 ???  
Подписано в печать 15.09.2023

Статьи журнала представлены в Российской универсальной  
научной электронной библиотеке <https://elibrary.ru>  
DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023

Подписной индекс в электронном каталоге Почты России ПБ496

Издается с 2023 года на русском и английском языках

**SCIENTIFIC JOURNAL  
ON GERIATRIC MEDICINE**

Issued 4 times a year.

**Founder and editor**

Autonomous non-commercial organization  
"Experts society of innovations in medicine"  
Office 20-VI, Building 2/5, Lazorev Drive, Moscow.  
ZIP: 129323  
phone: +7 (499) 653-85-18  
Board chairman — Ekaterina Dudinskaya

**Editors' 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, Lazorev Drive, Moscow.  
ZIP: 129323  
phone: +7 (499) 653-85-18  
Mailing address:  
16, 1<sup>st</sup> Leonova street, Moscow. ZIP: 129226

**Prepress magazine preparation**

Limited liability company  
"Prometeus Publishing House"  
1-51, Arbat street, Moscow. ZIP: 119002

Cover image © aengsuriya13.gmail.com/ Photogenica

**Marketing and advertisement department**

Tatyana Zagranichnaya +7 (916) 115-53-28

Edition 3000 issues.

The journal is registered in the Federal service  
in IT and communication supervising.

Registration number  
ПИ № ФС77-85621 from 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 street, Moscow. ZIP: 119002  
Order № ??? dated 15.09.2023

Full text of our articles are available at  
<https://elibrary.ru>  
DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023

ZIP-code in Russian Post Office Catalogue ПБ496

Publishing since 2023 in English and Russian

## 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.

**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.

**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.

**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.

**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.

**Мхитарян Элен Араиковна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая лабораторией нейрогеронтологии 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.

**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.

**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.

## 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 Тюменский государственный медицинский университет.

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

биотехнологий Тюменский государственный медицинский университет.

**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

Слово редактора .....	6
-----------------------	---

## Обзоры

Сенолитические препараты: возможность применения в клинической практике .....	7
<i>Ильющенко А.К., Мачехина Л.В., Ткачева О.Н., Балашова А.В., Мельницкая А.А., Чуров А.В., Стражеско И.Д.</i>	
Роль метаболитов кинуренинового пути в развитии синдрома старческой астении у пожилых людей .....	15
<i>Пыхтина В.С.</i>	

## Оригинальные исследования

Геропротекторный эффект митохондриально-направленного антиоксиданта SkQVerb в модели хронологического старения миобластов человека MB135 .....	25
<i>Челомбитько М.А., Моргунова Г.В., Строчкова Н. Ю., Лямзаев К.Г.</i>	
Темп старения артерий и его связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний .....	31
<i>Акопян А.А., Стражеско И.Д., Москалев А.А., Орлова Я.А.</i>	
Связь симптомов постковидного синдрома с основными клинико-лабораторными показателями .....	39
<i>Майтесян Л.В., Цой И.Р., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д.</i>	

## Разное

Экономическое бремя некоторых возраст-ассоциированных заболеваний .....	51
<i>Арбатский М.С.</i>	

## TABLE OF CONTENT

<b>Editor's letter</b> .....	6
------------------------------	---

### Reviews

Senolytic drugs: implications for clinical practice .....	7
<i>(Anna K. Ilyushchenko, Liubov V. Machekkhina, Olga N. Tkacheva, Anastasiya V. Balashova, Aleksandra A. Melnitskaia, Alexey V. Churov, Irina D. Strazhesko)</i>	
The role of kynurenine pathway metabolites in the development of frailty in older adults. ....	15
<i>(Pykhtina V.S.)</i>	

### Original studies

Geroprotective effect of the mitochondrial-targeted antioxidant SkQBerb in a model of chronological aging of human MB135 myoblasts .....	25
<i>(Chelombitko Maria, Morgunova Galina, Strochkova Natalia, Lyamzaev Konstantin)</i>	
The rate of aging and its association with risk factors of cardiovascular diseases. ....	31
<i>(Akopyan A. A., Strazhesko I. D., Moskalev A.A., Orlova I.A.)</i>	
The Relationship between Long COVID Symptoms and Clinical and Laboratory Characteristics. ....	39
<i>(Maytesyan L.V., Tsoy I.R., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D.)</i>	

### Miscellaneous

Economic burden of some age-related diseases .....	51
<i>(Arbatskiy Mikhail)</i>	

## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Представляем первый номер нового научного журнала «Проблемы геронауки». Геронаука (от англ. geroscience) — это молодое научное направление, посвященное изучению биологических механизмов старения, влияния старения на развитие заболеваний, а также направленное на разработку подходов к увеличению периода здорового долголетия.

Последние достижения медицины, рост продолжительности жизни и социально-экономической активности людей ведут к быстрому увеличению численности и удельного веса пожилых людей в демографической структуре по всему миру. Это обуславливает необходимость более детального понимания фундаментальных механизмов старения, своевременного выявления факторов риска развития возрастных заболеваний, разработки новых подходов к их ранней диагностике и эффективной терапии. В конечном итоге эти усилия приведут к повышению продолжительности и качества жизни пожилых людей.

Журнал «Проблемы геронауки» ориентирован на ученых и врачей различных специальностей, чья практическая работа связана с проведением фундаментальных, трансляционных, клинических и эпидемиологических исследований.

Мы хотим сделать доступными для широкого круга специалистов знания о последних достижениях геронауки. Мы уверены, что материалы нового издания будут интересны молодой части нашей аудитории и востребованы состоявшимися исследователями, а также представителями фарминдустрии, чей интерес связан с развитием геропротективных технологий.

*Приглашаем вас принять участие в амбициозном проекте в качестве авторов, рецензентов и наших постоянных читателей!*

**Ткачева О.Н.**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, главный редактор

**Чуров А.В.**, к.б.н., заместитель главного редактора

---

## DEAR COLLEAGUES!

We are thrilled to welcome you to this inaugural issue of Problems of Geroscience journal. Geroscience is an up-and-coming scientific field that seeks to define the biological mechanisms of aging that give rise to numerous age-related diseases, and aims to develop strategies for extending healthy longevity.

Recent advances in medicine, the growth of life expectancy and socioeconomic activity of population lead to a rapid increase in the number and proportion of older people in the global demographic structure. This necessitates a more detailed understanding of the fundamental mechanisms of aging, the timely identification of risk factors for the development of age-related diseases, the development of new approaches to their early diagnosis and effective therapy. Ultimately, these efforts will lead to improved life expectancy and quality of life of older adults.

Problems of Geroscience is a periodical, aimed at scientists and physicians of various specialties, whose

practical activity involves fundamental, translational, clinical and epidemiological research.

We are determined to make knowledge on latest achievements in geroscience available for a wide range of medical professionals. We have no doubts the materials of the new edition will be of interest to both the younger part of our audience, and established researchers, as well as pharmaceutical industry representatives, whose interest is related to the development of geroprotective technologies.

*It is our great pleasure to invite you to take part in an ambitious project as authors, reviewers and our regular readers!*

**Tkacheva Olga N.**, MD, PhD, professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Editor-in-chief

**Churov Aleksey V.**, PhD (Biology), Deputy Editor-in-chief

# СЕНОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-7-14

УДК: 616-08-039.71

**Ильющенко А.К., Мачехина Л.В., Ткачева О.Н., Балашова А.В., Мельницкая А.А., Чуров А.В., Стражеско И.Д.**

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Институт изучения старения, Москва, Россия.

## Резюме

Изучение механизмов старения — одна из важнейших целей современной науки. Благодаря фундаментальным исследованиям накоплен значительный объем данных о процессах, ассоциированных со снижением функциональной способности к регенерации, клеточной пролиферации и устойчивости к неблагоприятным факторам с возрастом. Целями обзора было изучить механизм действия препаратов с сенолитической активностью, определить основные мишени их воздействия на клеточном уровне, а также оценить перспективы их клинического применения. Актуальность данной темы подтверждается растущим числом клинических испытаний сенолитиков, многие из которых имеют неоднозначные результаты и требуют дальнейшего анализа и устранения выявленных сложностей и недостатков. Нами проведен обзор литературы на платформах Pubmed и Scopus за последние 10 лет с целью поиска информации о механизмах сенотерапии и возможности применения сенолитиков в клинической медицине. Основное внимание было сосредоточено на тех сенолитических препаратах, которые использовались в клинических исследованиях.

**Ключевые слова:** геропротекторы; клеточное старение; сенолитики; механизмы старения; SASP.

**Для цитирования:** Ильющенко А.К., Мачехина Л.В., Ткачева О.Н., Балашова А.В., Мельницкая А.А., Чуров А.В., Стражеско И.Д. Сенолитические препараты: возможность применения в клинической практике. *Проблемы геронауки*. 2023; 1: 7–14. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-7-14

## SENOLYTIC DRUGS: IMPLICATIONS FOR CLINICAL PRACTICE

**Ilyushchenko A.K., Matchekhina L.V., Tkacheva O.N., Balashova A.V., Melnitskaia A.A., Churov A.V., Strazhesko I.D.**

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, The Institute for Aging Research, Moscow, Russia



## Abstract

The aging mechanisms study is one of the most important aims in the field of geroscience and clinical medicine. There has been a wide range of fundamental research data accumulated on this matter. The processes associated with regeneration capability decrease, age-related decline of cell proliferation and resilience are highlighted in vitro studies, as well as on animal models, but their translation into clinical practice has not been carried out yet. Our aim was to study the most important mechanisms of aging and the ways of influencing on them with geroprotective technologies, such as senolytic medications. The relevance of this topic is confirmed by increasing number of launched clinical trials, but their results are often ambiguous and require further analysis and elimination of the identified difficulties and shortcomings. We have searched and analysed the literature over the past 10 years using Pubmed and Scopus, in order to find information about the main mechanisms of aging, and possible use of geroprotective medications in clinical practice.

**Keywords:** geroprotectors; cellular senescence; senolytics; aging mechanisms; SASP.

**For citation:** Anna K. Ilyushchenko, Liubov V. Macthekhina, Olga N. Tkacheva, Anastasiya V. Balashova, Aleksandra A. Melnitskaia, Alexey V. Churov, Irina D. Strazhesko. Senolytic drugs: implications for clinical practice. *Problems of Geroscience*. 2023; 1: 7–14. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-7-14

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

SASP (senescence-associated secretory phenotype) — секреторный фенотип, ассоциированный со старением

TNF- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) — фактор некроза опухоли  
 $\alpha$  AMPK — АМФ-активируемая протеинкиназа

EGFR (epidermal growth factor receptor) — рецептор эпидермального фактора роста

MMP (matrix metalloproteinases) — матриксные металлопротеиназы

mTOR (mammalian target of rapamycin) — механическая мишень рапамицина

SASP (senescence-associated secretory phenotype) — секреторный фенотип, ассоциированный со старением

TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ) — трансформирующий фактор роста  $\beta$  VEGF (Vascular endothelial growth factor) — фактор роста эндотелия сосудов

p21CIP1 — ингибитор циклинзависимой киназы

SAHF (Senescence-associated heterochromatin foci) — гетерохроматиновые очаги, ассоциированные со старением

P53 — транскрипционный фактор, опухолевый супрессор

FOXO — транскрипционный фактор семейства Forkhead подкласса O PI3K — фермент фосфоинозитид-3-киназа

EGF — эпидермальный фактор роста

JAK — цитоплазматические белки семейства янус-киназ

STAT — семейство сигнальных белков, регулирующих транскрипцию

NF- $\kappa$ B — универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла

Bcl2 и BclX — антиапоптотические белки

AKT (also known as protein kinase B (PKB) — протеинкиназа

ATM (ataxia telangiectasia mutated) — сигнальные киназы DDR

ATR (Ataxia telangiectasia and Rad3 related) — сигнальная киназа DDR

CFS (cytosolic chromatin fragments) — цитозольные фрагменты хроматина

DDR (DNA damage response) — ответная реакция ДНК на повреждение

HSF-1 (heat shock transcription factor 1) — белки теплового шока

IL-6, IL-1 $\alpha$  — провоспалительные интерлейкины

INK4/ARF — генный локус INK4/ARF, кодирует ключевые эффекторы остановки клеточного роста (p15INK4B, p16 и ARF)

MCP1 (= CCL2) — monocyte chemoattractant protein 1

MDC1 — медиатор повреждения ДНК

NRF2 — Nuclear factor-E2-related factor 2



p16INK4a — онкосупрессор  
p21CIP1 — ингибитор циклинзависимой киназы  
Rb (retinoblastoma protein) — белок супрессора  
опухоли  
СК — сенесцентные клетки

## ВВЕДЕНИЕ

К 2050 году каждый шестой человек в мире будет старше 65 лет, а число людей старше 80 по сравнению с 2019 годом утроится [1]. Вместе со старением населения растет и бремя возраст-ассоциированных заболеваний, что становится общемировой проблемой, требующей существенных затрат в экономике и здравоохранении.

Предотвращение начала возраст-ассоциированных заболеваний позволит снизить бремя демографического старения. Препараты, с использованием которых возможно замедлять процессы старения, можно считать геропротекторами, перевод термина «геропротектор» — «защищающий от старения» [2]. На сегодняшний день описано около 200 веществ растительного происхождения или синтезированных искусственно, показавших способность замедлять процессы старения или увеличивать продолжительность жизни. Однако их внедрение в клиническую практику сталкивается с серьезным препятствием, на данный момент не подтверждена безопасность и клиническая эффективность таких соединений.

К потенциальным геропротекторам выдвигаются определенные критерии [2]:

- должны увеличивать продолжительность жизни животных моделей в лабораторных условиях;
- воздействуют на механизмы старения, что подтверждается изменениями в уровне соответствующих биомаркеров (изменение их значения до уровней, соответствующих более молодому возрасту, или снижении темпа изменений биомаркеров при старении);
- их терапевтическая доза должна быть значимо ниже токсической;
- должны обладать минимальными побочными эффектами;
- при применении геропротекторов должно улучшаться качество жизни (физическое, ментальное, эмоциональное состояние);
- должны замедлять развитие или прогрессирование одного или нескольких возраст-ассоциированных заболеваний.

В данной статье мы рассмотрим фармакологические способы влияния на длительность и качество жизни с использованием препаратов сенолитиков. Но прежде рассмотрим механизмы, приводящие к накоплению сенесцентных клеток и развитию секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (SASP).

## РОЛЬ СЕНЕСЦЕНТНЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ SASP

Сенесцентные клетки (СК) имеют ряд морфологических, биохимических и функциональных

особенностей, но ключевая их особенность — устойчивость к индукторам апоптоза [3, 4]. На сегодняшний день описано 6 основных сигнальных путей, благодаря которым СК избегают апоптоза (senescent cell antiapoptotic pathways (SCAPs) [5]:

- путь семейства Bcl-2,
- путь PI3k/Akt,
- путь p53/p21,
- путь HIF-1 $\alpha$ ,
- путь Hsp90
- путь эфринов/зависимых рецепторов/тирозинкиназ.

Разные типы клеток избирают разные пути избегания. Каждый из этих путей — потенциальный ключ к восстановлению чувствительности клеток к индукторам апоптоза, а значит, уменьшению SASP.

Накопление СК само по себе может приводить к нарушению тканевого гомеостаза, что способствует развитию возраст-ассоциированных состояний и заболеваний. Кроме того, некоторые СК остаются не просто метаболически активными, но приобретают определенный секреторный фенотип, ассоциированный со старением, который заключается в образовании провоспалительных молекул и веществ, участвующих в деградации межклеточного матрикса. Такой фенотип формируется у 30–70% СК [4, 6]. Формирование секреторного фенотипа, ассоциированного со старением, можно разделить на два этапа.

На раннем этапе СК синтезируют трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), который контролирует пролиферацию и клеточную дифференцировку, и, с одной стороны, путем аутокринного воздействия препятствует апоптозу, а с другой — через паракринное воздействие влияет на несенесцентные клетки и клетки иммунной системы, блокируя активацию лимфоцитов и макрофагов [7, 8, 9].

Если СК вовремя не удаляются иммунной системой, SASP переходит на следующий, так называемый поздний этап, который сопровождается повышением активности двух факторов транскрипции: NF- $\kappa$ B и CCAAT/энхансер-связывающего белка  $\beta$  (C/EBP  $\beta$ ). На этом этапе СК начинают секретировать провоспалительные и проапоптотические цитокины (интерлейкины (ИЛ) 1 $\alpha$ , 6, 7 и 8 типов, ФНО- $\alpha$ , хемокины, матриксные металлопротеиназы (ММП) 3, 9 и 12 типов, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и другие факторы, вызывающие некроз тканей, системное воспаление, дисфункцию стволовых клеток и их предшественников, фиброз и распространение сенесценции на здоровые клетки [10].

## СЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Старение и развитие возраст-ассоциированных заболеваний во многом связано с накоплением сенесцентных клеток в тканях [11, 12]. Как увеличение числа СК, так и эффекты, ассоциированные с SASP, приводят к изменениям в различных органах и системах, которые наиболее ярко проявляются в изменениях

Таблица 1.

## Классы сенолитических препаратов

Класс сенолитических препаратов	Представители
Ингибиторы семейства BCL-2	ABT-263 (навитоклакс), A-1331852, A-1155463, дазатиниб и кверцетин
Ингибиторы белка теплового шока HSP90	17-DMAG (альвеспимицин), гелданамицин, 17-AAG (танеспимицин), ганетеспиб
Соединения, влияющие на онкосупрессоры p53/ p21	FOXO4-DRI, физетин
Натуральные продукты и их аналоги	О-ванилин, пиперлонгумин, GL-V9
Сердечные гликозиды	Просцилларидин А, убаин, квабегенин (Ouabagenin), дигоксин, буфалин, к-строфантин, строфантин
Пролекарства, модифицированные галактозой	SSK1, пролекарство А (JHB75B), Nav-Gal, 5FURGa
Протеолиз-таргетированные химеры	Для их обозначения используется аббревиатура PROTACs, к ним относятся молекулы PZ15227, ARV825

гормонально-метаболического статуса, — к увеличению процента жировой ткани и размера адипоцитов, развитию инсулинорезистентности и сахарного диабета [13]. Сенолитическая терапия у мышей с избытком жировой ткани уменьшала иммунную деструкцию  $\beta$ -клеток, что приводило к улучшению секреции инсулина [14]. Также были установлены такие эффекты применения сенолитических препаратов на экспериментальных животных моделях, как улучшение функции почек, замедление процессов развития фиброза в сердце и легких, дегенерации межпозвоночных дисков и нейродегенерации [15].

В настоящее время известно о двух классах сенолитических препаратов, направленных на регуляцию сенесценции, — сенолитики и сеноморфы. Первые — сенолитики, на которых будет сосредоточено внимание в данной статье, — обладают способностью к уничтожению сенесцентных клеток, как правило, за счет ингибирования ключевых ферментов, препятствующих развитию апоптоза. Сенолитики стали первыми сенолитическими препаратами, большинство из которых вызывает апоптоз стареющей клетки за счет воздействия на ключевые ферменты клеточного цикла [16]. Среди этих ферментов белки семейства p53, p21, BCL-2, AKT, PI3K, FOXO4 и другие.

Доклинические исследования с использованием сенолитических препаратов показывают многообещающие результаты в нескольких доклинических моделях старения и болезней. Ранние клинические испытания с использованием комбинации сенолитиков дазатиниб и кверцетин и других сенолитиков, включая флавоноиды, физетин и ингибиторы BCL-xL, иллюстрируют потенциал данного вида сенолитического воздействия [17].

Вторые — сеноморфы (сеностатики) — вызывают сеностаз, то есть тормозят активность сенесцентных клеток преимущественно за счет подавления SASP, не уничтожая сами клетки [18, 19]. Механизм действия сеноморфов направлен на воздействие на сигнальные пути (p38MAPK, PI3k/Akt, mTOR и JAK/-STAT) и факторы транскрипции (NF- $\kappa$ B, C/

EBP  $\beta$  и STAT3). Применение сеноморфов не подразумевает удаление сенесцентных клеток, а значит, для поддержания их эффективности необходимо постоянное использование. На первый взгляд, сеноморфы могут показаться более безопасной терапией, однако их постоянное применение может нарушать физиологическую функцию сенесцентных клеток, например, в процессах пролиферации и репарации [20].

### НАИБОЛЕЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТЫ- СЕНОЛИТИКИ

В настоящее время сообщается о семи основных группах сенолитических препаратов, которые представлены в таблице 1 [18, 21, 22].

В данной статье мы сосредоточим внимание на тех сенолитических препаратах, которые использовались в клинических испытаниях или снижали SASP в клетках человека в экспериментальных моделях, что обуславливает перспективность их внедрения в клиническую практику.

Одними из первых препаратов, для которых была доказана сенолитическая активность, стала комбинация препаратов дазатиниба и кверцетина (D + Q). Комбинированное воздействие в животных моделях и моделях *in vitro* ингибитором тирозинкиназы дазатинибом и природным флавоноидом кверцетином приводило к уничтожению сенесцентных клеток путем запуска механизма апоптоза [23]. Применение данной комбинации одобрено FDA с 2006 года, первыми клиническими исследованиями было использование в терапии пациентов с идиопатическим легочным фиброзом [24]. По результатам эффект терапии D + Q заключался в улучшении показателей физической активности (скорости и дистанции ходьбы). Тем не менее при длительном применении возможны негативные эффекты, проявляющиеся в нарушении гемопоеза, ухудшении течения сердечно-сосудистых заболеваний. Способом устранения эффектов постоянной сенолитической терапии может стать курсовое

применение, поскольку для накопления сенесцентных клеток требуется около 2–6 недель. В настоящий момент терапия дазатинибом и кверцетином была использована в терапии таких возраст-ассоциированных заболеваний, как сахарный диабет, болезнь Альцгеймера, хроническая почечная недостаточность, дегенеративно-дистрофические заболевания [25, 26]. Однако не все исследования продемонстрировали клиническую эффективность комбинации препаратов, например, комбинация в максимальной дозе не позволяла удалять сенесцентные клетки на мышинных моделях при гепатоцеллюлярной карциноме [27]. Кроме того, спектр побочных эффектов (развитие инфекционных заболеваний и нарушения со стороны системы кроветворения) не позволяют на данный момент считать D + Q оптимальным вариантом.

### ABT-263 (навитоклакс)

Сенолитик ABT-263, или навитоклакс (рисунок 1), проявляет свои эффекты за счет ингибирования белков семейства BCL: Bcl-xl, Bcl-2, and Bcl-w [28]. Навитоклакс специфично воздействует только на сенесцентные клетки.

В исследовании Yi Zhu сообщалось, что сенолитический эффект ABT-263 был продемонстрирован на эпителиальных клетках пупочной вены человека и фибробластах легких человека, в которых процесс сенесценции был индуцирован облучением [29]. Навитоклакс добавляли к терапии руксолитинибом (ингибитор JAK/STAT) у пациентов с субоптимальным ответом или прогрессированием миелофиброза при монотерапии руксолитинибом, данная комбинация оказалась эффективна [30]. Однако в настоящее время навитоклакс имеет ограниченные возможности в клинической медицине в связи с побочными эффектами в виде тромбоцитопении и нейтропении [31, 32]. Необходим тщательный контроль эффективности и безопасности препарата и определение областей клинической медицины, в которых его применение будет оправдано. Побочные эффекты навитоклакса обусловлены гибелью нейтрофилов, тромбоцитов, которая вызывает опасные для жизни нарушения (тромбоцито- и нейтропению).

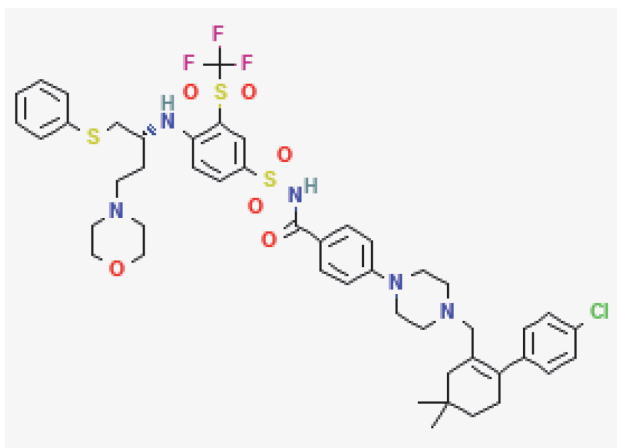


Рисунок 1. Химическая структура навитоклакса [33]

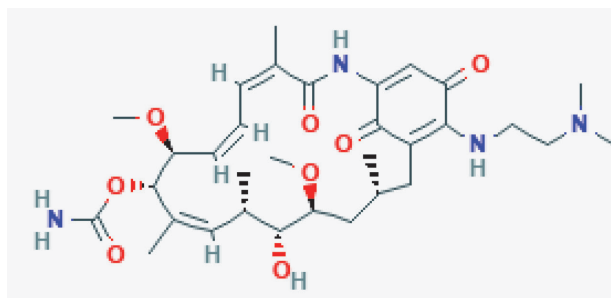


Рисунок 2. Химическая структура 17-DMAG [37]

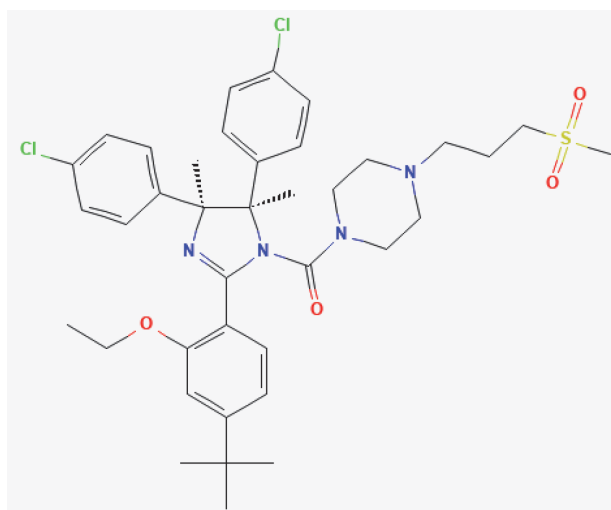


Рисунок 3. Химическая структура RG-7112 [41]

### 17-DMAG (альвеспимицин)

Белки теплового шока 90 (HSP90) управляют стабилизацией и деградацией белков, участвующих в процессах пролиферации. К группе ингибиторов белков теплового шока относится сенолитический препарат 17-DMAG (альвеспимицин, рисунок 2) [34]. Механизм действия ингибиторов HSP90 заключается в нарушении взаимодействия HSP90 с многофункциональной сигнальной молекулой АКТ, что приводит к дестабилизации активной фосфорилированной формы АКТ и в итоге вызывает апоптоз стареющих клеток [35].

Сенолитик 17-DMAG продемонстрировал влияние на несколько типов сенесцентных клеток. В частности, в работе Heike Fuhrmann-Stroissnigg альвеспимицин снижал количество сенесцентных фибробластов человека [36]. В исследование включили первичные миофибробласты и первичные фибробласты легких, в которых старение было вызвано обработкой этопозидом и ассоциированным с этим укорочением теломер. Исследование также продемонстрировало, что после применения ингибитора HSP90 другие маркеры клеточного старения, включая регулятор клеточного цикла p16INK4A и факторы SASP, такие как IL-6 и γH2AX, были значительно снижены. Тем не менее на данный момент препарат используется только в терапии онкологических заболеваний (хронического лимфолейкоза, различных типов лимфом), высокая токсичность и плохая переносимость ограничивают использование препарата в клинической практике.

### RG-7112 (RO5045337)

Сенолитик RG-7112 (RO5045337, рисунок 3) представляет собой низкомолекулярный ингибитор взаимодействия MDM2/p53, который используется для восстановления активности онкосупрессора p53. В 2020 году было опубликовано исследование, в котором сенолитик RG-7112 применялся на моделях межпозвоночного диска человека [38]. Было доказано, что препарат способен избирательно убивать стареющие клетки межпозвоночного диска и ингибировать факторы SASP, включая IFN- $\gamma$ , IL-6 и CCL24. Авторы работы подтвердили, что терапия сенолитиком RG-7112 специфически нацелена на стареющие фибробласты за счет увеличения активности каспазы-3, которая является эффекторной каспазой семейства цистеиновых протеаз (каспаз), запускает процессы апоптоза и увеличивает их активность [39]. Клинические испытания RG-7112 для лечения рака были ограничены высокой частотой гематологической токсичности [40].

Хотя препарат обладает доказанной сенолитической активностью, на данный момент выраженность побочных эффектов останавливает возможность дальнейшего изучения в клинических исследованиях.

### Физетин

Физетин (рисунок 4) — природный флавоноид, который содержится во многих фруктах (яблоках, хурме, винограде, клубнике), овощах (луке, огурцах), цветах и чае. Это природное полифенольное соединение способно оказывать влияние на несколько молекулярных мишеней и сигнальных путей, включая BCL-2, PI3K/AKT, p53, NF- $\kappa$ B и другие. Благодаря своей гидрофобности физетин может проникать через клеточные мембраны и накапливаться внутри клеток, оказывая антиоксидантное действие [42].

Физетин может избирательно вызывать апоптоз некоторых типов сенесцентных клеток. Например, Yi Zhu с соавт. (2017) продемонстрировали, что физетин снижает жизнеспособность и количество сенесцентных клеток пупочной вены человека (HUVEC), в которых процесс старения индуцирован облучением [43]. К примеру, он не вызывает апоптоз пролиферирующих HUVEC, а также не оказывает сенолитического эффекта в сенесцентных клетках фибробластов легких человека или несостаренных первичных преадипоцитах человека [44]. В настоящий момент запущено исследование эффективности использования физетина в терапии SARS-CoV-2 у пожилых пациентов [45].

### Пролекарства — специфичная терапия сенесцентных клеток с целью улучшения фармакокинетических свойств

Пролекарства являются модифицированными химическими производными, синтезированными из уже известных препаратов с целью таргетного воздействия и активации в определенных условиях. Активностью обладают метаболиты, в которые трансформируются пролекарства. Преимуществом данного воздействия является улучшение фармакокинетики

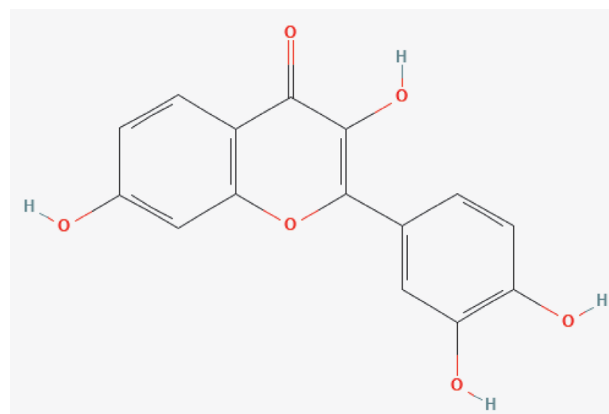


Рисунок 4. Химическая структура физетина [46]

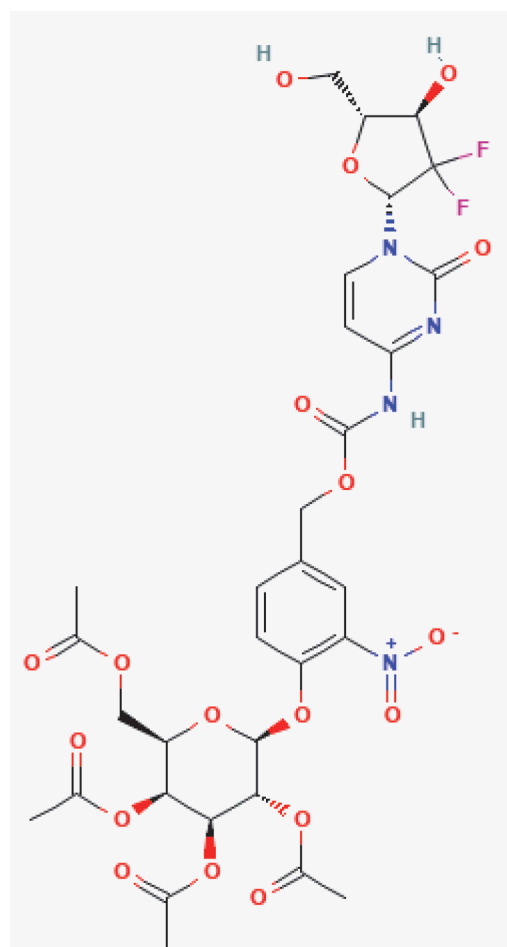


Рисунок 5. Химическая структура SSK1 [51]

и фармакодинамики, а также уменьшение выраженности системного негативного влияния и побочных эффектов. Основной стратегией синтеза пролекарств с сенолитической активностью стал выбор высокоспецифичного маркера старения и определение подходящего сильнодействующего препарата для эффективного уничтожения стареющих клеток. В качестве мишени пролекарства была выбрана ферментативная активность белка бета-галактозидазы ( $\beta$ -gal). Выбран химиотерапевтический препарат гемцитабин. Пролекарство SSK1 (senescence-specific killing compound, рисунок 5) под действием лизосомальной  $\beta$ -галактозидазы расщепляется до гемцитабина [47]. Гемцитабин активирует



белок p38, вызывая апоптоз в непролиферирующих сенесцентных клетках, может элиминировать стареющие клетки, вызывая повреждение митохондриальной ДНК. Однако формула пролекарства в виде SSK1 позволяет избирательно высвобождаться и уничтожать именно сенесцентные клетки в различных моделях [48]. В 2020 году в исследовании Cai была продемонстрирована способность SSK1 к таргетному уничтожению стареющих клеток как в мышинных моделях, так и в моделях клеточных культур человека (фибробластах и эндотелиальных клетках пупочной вены) [49]. Результаты исследования продемонстрировали, что SSK1 обладает более высокой специфичностью и способностью устранять стареющие клетки, по сравнению с навитоклаксом, менее токсично, чем комбинация дазатиниба с кварцетином, и оказывает более сильный сенолитический эффект по сравнению с флавоноидом физетином. Эти результаты исследований подчеркивают преимущество пролекарственной стратегии перед классическими сенолитиками. Специфичность действия SSK1 относительно других сенолитических препаратов подтверждена в экспериментальных моделях, но результатов клинических испытаний на данный момент нет [50].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клетки, подвергающиеся старению, демонстрируют значительные изменения в своем секретоми и проявляют гиперсекреторный фенотип, называемый секреторным фенотипом, ассоциированным со старением (SASP), который играет ключевую роль в развитии возраст-ассоциированных заболеваний.

На различных клеточных культурах человека и животных моделях было продемонстрировано, что сенолитические препараты эффективны в уничтожении сенесцентных клеток и подавлении SASP, однако остается открытым вопрос, является ли применение сенолитиков лучшим вариантом управления сенесценцией. В доказательство этому можно привести тот факт, что сенесцентные клетки, помимо своего вклада в развитие возраст-ассоциированных заболеваний, играют не последнюю роль в регенерации тканей, регуляции процессов онкогенеза. Следовательно, важно не просто добиться элиминации стареющих клеток, но и соблюдать баланс, сохраняя жизненно необходимое количество сенесцентных клеток в организме.

Выявленные на сегодняшний день сенотерапевтические средства, вероятно, являются недостаточно эффективными и безопасными. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение существующих препаратов и идентификация новых сенотерапевтических средств, в том числе создание пролекарств на основе уже известных сенолитиков. Ряд исследований позволяет предполагать, что сеноморфы, которые ослабляют процессы SASP, не приводя к гибели сенесцентных клеток, могут стать более перспективными препаратами в сравнении с сенолитиками, но их эффективность в клинических исследованиях еще требует подтверждения. Другим потенциальным способом эффективного управления процессом сенесценции может стать

курсовое применение сенолитиков и их комбинация с сеноморфными препаратами.

**Источник финансирования.** Финансирование осуществлялось по программе «Приоритет-2030».

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dobrokhele VG. When Society Ages. *Her Russ Acad Sci.* 2021;91(5):587-592. DOI:10.1134/S1019331621050026
2. Moskalev A, Chernyagina E, Kudryavtseva A, Shaposhnikov M. Geroprotectors: A Unified Concept and Screening Approaches. *Aging Dis.* 2017 May 2;8(3):354-363. DOI: 10.14336/AD.2016.1022. PMID: 28580190; PMCID: PMC5440114.
3. Lagoutzi SM, Chondrogianni N. Senolytics and senomorphics: Natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases. *Free Radic Biol Med.* 2021 Aug 1;171:169-190. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.003. Epub 2021 May 12. PMID: 33989756.
4. Tchkonja T, Palmer AK, Kirkland JL. New Horizons: Novel Approaches to Enhance Healthspan Through Targeting Cellular Senescence and Related Aging Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Mar 8;106(3):e1481-e1487. DOI: 10.1210/clinem/dgaa728
5. Kirkland, James & Tchkonja, Tamara & Zhu, Yi & Niedernhofer, Laura & Robbins, Paul. (2017). The Clinical Potential of Senolytic Drugs. *Journal of the American Geriatrics Society.* 65. 10.1111/jgs.14969
6. Roger L, Tomas F, Gire V. Mechanisms and Regulation of Cellular Senescence. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):13173. Published 2021 Dec 6. DOI:10.3390/ijms222313173
7. Prieto LI, Baker DJ. Cellular Senescence and the Immune System in Cancer. *Gerontology.* 2019;65(5):505-512. DOI:10.1159/000500683
8. Chandra A, Rajawat J. Skeletal Aging and Osteoporosis: Mechanisms and Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3553. Published 2021 Mar 29. DOI:10.3390/ijms22073553
9. Almeida MI, Silva AM, Vasconcelos DM, et al. miR-195 in human primary mesenchymal stromal/stem cells regulates proliferation, osteogenesis and paracrine effect on angiogenesis. *Oncotarget.* 2016;7(1):7-22. DOI:10.18632/oncotarget.6589
10. Kudlova N, De Sanctis JB, Hajdich M. Cellular Senescence: Molecular Targets, Biomarkers, and Senolytic Drugs. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4168. Published 2022 Apr 10. DOI:10.3390/ijms23084168
11. Khosla S, Farr JN, Tchkonja T, Kirkland JL. The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(5):263-275. DOI:10.1038/s41574-020-0335-y
12. Amaya-Montoya M, Pérez-Londoño A, Guatibonza-García V, Vargas-Villanueva A, Mendivil CO. Cellular Senescence as a Therapeutic Target for Age-Related Diseases: A Review. *Adv Ther.* 2020;37(4):1407-1424. DOI:10.1007/s12325-020-01287-0
13. Meijnikman A.S., van Olden C.C., Aydin O., Herrema H., Kaminska D., Lappa D., et al. Hyperinsulinemia is highly associated with markers of hepatocytic senescence in two independent cohorts. *Diabetes.* 2022;71(9):1929-1936.
14. Wang L., Wang B., Gasek N.S., Zhou Y., Cohn R.L., Martin D.E., et al. Targeting p21(Cip1) highly expressing cells in adipose tissue alleviates insulin resistance in obesity. *Cell Metabolism.* 2022;34(1):186.
15. Palmer AK, Tchkonja T, Kirkland JL. Targeting cellular senescence in metabolic disease. *Mol Metab.* 2022;66:101601. DOI:10.1016/j.molmet.2022.101601

16. Elsallabi O, Patruno A, Pesce M, Cataldi A, Carradori S, Gallorini M. Fisetin as a Senotherapeutic Agent: Biopharmaceutical Properties and Crosstalk between Cell Senescence and Neuroprotection. *Molecules*. 2022;27(3):738. Published 2022 Jan 23. DOI:10.3390/molecules27030738
17. Englund DA, Zhang X, Aversa Z, LeBrasseur NK. Skeletal muscle aging, cellular senescence, and senotherapeutics: Current knowledge and future directions. *Mech Ageing Dev*. 2021;200:111595. DOI:10.1016/j.mad.2021.111595
18. Partridge, L., Fuentealba, M. & Kennedy, B.K. The quest to slow ageing through drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 19, 513–532 (2020). DOI:10.1038/s41573-020-0067-7
19. Zhavoronkov A. Geroprotective and senoremediative strategies to reduce the comorbidity, infection rates, severity, and lethality in gerophilic and gerolavic infections. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(8):6492–6510. DOI:10.18632/aging.102988
20. Zhang L, Pitcher LE, Prahalad V, Niedernhofer LJ, Robbins PD. Targeting cellular senescence with senotherapeutics: senolytics and senomorphics [published online ahead of print, 2022 Jan 11]. *FEBS J*. 2022;10.1111/febs.16350. DOI:10.1111/febs.16350
21. Niedernhofer, L., Robbins, P. Senotherapeutics for healthy ageing. *Nat Rev Drug Discov* 17, 377 (2018). DOI:10.1038/nrd.2018.44
22. Carreno G, Guiho R, Martinez-Barbera JP. Cell senescence in neuropathology: A focus on neurodegeneration and tumours. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2021;47(3):359–378. DOI:10.1111/nan.12689
23. Zhu Y, Tchkonja T, Pirtskhalava T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*. 2015;14(4):644–658. DOI:10.1111/ace.12344
24. Justice J. N. et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: results from a first-in-human, open-label, pilot study // *EBioMedicine*. — 2019. — T. 40. — С. 554–563.
25. Shao Z, Wang B, Shi Y, et al. Senolytic agent Quercetin ameliorates intervertebral disc degeneration via the Nrf2/NF- $\kappa$ B axis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29(3):413–422. DOI:10.1016/j.joca.2020.11.006
26. Song S, Tchkonja T, Jiang J, Kirkland JL, Sun Y. Targeting Senescent Cells for a Healthier Aging: Challenges and Opportunities. *Adv Sci (Weinh)*. 2020 Oct 19;7(23):2002611. DOI: 10.1002/advs.202002611. PMID: 33304768; PMCID: PMC7709980.
27. Kovacicova K, Skolnaja M, Heinmaa M, et al. Senolytic Cocktail Dasatinib+Quercetin (D+Q) Does Not Enhance the Efficacy of Senescence-Inducing Chemotherapy in Liver Cancer. *Front Oncol*. 2018;8:459. Published 2018 Oct 30. DOI:10.3389/fonc.2018.00459
28. Chang J, Wang Y, Shao L, et al. Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice. *Nat Med*. 2016;22(1):78–83. DOI:10.1038/nm.4010
29. Zhu Y, Tchkonja T, Fuhrmann-Stroissnigg H, et al. Identification of a novel senolytic agent, navitoclax, targeting the Bcl-2 family of anti-apoptotic factors. *Aging Cell*. 2016;15(3):428–435. DOI:10.1111/ace.12445
30. Harrison CN, Garcia JS, Somervaille TCP, Foran JM, Verstovsek S, Jamieson C, Mesa R, Ritchie EK, Tantravahi SK, Vachhani P, O'Connell CL, Komrokji RS, Harb J, Hutt JE, Holes L, Masud AA, Nuthalapati S, Potluri J, Pemmaraju N. Addition of Navitoclax to Ongoing Ruxolitinib Therapy for Patients With Myelofibrosis With Progression or Suboptimal Response: Phase II Safety and Efficacy. *J Clin Oncol*. 2022 May 20;40(15):1671–1680. DOI: 10.1200/JCO.21.02188. PMID: 35180010; PMCID: PMC9113204.
31. Tse C., Shoemaker A.R., Adickes J., Anderson M.G., Chen J., Jin S. ABT-263: a potent and orally bioavailable Bcl-2 family inhibitor. *Cancer Res*. 2008;68(9):3421–3428.
32. Schoenwaelder SM, Jarman KE, Gardiner EE, et al. Bcl-xL-inhibitory BH3 mimetics can induce a transient thrombocytopathy that undermines the hemostatic function of platelets. *Blood*. 2011;118(6):1663–1674. DOI:10.1182/blood-2011-04-347849
33. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 24978538, Navitoclax. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Navitoclax>. Accessed May 23, 2023.
34. Qi J., Liu Y., Yang P., et al. Heat shock protein 90 inhibition by 17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin protects blood-brain barrier integrity in cerebral ischemic stroke. *American Journal of Translational Research*. 2015;7(10):1826–1837
35. Vannas C, Andersson L, Dolatabadi S, et al. Different HSP90 Inhibitors Exert Divergent Effect on Myxoid Liposarcoma In Vitro and In Vivo. *Biomedicines*. 2022;10(3):624. Published 2022 Mar 7. DOI:10.3390/biomedicines10030624
36. Fuhrmann-Stroissnigg, H., Ling, Y.Y., Zhao, J. et al. Identification of HSP90 inhibitors as a novel class of senolytics. *Nat Commun* 8, 422 (2017). DOI:10.1038/s41467-017-00314-z
37. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 53316138, 17-Dmag. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/17-Dmag>. Accessed May 23, 2023.
38. Cherif H, Bisson DG, Mannarino M, Rabau O, Ouellet JA, Haglund L. Senotherapeutic drugs for human intervertebral disc degeneration and low back pain. *Elife*. 2020;9:e54693. Published 2020 Aug 21. DOI:10.7554/eLife.54693
39. Дятлова А. С., Дудков А., Линькова Н. С. и др. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения. // *Успехи Современной Биологии* 2018, №2, С. 126–137 [Dyatlova AS, Dudkov A, Lin'kova NS et al. Molekulyarnye markery kaspaza-zavisimogo mitokhondrial'nogo apoptoza: rol' v razvitii patologii i v protsessakh kletochного stareniya. *Uspekhi Sovremennoy Biologii* 2018;(2): 126–137 in RUSS] DOI:10.7868/s0042132418020023
40. Ray-Coquard I, Blay JY, Italiano A, et al. Effect of the MDM2 antagonist RG7112 on the P53 pathway in patients with MDM2-amplified, well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma: an exploratory proof-of-mechanism study. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1133–1140. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70474-6
41. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 57406853. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/rg7112>. Accessed May 23, 2023.
42. Ishige K, Schubert D, Sagara Y. Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by three distinct mechanisms. *Free Radic Biol Med*. 2001;30(4):433–446. DOI:10.1016/s0891-5849(00)00498-6
43. Zhu Y, Doornebal EJ, Pirtskhalava T, et al. New agents that target senescent cells: the flavone, fisetin, and the BCL-XL inhibitors, A1331852 and A1155463. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(3):955–963. DOI:10.18632/aging.101202
44. Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, et al. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Dev Cell*. 2014;31(6):722–733. DOI:10.1016/j.devcel.2014.11.012
45. COVID-FISETIN: Pilot in SARS-CoV-2 of Fisetin to Alleviate Dysfunction and Inflammation. [Электронный ресурс]. [дата обращения 09.04.2023]. URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04476953>
46. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5281614, Fisetin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fisetin>. Accessed May 23, 2023.
47. Valieva Y, Ivanova E, Fayzullin A, Kurkov A, Igrunkova A. Senescence-Associated  $\beta$ -Galactosidase Detection in Pathology. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(10):2309. Published 2022 Sep 25. DOI:10.3390/diagnostics12102309
48. Shivarathri R, Jenull S, Stoiber A, et al. The Two-Component Response Regulator Ssk1 and the Mitogen-Activated Protein Kinase Hog1 Control Antifungal Drug Resistance and Cell Wall Architecture of *Candida auris*. *mSphere*. 2020;5(5):e00973–20. Published 2020 Oct 14. DOI:10.1128/mSphere.00973-20
49. Cai, Y., Zhou, H., Zhu, Y. et al. Elimination of senescent cells by  $\beta$ -galactosidase-targeted prodrug attenuates inflammation and restores physical function in aged mice. *Cell Res* 30, 574–589 (2020). DOI:10.1038/s41422-020-0314-9
50. Jiang KX, Liu QQ, Bai N, Zhu MC, Zhang KQ, Yang JK. AoSsk1, a Response Regulator Required for Mycelial Growth and Development, Stress Responses, Trap Formation, and the Secondary Metabolism in *Arthrotrichia oligospora*. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(3):260. Published 2022 Mar 3. DOI:10.3390/jof8030260
51. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 162642741. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/162642741>. Accessed May 24, 2023.

# РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ КИНУРЕНИНОВОГО ПУТИ В РАЗВИТИИ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-15-24

УДК: 616-03

**Пыхтина В.С.**

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Институт изучения старения, Москва, Россия.

## Резюме

Главным гериатрическим синдромом является синдром старческой астении, который тесно связан с возраст-ассоциированными заболеваниями и старением в целом. Хроническое низкоуровневое воспаление, которое рассматривается как основной патогенетический механизм старения, может способствовать усилению деградации незаменимой аминокислоты триптофана через кинурениновый путь. Активные метаболиты данного пути при накоплении реализуют свои иммуномодулирующие, провоспалительные и цитотоксичные свойства, тем самым поддерживая и усиливая процессы старения. За последнее десятилетие накоплены данные о роли несбалансированного кинуренинового пути в патогенезе старческой астении и возраст-ассоциированных заболеваний. В этом обзоре обобщены клинические и экспериментальные данные, говорящие о важности анализа кинуренинового пути как ценного инструмента для стратификации риска развития старческой астении и возраст-ассоциированных заболеваний и их прогноза.

**Ключевые слова:** синдром старческой астении; хрупкость; кинурениновый путь; кинуренин; соотношение кинуренин/триптофан; возраст-ассоциированные заболевания.

**Для цитирования:** Пыхтина В.С. Роль метаболитов кинуренинового пути в развитии синдрома старческой астении у пожилых людей. *Проблемы геронауки*. 2023; 1: 15–24. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-15-24

## THE ROLE OF KYNURENINE PATHWAY METABOLITES IN THE DEVELOPMENT OF FRAILITY IN OLDER ADULTS

**Pykhtina V.S.**

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, The Institute for Aging Research, Moscow, Russia

## Abstract

Frailty is the main geriatric syndrome, which is closely associated with age-related diseases and aging in general. Being considered the main pathogenetic mechanism of aging, low-grade chronic inflammation potentially contributes to



increased degradation of the essential amino acid tryptophan through the kynurenine pathway. Active metabolites of the kynurenine pathway, when accumulated, realize their immunomodulatory, pro-inflammatory and cytotoxic properties, thereby supporting and enhancing the aging process. Over the past decade, data have been collected on the role of an unbalanced kynurenine pathway in the pathogenesis of frailty and age-related diseases. This review summarizes clinical and experimental data on the importance of kynurenine pathway analysis as a valuable tool for risk stratification and prognosis of frailty and age-related diseases.

**Keywords:** frailty; kynurenine pathway; kynurenine; kynurenine/tryptophan ratio; age-related diseases.

**For citation:** Pykhtina V.S. The role of kynurenine pathway metabolites in the development of frailty in older adults. *Problems of Geroscience*. 2023; 1: 15–24. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-15-24

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

3-ГАК — 3-гидроксиантраниловая кислота  
3-ГК — 3-гидроксикинуренин  
IL-1 — интерлейкин  
IL-6 — интерлейкин  
ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа  
ИДО — индоламин-2,3-диоксигеназа  
КИН — кинуренин  
КИНК — кинуреновая кислота  
КМО — кинуренин-3-монооксигеназа  
ТДО — триптофан-2,3-диоксигеназа  
ТРП — триптофан  
ХИН — хинолиновая кислота  
ЦНС — центральная нервная система  
ХБП — хроническая болезнь почек  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
НАД<sup>+</sup> — никотинамидадениндинуклеотид  
НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат  
ПК — пиколиновая кислота  
NMDA — N-метил-D-аспартата

## ВВЕДЕНИЕ

В связи с глобальным старением населения число людей старше 85 лет как в развивающихся, так и в развитых странах в настоящее время составляет 1,6 % населения [1]. Ожидаемая продолжительность жизни растет, при этом возникает тревога из-за роста числа «хрупких» людей, нуждающихся в посторонней помощи и уходе. Распространенность основного гериатрического синдрома — старческой астении (СА) — среди людей 65 лет и старше составляет 17%, или примерно 120 млн человек во всем мире [2]. Людям со СА, учитывая их уязвимость к различным стрессорам — как внутренним, так и внешним — из-за снижения физиологических резервов и функций органов и систем, требуется больше внимания и социальных ресурсов, нежели их сверстникам [3]. Развитие

СА ассоциировано с возрастом и представляет собой сложный биологический процесс, демонстрирующий широкую индивидуальную вариабельность [4]. В настоящее время в качестве патогенетических причин развития СА рассматриваются такие механизмы, как хроническое воспаление, окислительный стресс, иммуностарение, клеточное старение, митохондриальная дисфункция. Однако метаболические изменения, сопровождающие данное состояние, мало изучены.

Развитие метабомики как инструмента оценки профилей активных метаболитов как в крови, так и в моче позволяет нам оценивать метаболизм аминокислот, цикла трикарбоновых кислот, липидов, антиоксидантных систем и т.д. [5,6]. Так, за последнее десятилетие изучение метаболизма незаменимой кислоты триптофана (ТРП), а в частности ее главного метаболического пути — кинуренинового (КП), показывает тесную связь с возраст-ассоциированными заболеваниями.

Данный обзор посвящен роли КП как метаболического пути, отражающего бремя хронического воспаления, активация которого имеет связь с СА, а также с развитием и риском прогрессирования возраст-ассоциированных заболеваний.

## МЕТАБОЛИЗМ ТРИПТОФАНА

ТРП является ароматической незаменимой аминокислотой, которая играет важную роль в метаболических процессах человеческого организма. Небольшая часть ТРП, поступающего с пищей, идет на синтез белка, около 1% используется на образование серотонина, а в последствии мелатонина.

Основным альтернативным путем метаболизма ТРП является КП. Этот путь наиболее активен в головном мозге, печени, почках, поджелудочной железе и иммунной системе. Физиологическая роль КП — это обеспечение клеток никотиновой кислотой и ее производными, важными коферментами

никотинамидадениндинуклеотидом (НАД<sup>+</sup>) и никотинамидадениндинуклеотидфосфатом (НАДФ), необходимыми для работы митохондрий, производства энергии, поддержания гомеостаза кальция, баланса антиоксидантов и прооксидантов [7,8,9]. Эти молекулы образуются из хинолиновой кислоты (ХИН), промежуточного метаболита основной ветви КП. Однако в этом катаболическом процессе есть несколько побочных ответвлений, начиная с центрального соединения — кинуренина (КИН), которые ведут к образованию кинуреновой (КИНК), ксантуреновой и пиколиновой кислот (ПК).

Преобразование ТРП в N-формилкинуренин происходит за счет действия ферментов ТРП-2,3-диоксигеназы (ТДО) или индоламино-2,3-диоксигеназы (ИДО). ИДО экспрессируется в различных типах клеток, включая фибробласты, макрофаги, микроглию, моноциты, дендритные клетки, а также нейроны и астроциты, однако в норме его активность незначительная. А ТДО экспрессируется в основном в печени под действием гормонов и самого ТРП, и именно в печени происходит активная выработка НАД<sup>+</sup> и НАДФ.

Активация ИДО происходит за счет действия провоспалительных веществ, таких как интерферон-α (ИФН-α), ИФН-β, ИФН-γ, липополисахариды и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), трансформирующий фактор роста-β, интерлейкин-α 1 и 2 (ИЛ1 и 2), а ингибирование фермента происходит при повышении уровня ТРП, по принципу обратной связи [10]. Активность ИДО оказывает несколько противоречивых эффектов на иммунный ответ. Гиперэкспрессия ИДО связана с развитием рака у человека, ИФН-α-индуцированной депрессией и развитием синдрома раздраженного кишечника [11].

Далее N-формилкинуренин метаболизируется до L-КИН. Образование этого соединения является точкой разветвления пути с образованием разных метаболитов. В результате гидроксирования ферментом кинуренин-3-монооксигеназой, которая находится на внешней митохондриальной мембране, образуется 3-гидроксикинуренин (3-ГК), а кинурениназа преобразует L-КИН в антраниловую кислоту (АК). Ферменты кинуренинаминотрансферазы (I, II, III) (КАТ) дезаминируют КИН до КИНК. Последняя метаболическая ветвь незначительна в нормальных условиях, но усиливается при нагрузке ТРП или КИН. По основному катаболическому пути образуется 3-гидроксиантраниловая кислота (3-ГАК), затем 2-амино-3-карбоксимуконный полуальдегид. Последний подвергается неферментативному образованию ХИН или декарбоксилируется до пиколиновой кислоты (ПК). ХИН далее метаболизируется до ниацина, а затем до конечного продукта — НАД<sup>+</sup>. НАД<sup>+</sup> — кофермент, который участвует во многих клеточных процессах и может обратимо превращаться в НАДН путем присоединения двух электронов и одного протона к никотинамидному кольцу [12].

Есть данные о том, что накопление 3-ГК происходит при дефиците пиридоксина (витамина В6), который необходим для функционирования ферментов кинурениназы и КАТ. В таком случае 3-ГК метаболизируется не по основному пути с образованием ниацина, а превращается в ксантуреновую кислоту, которая при высоких концентрациях выделяется с мочой [13, 14].

Особое значение в метаболизме ТРП играет кишечная микробиота. Некоторые кишечные бактерии кодируют ферменты, схожие с ферментами КП. Эти ферменты способствуют продукции КИН и других метаболитов, например 3-ГАК [15]. Кроме того, при системном воспалении в кишечнике усиливается экспрессия ИДО. Интересно, что активация ИДО в кишечнике приводит к повышению концентрации КИН, который обладает антимикробным действием [16] и таким образом воздействует на микробиотическую популяцию в кишечнике. Синтезированные производные КП могут проникать в системный кровоток и создавать дополнительную нагрузку метаболитами КП. Однако неизвестно, каков процент системно циркулирующих в крови метаболитов КП составляют метаболиты КП кишечного происхождения.

Метаболиты КП играют важную роль в организме: обладают антиоксидантным эффектом, участвуют в регуляции иммунных реакций, являются токсинами, выполняют противовоспалительную функцию и играют роль сигнальных молекул в молекулярном взаимодействии макроорганизма и микробиома и т.д. [16].

Каждый из метаболитов КП обладает различными свойствами, оказывающими как положительное, так и отрицательное влияние на организм при различных условиях.

ХИН, с одной стороны, в низкой концентрации может оказывать нейропротекторный эффект, с учетом его способности синтезировать НАД<sup>+</sup>, с другой — при накоплении может оказывать нейротоксическое действие, активируя рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) в нейронах [17]. ХИН может накапливаться в активированных иммунных клетках и выступать в качестве резервуара для локальной продукции НАД<sup>+</sup>, обеспечивая субстрат для активности PARP, необходимой для борьбы с повреждением ДНК в результате повышенного окислительного повреждения во время иммунной активности [18]. Иммунные клетки могут выделять ХИН и использовать ее прооксидантные свойства для атаки вторгшихся патогенов [19].

КИНК является нейропротекторной молекулой, которая может действовать как антагонист ХИН как на глицин, так и на глутамат-модулирующие участки рецептора NMDA при низких и высоких концентрациях соответственно [20].

Высокий уровень КИНК в головном мозге оказывает противосудорожное, седативное и защитное действие при ишемии головного мозга [21].

3-ГК и 3-ГАК — нейротоксичные соединения, которые могут индуцировать образование АФК, усиливая окислительный стресс [22].

ПК — эндогенное нейропротекторное соединение, признанное хелатором железа и цинка. Кроме того, ПК является регулятором воспалительных реакций, связанных с IFN- $\gamma$  [23].

### **СВЯЗЬ КИНУРЕНИНОВОГО ПУТИ С ХРОНИЧЕСКИМ ВОСПАЛЕНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С СА**

Хроническое воспаление, сопровождающееся постоянными повышенными уровнями воспалительных цитокинов в сыворотке, играет роль в развитии множества неблагоприятных состояний, связанных со старением, включая инвалидность, физическую слабость, легкие когнитивные нарушения и раннюю смертность [24–26]. Кроме того, уровни воспалительных цитокинов независимо коррелируют со снижением мышечной массы и нервно-мышечной функции, включая силу хвата и показатели подвижности [27]. Показана прямая ассоциация между СА и маркерами воспаления, такими как ИЛ-6, СРБ, фибриноген и фактор свертывания VIII, независимо от наличия хронических заболеваний [28]. В крупном метаанализе было продемонстрировано, что участники с СА или преастицией имели более высокие уровни воспалительных маркеров (СРБ и ИЛ-6), чем участники без СА [29]. Также демонстрируют свою связь с СА такие воспалительные маркеры, как СРБ, ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  [30, 31]. Известно, что воспалительные цитокины стимулируют фермент ИДО, который расщепляет ТРП по КП. Показано, что уровни КИН значительно коррелируют с уровнями ИЛ-6 у пожилых людей. В исследовании Westbrook и соавторы показали, что повышение КИН ассоциировано с возрастом, СА, более слабой силой хвата и более низкой скоростью ходьбы, а также с маркерами воспаления: ФНО- $\alpha$ R и ИЛ-6 [32]. В исследовании Nordaland Health Study ученые показывают тесную связь маркеров воспаления с уровнями ХИН, КИН/ТРП, 3-ГК/ксантуреновой кислотой, которые в свою очередь были связаны с возрастом [33]. В экспериментальной работе на мышах, неспособных синтезировать противовоспалительный ИЛ-10, было показано развитие всех проявлений СА, которые были связаны как с увеличением титров воспалительных маркеров, так и накоплением метаболитов КП [34].

С одной стороны, активация КП играет положительную роль, так как она обеспечивает контроль над процессами воспаления и необходима для покрытия повышенной потребности в НАД $^{+}$  при воспалении. С другой стороны, хроническое воспаление истощает как субстраты, так и их кофакторы, приводя к накоплению промежуточных метаболитов.

Вышесказанное указывает на неоднозначность во взаимоотношениях активации КП и воспаления, однако нельзя отрицать, что два процесса дополняют друг друга, поддерживая порочный круг, и приводят к повреждению клеток и истощению, в том числе энергетического ресурса.

### **СВЯЗЬ МЕТАБОЛИТОВ КИНУРЕНИНОВОГО ПУТИ С СИНДРОМОМ СА**

В настоящее время имеются немногочисленные данные, показывающие связь СА с метаболитами КП.

В 2017–2018 годах были опубликованы результаты исследований на людях, которые в числе первых показали связь повышенного уровня соотношения кинуренин/триптофан (КИН/ТРП) со СА у пожилых европейцев [35, 36]. Однако в этих исследованиях СА определялась только с помощью фенотипической модели, предложенной Fried и соавторами [37], без подсчета индекса СА, предложенного Rockwood и его коллегами [38]. Индекс СА, как известно, является лучшим предиктором смертности [39, 40]. В дальнейшем Jang и соавторы, используя обе модели для определения СА, показали, что уровни КИН в сыворотке и соотношение КИН/ТРП положительно связаны с индексом СА и отрицательно связаны с силой хвата и скоростью ходьбы. Кроме того, авторы подчеркивали то, что уровень КИН сам по себе в большей степени, чем уровень ТРП или соотношение КИН/ТРП является важным предиктором СА и общей функциональной способности [41].

В исследовании Westbrook и соавторы показали, что у пожилых людей при оценке метаболического статуса отмечалось снижение ТРП и 5-гидрокситриптофана, а также увеличение КИН, отношения КИН/ТРП, 3-ГК, КИНК и ХИН в сыворотке по сравнению с более молодыми участниками. Авторами было установлено, что у пожилых людей со СА наблюдалось дальнейшее истощение ТРП с увеличением отношения КИН/ТРП и 3-НК по сравнению с пожилыми без СА. Кроме того, накопление КИН в крови было тесно ассоциировано с увеличением воспалительных цитокинов, снижением силы хвата и скорости ходьбы [42].

Важным аспектом в развитии СА является снижение мышечной массы и ухудшение нервно-мышечной функции. В исследовании на мышцах было показано, что диета с высоким содержанием КИН приводит к потере мышечной массы, в то время как дополнительная дотация ТРП приводила к росту мышечной массы [43]. Кроме того, ухудшение нервно-мышечной функции связывают с нейротоксическим влиянием метаболитов КП, таких как 3-ГК, ХИН, обнаруживающихся в повышенном титре у людей со СА, как на периферические двигательные нейроны *in vitro*, так и на нейроны ЦНС. Результаты этих работ совпадают с растущим объемом данных о возможном цитотоксическом влиянии метаболитов КП на различные ткани, включая эндотелий [44, 45], почечную ткань [46, 47], сетчатку [48].

При развитии СА наблюдается снижение физической активности людей, что напрямую может влиять на усиленное накопление метаболитов КП. Низкая физическая активность приводит к повышению уровня 3-НАА, соотношения ХИН/КИН и ХИН, которые положительно связаны с воспалением, в частности с уровнем интерлейкина-6 (ИЛ-6) [49]. В то же время



умеренная физическая активность увеличивает экспрессию гена КАТ в скелетных мышцах и способствует снижению уровня КИН, увеличивая производство КИНК, которая обладает антиоксидантным и противовоспалительным эффектами.

Помимо ухудшения мышечной функции, ухудшается и состояние костной ткани, приводящее к остеопорозу как одному из составляющих понятия СА. Исследования на людях показали, что высокие уровни 3-ГК, КИНК и антраниловой кислоты оказывают негативное воздействие на костную ткань, снижая минеральную плотность кости (МПК) и увеличивая риск переломов [50].

Объяснением данных взаимосвязей может служить тот факт, что 3-ГК имеет прооксидантную природу, которая может вызывать АФК, приводящие к апоптозу клеток. Роль антраниловой кислоты в настоящее время неясна, однако повышенные ее уровни обнаруживаются в ряде исследований на когорте пациентов с остеопорозом [51–53]. Напротив, высокие уровни 3-ГАК, ПК, ХИН и НАД<sup>+</sup> в сыворотке увеличивают МПК и связаны с меньшим риском переломов [50]. Было описано, что 3-АК может оказывать как прооксидантное, так и антиоксидантное действие в зависимости от контекста. Доказательства роли ПК указывают на ее остеогенный эффект. ХИН, известный метаболит, взаимодействующий с рецепторами NMDA, также был связан с остеогенными свойствами, но механизм данного эффекта до сих пор неизвестен. Наконец, НАД<sup>+</sup>, конечный продукт окисления метаболизма ТРП, как предполагают ученые, может увеличить плотность кости. Однако необходимы дальнейшие исследования [51, 54, 55]. В некоторых исследованиях измеряли уровни кинуренинов в сыворотке у когорты пожилых пациентов с остеопорозом, при этом выявлены низкий уровень 3-ГАК и высокий уровень антраниловой кислоты с последующим восстановлением их уровней после лечения остеопороза. Данные результаты представляют особый интерес с клинической точки зрения. [56, 57].

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что связанная с возрастом и воспалением усиленная деградация ТРП за счет активации КП играет критическую роль в развитии СА и снижении физического функционирования пожилого человека.

## **СВЯЗЬ МАРКЕРОВ КИНУРЕНИНОВОГО ПУТИ С ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Известно, что развитие СА тесно связано с коморбидностью, в частности с нейродегенеративными, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), хроническим заболеванием почек (ХБП), сахарным диабетом 2 типа (СД2) и другими. Перечисленные возраст-ассоциированные заболевания имеют в основе схожие патогенетические механизмы. Активация КП с накоплением активных метаболитов, обнаруживающихся

в повышенной концентрации в крови у пациентов со СА и возраст-ассоциированными заболеваниями, еще одно доказательство общности процессов.

Достаточно большое количество работ посвящено участию КП в развитии нейродегенеративных заболеваний, однако хочется обратить внимание на те данные, которые накапливаются в отношении других возраст-ассоциированных заболеваний.

Так, в ряде исследований на когорте пациентов с атеросклерозом было выявлено повышение соотношения КИН/ТРП и снижение ТРП, связанные с повышенным риском прогрессирования атеросклероза, по сравнению с пациентами без атеросклероза. Kato и соавторы также отметили наличие более выраженного атеросклероза у пациентов с высоким соотношением КИН/ТРП в отличие от тех, кто имел более низкие значения данного соотношения. Кроме того, снижение ТРП коррелировало с увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). Cason и соавторы показали, что при прогрессирующем атеросклерозе повышенное отношение КИН/ТРП, КИН и снижение ТРП связаны с учащением серьезных неблагоприятных сердечных событий (включая острый инфаркт миокарда и коронарную реваскуляризацию, смерть от всех причин, инсульт) [58]. Кроме того, только отношение КИН/ТРП было связано с повышенным риском крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [58]. У пациентов с подозрением на ИБС повышенное отношение КИН/ТРП и КИН были прогностическими факторами значимой ИБС, и оба изменения коррелировали с тяжестью ИБС [59]. Ученые предполагают, что полученные результаты исследований могут говорить о том, что степень повышения отношения КИН/ТРП и снижения ТРП в крови, по-видимому, коррелирует с тяжестью атеросклероза и может использоваться для прогнозирования развития в том числе ИБС.

Известно, что у пациентов со СА часто выявляется снижение функции почек. Поперечное исследование показало, что у пациентов с ХБП были более высокие уровни ИДО, КИН и более низкий ТРП в сыворотке по сравнению со здоровым контролем, а их соотношение КИН/ТРП коррелировало со стадиями заболевания [60].

Проведенные исследования указывают на потенциальную роль КП в развитии и прогрессировании ХБП разной этиологии. Три лонгитюдных исследования с большой выборкой показывают увеличение метаболитов КП на начальных этапах развития ХБП. В первом Фрамингемском кардиологическом исследовании наблюдались 1434 участника с исходной нормальной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) в течение 8 лет [61]. Было обнаружено, что КИН и КИНК были связаны с возникновением ХБП даже после поправки на СКФ, возраст, пол, диабет, гипертонию и протеинурию на исходном уровне. Во втором исследовании изучались продольные ассоциации метаболитов с заболеваемостью ХБП у 1104 участников в Аугсбурге, Германия [62]. Было

обнаружено, что соотношение КИН/ТРП ассоциируется с ежегодным снижением СКФ и возникновением ХБП в течение 7 лет наблюдения. В третьем исследовании, в котором наблюдался 1741 пациент из Кореи в течение 8 лет, было показано, что КИН и КИН/ТРП положительно связаны с впервые возникшей ХБП [63]. Включение КИН и КИН/ТРП в панель из 4 метаболитов улучшило прогнозирование впервые возникшей ХБП. В совокупности эти 3 больших когортных исследования продемонстрировали потенциальную прогностическую ценность метаболитов КП, таких как КИН и КИНК, для возникновения ХБП. Следует отметить, что уровень КИНК (и, возможно, КИН) зависит от канальцевой секреции в дополнение к клубочковой фильтрации для выведения из сыворотки, что делает их потенциальными маркерами почечной функции, не связанной с СКФ [33]. Потенциал КИН для использования в качестве предиктора ХБП в различных этнических группах был подчеркнут в метаанализе [64]. Из 233 проанализированных метаболитов КИН показал лучший результат в качестве биомаркера ХБП. Учитывая вышеуказанные данные, остаются нерешенные вопросы: обнаруживающийся в повышенном титре КИН у людей с СА является результатом избыточного синтеза или сниженной экскреции.

Также есть данные о связи КП с нарушением углеводного обмена. Непосредственные положительные корреляции были найдены между повышенной активностью ИДО1 и повышенным титром КИН с резистентностью к инсулину, СД2 и метаболическим синдромом [65, 66]. У больных пожилого возраста с СД2 отмечено повышенное выделение КИНК и ксантуреновой кислоты с мочой [67]. Результаты экспериментальных работ на мышцах указывают на то, что метаболиты КП 3-ГК и 3-ГАК угнетают синтез инсулина [68]. Кроме того, был доказан диабетогенный эффект ксантуреновой кислоты вследствие ее связывания с циркулирующим инсулином и снижением его эффективности на 40% [69].

Кроме всего прочего, в исследовании Hordaland Health Study с участием 7015 человек пожилого и среднего возраста были проанализированы метаболиты КП и их связь со смертностью как от ССЗ, так и от всех причин. Так, соотношение КИН/ТРП, антрилиловая кислота и 3-ГК, наряду с показателями воспаления (СРБ и неоптерин), были положительно связаны с риском смертности от всех причин, а ТРП и ксантуреновая кислота были связаны отрицательно с риском смертности [70]. В данном исследовании СРБ в плазме, указывающий на хроническое воспаление, положительно коррелировал с КИН, 3-ГК и 3-ГАК и отрицательно коррелировал с ксантуреновой кислотой и ТРП в анализе с поправкой на возраст и пол [70].

Таким образом, дальнейшее изучение КП в отношении возраст-ассоциированных заболеваний, а именно проведение лонгитюдных исследований, может помочь внести ясность в понимание причинно-следственных связей и разработку геропротективных препаратов.

## КИНУРЕНИНОВЫЙ ПУТЬ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

С ростом знаний о том, что метаболиты КП могут прямо или косвенно влиять на патогенез различных заболеваний человека, связанных с возрастом, растет интерес к разработке лекарств, влияющих на активность КП. В работах последних лет наибольшее внимание уделяется фармакологическому ингибированию ключевых ферментов КП, в том числе ИДО, ТДО и кинуренина-3-монооксигеназы (КМО), в частности, ведется изучение различных биологических функций ИДО1, способствующих подавлению иммунитета и прогрессированию опухолей, что легло в основу разработки противоопухолевых препаратов [71]. Результаты доклинических и клинических исследований в области онкологии подробно освещены в недавних обзорах [72, 73].

В настоящее время данные о влиянии на КП при заболеваниях опорно-двигательной системы ограничены. Это обусловлено тем, что участие КП в развитии мышечной слабости у пожилых обнаружено относительно недавно. Большинство исследований сосредоточены сугубо на применении ТРП [74–76], который способствует поддержанию мышечной массы и напрямую влияет на молекулярную передачу сигналов в скелетных мышцах, а также предотвращает потерю минеральной плотности кости, влияя на анаболические процессы в кости. Поскольку накопление метаболитов КП, в особенности КИН, участвует в развитии остеопороза и саркопении [77,78], попытки ингибирования ИДО или ТДО могут быть оправданы в отношении поддержания здоровья опорно-двигательного аппарата в пожилом возрасте.

Увеличивающееся количество данных указывает на то, что сдвиг метаболизма ТРП в сторону нейротоксичных метаболитов 3-НК и ХИН относительно нейропротекторного метаболита КИНК является ключевым механизмом нейродегенеративных заболеваний [79, 80]. Ученые предполагают, что восстановление баланса между этими метаболитами КП может служить потенциально успешным терапевтическим подходом. Для достижения цели были предложены две основные стратегии: 1) производство аналога КИНК [81] и 2) модуляция активности КП для обеспечения нейропротекции путем воздействия на вовлеченные ферменты, такие как КМО [82]. В экспериментальных работах было показано, что системное введение L-КИН, предшественника КИНК, вместе с пробенецидом, ингибитором транспорта органических кислот, способствует повышению уровня КИНК и дозозависимому снижению глутаматной эксайтотоксичности в головном мозге [83]. Zadori и соавторы выявили, что внутривенные инъекции аналога КИНК мышцам улучшают их активность, увеличивают их выживаемость примерно на 31% и полностью предотвращают атрофию полосатых нейронов [84].

В настоящее время есть мнение о возможном геропротективном эффекте при комбинированном

применении ингибиторов КИН и НАД<sup>+</sup>. В исследовании Ши и соавторы [85] продемонстрировали, что мыши, лишённые ферментов 3-ГАК-3,4-диоксигеназы и кинурениназы, производили нежизнеспособные эмбрионы при условии отсутствия поступления ниацина с пищей. Это позволяет предположить, что дополнительная дотация НАД<sup>+</sup> может нивелировать эффекты связанные с ингибированием КП.

Несмотря на то, что попытки влияния на разные ветви КП ограничиваются экспериментальными работами, ученые продолжают углубленное изучение КП и рассматривают КП как важную мишень терапевтического воздействия при различных возраст-ассоциированных заболеваниях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, КП — это важный метаболический путь, связанный с возраст-ассоциированными изменениями в организме человека. Определение ТРП, КИН и их соотношения могут рассматриваться как потенциальные предикторы развития и прогрессирования как СА и снижения функциональной активности в целом, так и ряда возраст-ассоциированных заболеваний. На данный момент проведенные исследования не дают исчерпывающего ответа на вопрос причинно-следственных связей, поэтому необходимы крупные лонгитюдные исследования. Кроме того, остаются нерешенными вопросы в отношении лабораторных норм для метаболитов КП, что затрудняет анализ данных и оценку активности той или иной ветви КП. Несмотря на все трудности, ученые считают, что КП является привлекательной мишенью для терапевтического вмешательства при различных возрастных-ассоциированных заболеваниях.

**Источник финансирования.** Финансирование осуществлялось по программе «Приоритет-2030».

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Вклад автора.** Общая концепция обзора, поиск и анализ литературы, написание текста обзора — Пыхтина В.С.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP, Lloyd-Sherlock P, Epping-Jordan JE, Peeters GMEEG, Mahanani WR, Thiyagarajan JA, Chatterji S. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016 May 21;387(10033):2145-2154. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4. Epub 2015 Oct 29. PMID: 26520231; PMCID: PMC4848186.
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146. PMID: 11253156.
3. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging*. 2014 Mar 19;9:433-41. doi: 10.2147/CIA.S45300. PMID: 24672230; PMCID: PMC3964027.
4. Ottenbacher KJ, Graham JE, Al Snih S, Raji M, Samper-Ternent R, Ostir GV, Markides KS. Mexican Americans and frailty: findings from the Hispanic established populations epidemiologic studies of the elderly. *Am J Public Health*. 2009 Apr;99(4):673-9. doi: 10.2105/AJPH.2008.143958. Epub 2009 Feb 5. PMID: 19197079; PMCID: PMC2661466.
5. Suhre K, Shin SY, Petersen AK, Mohnhey RP, Meredith D, Wägele B, Altmaier E; CARDIoGRAM; Deloukas P, Erdmann J, Grundberg E, Hammond CJ, de Angelis MH, Kastenmüller G, Köttgen A, Kronenberg F, Mangino M, Meisinger C, Meitinger T, Mewes HW, Milburn MV, Prehn C, Raffler J, Ried JS, Römisch-Margl W, Samani NJ, Small KS, Wichmann HE, Zhai G, Illig T, Spector TD, Adamski J, Soranzo N, Gieger C. Human metabolic individuality in biomedical and pharmaceutical research. *Nature*. 2011 Aug 31;477(7362):54-60. doi: 10.1038/nature10354. PMID: 21886157; PMCID: PMC3832838.
6. van der Greef J, van Wietmarschen H, van Ommen B, Verheij E. Looking back into the future: 30 years of metabolomics at TNO. *Mass Spectrom Rev*. 2013 Sep-Oct;32(5):399-415. doi: 10.1002/mas.21370. Epub 2013 Apr 29. PMID: 23630115.
7. Stone TW, Perkins MN. Quinolinic acid: a potent endogenous excitant at amino acid receptors in CNS. *Eur J Pharmacol*. 1981 Jul 10;72(4):411-2. doi: 10.1016/0014-2999(81)90587-2. PMID: 6268428.
8. Moroni F. Tryptophan metabolism and brain function: focus on kynurenine and other indole metabolites. *Eur J Pharmacol*. 1999 Jun 30;375(1-3):87-100. doi: 10.1016/S0014-2999(99)00196-X. PMID: 10443567.
9. Ying W. NAD<sup>+</sup>/NADH and NADP<sup>+</sup>/NADPH in cellular functions and cell death: regulation and biological consequences. *Antioxid Redox Signal*. 2008 Feb;10(2):179-206. doi: 10.1089/ars.2007.1672. PMID: 18020963.
10. Jones SP, Franco NF, Varney B, Sundaram G, Brown DA, de Bie J, Lim CK, Guillemin GJ, Brew BJ. Expression of the Kynurenine Pathway in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Implications for Inflammatory and Neurodegenerative Disease. *PLoS One*. 2015 Jun 26;10(6):e0131389. doi: 10.1371/journal.pone.0131389. PMID: 26114426; PMCID: PMC4482723.
11. Majewski M, Kozłowska A, Thoene M, Lepiarczyk E, Grzegorzewski WJ. Overview of the role of vitamins and minerals on the kynurenine pathway in health and disease. *J Physiol Pharmacol*. 2016 Feb;67(1):3-19. PMID: 27010891.
12. Hardman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 1956 Jul;11(3):298-300. doi: 10.1093/geronj/11.3.298. PMID: 13332224.
13. Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science*. 2017 Jul 28;357(6349):eaaf9794. doi: 10.1126/science.aaf9794. PMID: 28751584.
14. Osenkrug G. Insulin resistance and dysregulation of tryptophan-kynurenine and kynurenine-nicotinamide adenine dinucleotide metabolic pathways. *Mol Neurobiol*. 2013 Oct;48(2):294-301. doi: 10.1007/s12035-013-8497-4. Epub 2013 Jun 28. PMID: 23813101; PMCID: PMC3779535.
15. Vujkovic-Cvijin I, Dunham RM, Iwai S, Maher MC, Albright RG, Broadhurst MJ, Hernandez RD, Lederman MM, Huang Y, Somsouk M, Deeks SG, Hunt PW, Lynch SV, McCune JM. Dysbiosis of the gut microbiota is associated with HIV disease progression and tryptophan catabolism. *Sci Transl Med*. 2013 Jul 10;5(193):193ra91. doi: 10.1126/scitranslmed.3006438. Erratum in: *Sci Transl Med*. 2017 Nov 8;9(415):PMID: 23843452; PMCID: PMC4094294.
16. Dehghani M., Kazemi Shariat P.H., Guillemin G.J. Microorganisms, tryptophan metabolism, and kynurenine pathway: a complex interconnected loop influencing human health status. *Int. J. Tryptophan Res*. 2019; 12: 1178646919852996. DOI: 10.1177/1178646919852996.
17. Heyes MP, Chen CY, Major EO, Saito K. Different kynurenine pathway enzymes limit quinolinic acid formation by various human cell types. *Biochem J*. 1997;326:351-356.
18. Moffett JR, Namboodiri MA. Tryptophan and the immune response. *Immunol Cell Biol*. 2003 Aug;81(4):247-65. doi: 10.1046/j.1440-1711.2003.t01-1-01177.x. PMID: 12848846.
19. Heyes MP, Saito K, Milstien S, Schiff SJ. Quinolinic acid in tumors, hemorrhage and bacterial infections of the central nervous



- system in children. *J Neurol Sci.* 1995 Nov;133(1-2):112-8. doi: 10.1016/0022-510x(95)00164-w. PMID: 8583213.
20. Stone TW, Addae JI. The pharmacological manipulation of glutamate receptors and neuroprotection. *Eur J Pharmacol.* 2002;447:285-296.
21. Cozzi A, Carpenedo R, Moroni F. Kynurenine hydroxylase inhibitors reduce ischemic brain damage: studies with (m-nitrobenzoyl)-alanine (mNBA) and 3, 4-dimethoxy- [N-4-(nitrophenyl) thiazol-2yl]-benzenesulfonamide (Ro 61-8048) in models of focal or global brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999;19:771-777.
22. Okuda S, Nishiyama N, Saito H, Katsuki H. 3-Hydroxykynurenine, an endogenous oxidative stress generator, causes neuronal cell death with apoptotic features and region selectivity. *J Neurochem.* 1998 Jan;70(1):299-307. doi: 10.1046/j.1471-4159.1998.70010299.x. PMID: 9422375.
23. Rapisarda A, Pastorino S, Massazza S, Varesio L, Bosco M. Antagonistic effect of picolinic acid and interferon-gamma on macrophage inflammatory protein-1a/b production. *Cell Immunol.* 2002;220:7080.
24. Walston J, McBurnie MA, Newman A, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(20):2333-2341.
25. Varadhan R, et al. Simple biologically informed inflammatory index of two serum cytokines predicts 10 year all-cause mortality in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(2):165-173.
26. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69 Suppl 1:S4-9.
27. Gonzalez-Freire M, de Cabo R, Studenski SA, Ferrucci L. The Neuromuscular Junction: Aging at the Crossroad between Nerves and Muscle. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:208.
28. Newman A.B., Gottdiener J.S., Mcburnie M.A., Hirsch C.H., Kop W.J., Tracy R., Walston J.D., Fried L.P. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001; 56 (3): M158-66. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m158>
29. 12. Soysal P, Stubbs B., Lucato P, Luchini C., Solmi M., Peluso R., Sergi G., Isik A.T., Manzato E., Maggi S., Maggio M., Prina A.M., Cosco T.D., Wu Y.-T., Veronese N. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res. Rev.* 2016; 31: 1-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.006>
30. Hubbard R.E., O'Mahony M.S., Savva G.M., Calver B.L., Woodhouse K.W. Inflammation and frailty measures in older people. *J. Cell. Mol. Med.* 2009; 13 (9B): 3103-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00733.x>
31. Zhu Y., Liu Z., Wang Y., Wang Z., Shi J., Xie X., Jin L. Chu X., Wang X. C-reactive protein, frailty and overnight hospital admission in elderly individuals: a population-based study. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2016; 64: 1-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.08.009>
32. Westbrook R, Chung T, Lovett J, Ward C, Joca H, Yang H, Khadeer M, Tian J, Xue QL, Le A, Ferrucci L, Moaddel R, de Cabo R, Hoke A, Walston J, Abadir PM. Kynurenines link chronic inflammation to functional decline and physical frailty. *JCI Insight.* 2020 Aug 20;5(16):e136091. doi: 10.1172/jci.insight.136091. PMID: 32814718; PMCID: PMC7455140.
33. Dugué PA, Hodge AM, Ulvik A, Ueland PM, Midttun Ø, Rinaldi S, MacInnis RJ, Li SX, Meyer K, Navionis AS, Flicker L, Severi G, English DR, Vineis P, Tell GS, Southey MC, Milne RL, Giles GG. Association of Markers of Inflammation, the Kynurenine Pathway and B Vitamins with Age and Mortality, and a Signature of Inflammaging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2022 Apr 1;77(4):826-836. doi: 10.1093/gerona/56.3.m158. PMID: 34117761. Fujigaki H, Saito K, Fujigaki S, et al. The signal transducer and activator of transcription 1alpha and interferon regulatory factor 1 are not essential for the induction of indoleamine 2,3-dioxygenase by lipopolysaccharide: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappaB pathways, and synergistic effect of several proinflammatory cytokines. *J Biochem.* 2006;139(4):655-662.
34. Walston J, Fedarko N, Yang H, et al. The physical and biological characterization of a frail mouse model. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(4):391-398.
35. Valdiglesias V, Marcos-Pérez D, Lorenzi M, Onder G, Gostner JM, Strasser B, Fuchs D, Bonassi S. Immunological alterations in frail older adults: A cross sectional study. *Exp Gerontol.* 2018 Oct 2;112:119-126. doi: 10.1016/j.exger.2018.09.010. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30240849.
36. Marcos-Pérez D, Sánchez-Flores M, Maseda A, Lorenzo-López L, Millán-Calenti JC, Strasser B, Gostner JM, Fuchs D, Pávaro E, Valdiglesias V, Laffon B. Frailty Status in Older Adults Is Related to Alterations in Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 and Guanosine Triphosphate Cyclohydrolase I Enzymatic Pathways. *J Am Med Dir Assoc.* 2017 Dec 1;18(12):1049-1057. doi: 10.1016/j.jamda.2017.06.021. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28801236.
37. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146. PMID: 11253156.
38. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007 Jul;62(7):722-7. doi: 10.1093/gerona/62.7.722. PMID: 17634318.
39. Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2013 Sep;61(9):1537-51. doi: 10.1111/jgs.12420. Epub 2013 Aug 26. PMID: 24028357.
40. Blodgett J, Theou O, Kirkland S, Andreou P, Rockwood K. Frailty in NHANES: Comparing the frailty index and phenotype. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015 May-Jun;60(3):464-70. doi: 10.1016/j.archger.2015.01.016. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25697060.
41. Jang IY, Park JH, Kim JH, Lee S, Lee E, Lee JY, Park SJ, Kim DA, Hamrick MW, Kim BJ. The association of circulating kynurenine, a tryptophan metabolite, with frailty in older adults. *Aging (Albany NY).* 2020 Nov 13;12(21):22253-22265. doi: 10.18632/aging.104179. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33188590.
42. Westbrook R, Chung T, Lovett J, Ward C, Joca H, Yang H, Khadeer M, Tian J, Xue QL, Le A, Ferrucci L, Moaddel R, de Cabo R, Hoke A, Walston J, Abadir PM. Kynurenines link chronic inflammation to functional decline and physical frailty. *JCI Insight.* 2020 Aug 20;5(16):e136091. doi: 10.1172/jci.insight.136091. PMID: 32814718; PMCID: PMC7455140.
43. Dukes A, Davis C, El Refaey M, Upadhyay S, Mork S, Arounleut P, Johnson MH, Hill WD, Isales CM, Hamrick MW. The aromatic amino acid tryptophan stimulates skeletal muscle IGF1/p70s6k/mTOR signaling in vivo and the expression of myogenic genes in vitro. *Nutrition.* 2015 Jul-Aug;31(7-8):1018-24. doi: 10.1016/j.nut.2015.02.011. Epub 2015 Mar 17. PMID: 26059377; PMCID: PMC4465076.
44. Mangge H, Stelzer I, Reininghaus EZ, Weghuber D, Postolache TT, Fuchs D. Disturbed tryptophan metabolism in cardiovascular disease. *Curr Med Chem.* 2014 Jun;21(17):1931-7. doi: 10.2174/0929867321666140304105526. PMID: 24606499; PMCID: PMC4922792.
45. Wokke JH, Jennekens FG, van den Oord CJ, Veldman H, Smit LM, Leppink GJ. Morphological changes in the human end plate with age. *J Neurol Sci.* 1990 Mar;95(3):291-310. doi: 10.1016/0022-510x(90)90076-y. PMID: 2358822.
46. Addi T, Dou L, Burtsey S. Tryptophan-Derived Uremic Toxins and Thrombosis in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel).* 2018 Oct 12;10(10):412. doi: 10.3390/toxins10100412. PMID: 30322010; PMCID: PMC6215213.
47. Hsu CN, Tain YL. Developmental Programming and Reprogramming of Hypertension and Kidney Disease: Impact of Tryptophan Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 18;21(22):8705. doi: 10.3390/ijms21228705. PMID: 33218054; PMCID: PMC7698939.
48. Rejdak R, Junemann A, Grieb P, Thaler S, Schuettauf F, Chorągiewicz T, Zarnowski T, Turski WA, Zrenner E. Kynurenine acid and kynurenine aminotransferases in retinal aging and neurodegeneration. *Pharmacol Rep.* 2011;63(6):1324-34. doi: 10.1016/s1734-1140(11)70697-1. PMID: 22358081.



49. Al Saedi A, Chow S, Vogrin S, Guillemin GJ, Duque G. Association Between Tryptophan Metabolites, Physical Performance, and Frailty in Older Persons. *Int J Tryptophan Res.* 2022 Jan 31;15:11786469211069951. doi: 10.1177/11786469211069951. PMID: 35125874; PMCID: PMC8808031.
50. Anaya, J.M.; Bollag, W.B.; Hamrick, M.W.; Isales, C.M. The Role of Tryptophan Metabolites in Musculoskeletal Stem Cell Aging. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 6670
51. 74. Darlington, L.G.; Forrest, C.M.; Mackay, G.M.; Smith, R.A.; Smith, A.J.; Stoy, N.; Stone, T.W. On the Biological Importance of the 3-Hydroxyanthranilic Acid: Anthranilic Acid Ratio. *Int. J. Tryptophan Res. IJTR* 2010, 3, 51–59.
52. Isales, C.; Ding, K.; Bollag, W.; McGee-Lawrence, M.; Hill, W.; Shi, X.; Elsalanty, M.; Hamrick, M. KYNURENIC ACID A TRYPTOPHAN METABOLITE INDUCES BONE LOSS IN MICE. *Innov. Aging* 2018, 2, 100–101.
53. Okuda, S.; Nishiyama, N.; Saito, H.; Katsuki, H. Hydrogen Peroxide-Mediated Neuronal Cell Death Induced by an Endogenous Neurotoxin, 3-Hydroxykynurenine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1996, 93, 12553–12558.
54. Aman, Y.; Qiu, Y.; Tao, J.; Fang, E. Therapeutic Potential of Boosting NAD<sup>+</sup> in Aging and Age-Related Diseases. *Transl. Med. Aging* 2018, 2.
55. Ding, K.; McGee-Lawrence, M.E.; Kaiser, H.; Sharma, A.K.; Pierce, J.L.; Irsik, D.L.; Bollag, W.B.; Xu, J.; Zhong, Q.; Hill, W.; et al. Picolinic Acid, a Tryptophan Oxidation Product, Does Not Impact Bone Mineral Density but Increases Marrow Adiposity. *Exp. Gerontol.* 2020, 133, 110885.
56. Forrest, C.M.; Mackay, G.M.; Oxford, L.; Stoy, N.; Stone, T.W.; Darlington, L.G. Kynurenine Pathway Metabolism in Patients with Osteoporosis after 2 Years of Drug Treatment. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006, 33, 1078–1087.
57. Apalset, E.M.; Gjesdal, C.G.; Ueland, P.M.; Midttun, Ø.; Ulvik, A.; Eide, G.E.; Meyer, K.; Tell, G.S. Interferon (IFN)- $\gamma$ -Mediated Inflammation and the Kynurenine Pathway in Relation to Bone Mineral Density: The Hordaland Health Study. *Clin. Exp. Immunol.* 2014, 176, 452–460.
58. Cason CA, Dolan KT, Sharma G, Tao M, Kulkarni R, Helenowski IB, Doane BM, Avram MJ, McDermott MM, Chang EB, Ozaki CK, Ho KJ. Plasma microbiome-modulated indole- and phenyl-derived metabolites associate with advanced atherosclerosis and postoperative outcomes. *J Vasc Surg.* 2018 Nov;68(5):1552-1562.e7. doi: 10.1016/j.jvs.2017.09.029. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29248242; PMCID: PMC5999545.
59. Wongpraparut N, Pengchata P, Piyophiprapong S, Panchavinnin P, Pongakasira R, Arechep N, Kasetsinsombat K, Maneechotesuwan K. Indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) level as a marker for significant coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Jul 26;21(1):353. doi: 10.1186/s12872-021-02140-0. PMID: 34311709; PMCID: PMC8314527.
60. Bao YS, Ji Y, Zhao SL, Ma LL, Xie RJ, Na SP. Serum levels and activity of indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophanyl-tRNA synthetase and their association with disease severity in patients with chronic kidney disease. *Biomarkers.* 2013 Aug;18(5):379-85. doi: 10.3109/1354750X.2013.790074. Epub 2013 May 7. PMID: 23651343.
61. Rhee EP, Clish CB, Ghorbani A, Larson MG, Elmariah S, McCabe E, Yang Q, Cheng S, Pierce K, Deik A, Souza AL, Farrell L, Damos C, Yeh RW, Palacios I, Rosenfield K, Vasan RS, Florez JC, Wang TJ, Fox CS, Gerszten RE. A combined epidemiologic and metabolomic approach improves CKD prediction. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Jul;24(8):1330-8. doi: 10.1681/ASN.2012101006. Epub 2013 May 16. PMID: 23687356; PMCID: PMC3736702.
62. Silva RE, Baldim JL, Chagas-Paula DA, Soares MG, Lago JHG, Gonçalves RV, Novaes RD. Predictive metabolomic signatures of end-stage renal disease: A multivariate analysis of population-based data. *Biochimie.* 2018 Sep;152:14-30. doi: 10.1016/j.biochi.2018.06.009. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29913183.
63. Goek ON, Prehn C, Sekula P, Römisch-Margl W, Döring A, Gieger C, Heier M, Koenig W, Wang-Sattler R, Illig T, Suhre K, Adamski J, Köttgen A, Meisinger C. Metabolites associate with kidney function decline and incident chronic kidney disease in the general population. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Aug;28(8):2131-8. doi: 10.1093/ndt/gft217. Epub 2013 Jun 5. PMID: 23739151.
64. Lee H, Jang HB, Yoo MG, Park SI, Lee HJ. Amino Acid Metabolites Associated with Chronic Kidney Disease: An Eight-Year Follow-Up Korean Epidemiology Study. *Biomedicines.* 2020 Jul 17;8(7):222. doi: 10.3390/biomedicines8070222. PMID: 32708997; PMCID: PMC7399801.
65. Pertovaara M, Raitala A, Juonala M, Lehtimäki T, Huhtala H, Oja SS, Jokinen E, Viikari JS, Raitakari OT, Hurme M. Indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme activity correlates with risk factors for atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Clin Exp Immunol.* 2007 Apr;148(1):106-11. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03325.x. PMID: 17349013; PMCID: PMC1868844.
66. Pedersen ER, Tuseth N, Eussen SJ, Ueland PM, Strand E, Svingen GF, Midttun Ø, Meyer K, Mellgren G, Ulvik A, Nordrehaug JE, Nilsen DW, Nygård O. Associations of plasma kynurenines with risk of acute myocardial infarction in patients with stable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Feb;35(2):455-62. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304674. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25524770.
67. Crepaldi G, Allegri G (1975) Relationship between tryptophan metabolism and vitamin B6 and nicotinamid in aged subjects. *Acta Vit Enzymol* 29: 140-144.
68. Rogers KS, Evangelista SJ. 3-Hydroxykynurenine, 3-hydroxyanthranilic acid, and o-aminophenol inhibit leucine-stimulated insulin release from rat pancreatic islets. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1985 Feb;178(2):275-8. doi: 10.3181/00379727-178-42010. PMID: 3881773.
69. Price J, Brown R (1957) Quantitative studies on human urinary metabolites of tryptophan as affected by isoniazid and deoxypyridoxine. *J Clin Invest* 36: 1600-1607.
70. Zuo H, Ueland PM, Ulvik A, Eussen SJ, Vollset SE, Nygård O, Midttun Ø, Theofylaktopoulos D, Meyer K, Tell GS. Plasma Biomarkers of Inflammation, the Kynurenine Pathway, and Risks of All-Cause, Cancer, and Cardiovascular Disease Mortality: The Hordaland Health Study. *Am J Epidemiol.* 2016 Feb 15;183(4):249-58. doi: 10.1093/aje/kwv242. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26823439; PMCID: PMC4753283.
71. Liu M, Wang X, Wang L, Ma X, Gong Z, Zhang S, Li Y. Targeting the IDO1 pathway in cancer: from bench to bedside. *J Hematol Oncol.* 2018 Aug 2;11(1):100. doi: 10.1186/s13045-018-0644-y. PMID: 30068361; PMCID: PMC6090955.
72. Platten M, Nollen EAA, Röhrig UF, Fallarino F, Opitz CA. Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond. *Nat Rev Drug Discov.* 2019 May;18(5):379-401. doi: 10.1038/s41573-019-0016-5. PMID: 30760888.
73. Platten M, von Knebel Doeberitz N, Oezen I, Wick W, Ochs K. Cancer Immunotherapy by Targeting IDO1/TDO and Their Downstream Effectors. *Front Immunol.* 2015 Jan 12;5:673. doi: 10.3389/fimmu.2014.00673. PMID: 25628622; PMCID: PMC4290671.
74. Dukes A, Davis C, El Refaey M, Upadhyay S, Mork S, Arounleut P, Johnson MH, Hill WD, Isales CM, Hamrick MW. The aromatic amino acid tryptophan stimulates skeletal muscle IGF1/p70s6k/mTor signaling in vivo and the expression of myogenic genes in vitro. *Journal Pre-proof Journal Pre-proof* 16 Nutrition. 2015;31:1018-1024.
75. El Refaey M, Zhong Q, Hill WD, Shi XM, Hamrick MW, Bailey L, Johnson M, Xu J, Bollag WB, Chutkan N, Isales CM. Aromatic amino acid activation of signaling pathways in bone marrow mesenchymal stem cells depends on oxygen tension. *PLoS One.* 2014;9:e91108
76. Ding KH, Cain M, Davis M, Bergson C, McGee -Lawrence M, Perkins C, Hardigan T, Shi X, Zhong Q, Xu J, Bollag WB, Hill W, Elsalanty M, Hunter M, Isales MC, Lopez P, Hamrick M, Isales CM. Amino acids as signaling molecules modulating bone turnover. *Bone.* 2018;115:15-24.
77. Refaey ME, McGee -Lawrence ME, Fulzele S, Kennedy EJ, Bollag WB, Elsalanty M, Zhong Q, Ding KH, Bendzun NG, Shi XM, Xu J, Hill WD, Johnson MH, Hunter M, Pierce JL, Yu K, Hamrick MW, Isales CM. Kynurenine, a Tryptophan Metabolite That Accumulates With Age, Induces Bone Loss. *J Bone Miner Res.* 2017;32:2182-2193.

78. Kim BJ, Hamrick MW, Yoo HJ, Lee SH, Kim SJ, Koh JM, Isles CM. The Detrimental Journal Pre-proof Journal Pre-proof 14 Effects of Kynurenine, a Tryptophan Metabolite, on Human Bone Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:2334 -2342.
79. Lovelace MD, Varney B, Sundaram G, Lennon MJ, Lim CK, Jacobs K, Guillemin GJ, Brew BJ. Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases. *Neuropharmacology.* 2017;112:373 -388.
80. Schwarcz R, Stone TW. The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises. *Neuropharmacology.* 2017;112:237 -247.
81. Zadori D, Nyiri G, Szonyi A, Szatmari I, Fulop F, Toldi J, Freund TF, Vecsei L, Klivenyi P. Neuroprotective effects of a novel kynurenic acid analogue in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2011;118:865-875.
82. Amaral M, Levy C, Heyes DJ, Lafite P, Outeiro TF, Giorgini F, Leys D, Scrutton NS. Structural basis of kynurenine 3 -monooxygenase inhibition. *Nature.* 2013;496:382 -385.
83. Silva -Adaya D, Perez -De La Cruz V, Villeda -Hernandez J, Carrillo -Mora P, Gonzalez — Herrera IG, Garcia E, Colin -Barenque L, Pedraza -Chaverri J, Santamaria A. Protective effect of L -kynurenine and probenecid on 6 -hydroxydopamine -induced striatal toxicity in rats: implications of modulating kynurenate as a protective strategy. *Neurotoxicol Teratol.* 2011;33:303 -312.
84. Zádori D, Nyiri G, Szonyi A, Szatmári I, Fülöp F, Toldi J, Freund TF, Vecsei L, Klivényi P. Neuroprotective effects of a novel kynurenic acid analogue in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2011 Jun;118(6):865-75. doi: 10.1007/s00702-010-0573-6. Epub 2010 Dec 31. PMID: 21194001.
85. Shi H, Enriquez A, Rapadas M, Martin EMMA, Wang R, Moreau J, Lim CK, Szot JO, Ip E, Hughes JN, Sugimoto K, Humphreys DT, McInerney-Leo AM, Leo PJ, Maghzal GJ, Halliday J, Smith J, Colley A, Mark PR, Collins F, Sillence DO, Winlaw DS, Ho JWK, Guillemin GJ, Brown MA, Kikuchi K, Thomas PQ, Stocker R, Giannoulatou E, Chapman G, Duncan EL, Sparrow DB, Dunwoodie SL. NAD Deficiency, Congenital Malformations, and Niacin Supplementation. *N Engl J Med.* 2017 Aug 10;377(6):544-552. doi: 10.1056/NEJMoa1616361. PMID: 28792876.

# ГЕРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ МИТОХОНДРИАЛЬНО-НАПРАВЛЕННОГО АНТИОКСИДАНТА SKQBERB В МОДЕЛИ ХРОНОЛОГИЧЕСКОГО СТАРЕНИЯ МИОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА MB135

DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-25-30

УДК: 576.366

**Челомбитько М.А.<sup>1</sup>, Моргунова Г.В.<sup>2</sup>, Строчкова Н.Ю.<sup>3</sup>, Лямзаев К.Г.<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup> МГУ им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, Россия.

<sup>3</sup> МГУ им. М.В. Ломоносова, факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия.

## **Резюме**

**Обоснование.** Поиск потенциальных сенолитиков и сеноморфов, способных влиять на количество и активность сенесцентных клеток в организме, является актуальной задачей в области геронтологии. Ранее было показано, что митохондриально-направленные соединения на основе пластохинона, а также берберин обладают геропротекторными свойствами в различных моделях *in vitro* и *in vivo*. Из этого следует, что митохондриально-направленное соединение на основе берберина и пластохинона — SkQVerb может обладать более высоким геропротекторным потенциалом по сравнению с ранее исследуемыми соединениями.

**Цель.** Изучить геропротекторную активность SkQVerb в модели хронологического старения миобластов MB135.

**Материалы и методы.** Мы исследовали влияние SkQVerb на различные признаки старения миобластов человека MB135. Для определения клеточного старения проводили гистохимическое окрашивание на  $\beta$ -галактозидазу с помощью коммерческого набора, определяли уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 с использованием готовых наборов для иммуноферментного анализа, а также оценивали содержание белков p21, pRb (Ser807/811), LC3B с помощью вестерн-блоттинга.

**Результаты.** Анализ полученных результатов показал, что SkQVerb в концентрации 20–100 нМ эффективно подавляет накопление сенесцентных клеток при хронологическом старении MB135, а также достоверно снижает уровень основных факторов секреторного фенотипа ИЛ-6 и 8.

**Заключение.** Результаты нашей работы указывают на потенциальный геропротекторный и сеноморфный эффект SkQVerb. Это открывает перспективы применения данного митохондриально-направленного соединения в качестве геропротектора.

**Ключевые слова:** клеточное старение; антиоксиданты; сенотерапевтические средства.

**Для цитирования:** Челомбитько М.А., Моргунова Г.В., Строчкова Н.Ю., Лямзаев К.Г. Геропротекторный эффект митохондриально-направленного

антиоксиданта SkQBerb в модели хронологического старения миобластов человека MB135. *Проблемы геронауки*. 2023; 1: 25–30. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-25-30

## GEROPROTECTIVE EFFECT OF THE MITOCHONDRIAL-TARGETED ANTIOXIDANT SKQBERB IN A MODEL OF CHRONOLOGICAL AGING OF HUMAN MB135 MYOBLASTS

Chelombitko M.A.<sup>1</sup>, Morgunova G.V.<sup>2</sup>, Strochkova N.Y.<sup>3</sup>, Lyamzaev K.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, The Institute for Aging Research, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Lomonosov Moscow State University, Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Moscow, Russia

### Abstract

**Background.** The field of gerontology is actively seeking senolytics and senomorphs that can influence the quantity and activity of senescent cells in the body. Previous studies have demonstrated the geroprotective properties of mitochondrial-directed compounds based on plastoquinone and berberine in various in vitro and in vivo models. Thus, it is plausible that SkQBerb, a mitochondrial-targeted compound combining berberine and plastoquinone, may exhibit higher geroprotective potential compared to previously studied compounds.

**Objective.** The aim of this study is to investigate the geroprotective activity of SkQBerb in a chronological aging model using MB135 myoblasts.

**Materials and Methods.** The effect of SkQBerb on various aging characteristics of human MB135 myoblasts was assessed. Histochemical staining for  $\beta$ -galactosidase was performed using a commercially available kit. The levels of proinflammatory cytokines IL-6 and IL-8 were determined using pre-made immunoassay kits. Additionally, Western blotting was employed to evaluate the levels of p21, pRb (Ser807/811), and LC3B proteins.

**Results.** Analysis of the results revealed that SkQBerb, at concentrations ranging from 20–100 nM, effectively suppressed the accumulation of senescent cells in MB135 cells subjected to chronological aging. Furthermore, it significantly reduced the levels of IL-6 and IL-8, key factors associated with the secretory phenotype.

**Conclusion.** The findings of this study suggest a potential geroprotective and senomorphic effect of SkQBerb. These results open up possibilities for utilizing this mitochondrial-targeted compound as a geroprotector in future applications.

**Keywords:** cellular senescence; antioxidants; senotherapeutics.

**For citation:** Chelombitko Maria, Morgunova Galina, Strochkova Natalia, Lyamzaev Konstantin. Geroprotective effect of the mitochondrial-targeted antioxidant SkQBerb in a model of chronological aging of human MB135 myoblasts. *Problems of Geroscience*. 2023; 1: 25–30. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-25-30



## ОБОСНОВАНИЕ

Молекула SkQBerb представляет собой конъюгат пластохинона, обладающего антиоксидантными свойствами, и катиона берберина, за счет которого происходит адресная доставка молекулы в митохондрии. Ранее было показано, что митохондриально-направленные соединения на основе пластохинона проявляют геропротекторные свойства. В частности, было продемонстрировано замедление клеточного старения и уменьшение вероятности ассоциированных со старением заболеваний в нескольких моделях *in vitro* и *in vivo* [1]. В то же время берберин, входящий в состав молекулы, в настоящее время рассматривается как перспективный геропротектор, замедляющий признаки старения сердца, в том числе за счет подавления образования в тканях сенесцентных клеток [2]. Молекула SkQBerb на основе берберина и пластохинона может обладать более высоким геропротекторным потенциалом по сравнению с ранее исследуемыми митохондриально-направленными соединениями. В данной работе в модели старения миобластов человека MB135 мы изучили сенолитические свойства SkQBerb.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить геропротекторные свойства SkQBerb в модели хронологического старения миобластов MB135.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 1. Общая информация

Исследование проводили на нормальных имortalизованных миоблстах MB135, полученных из биопсии мышц здорового человека. SkQBerb был синтезирован Г.А. Коршуновой и Н.В. Сумбатьян в Научно-исследовательском институте физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского.

### 2. Клеточные культуры

Клетки культивировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в ростовой среде, содержащей 60% DMEM (ПанЭко, Россия), 25% среды 199 (ПанЭко, Россия) и 15% эмбриональной телячьей сыворотки (fetal bovine serum, FBS) (HyClone, США), с добавлением 0,5 нг/мл bFGF (ПанЭко, Россия), 0,2 мкг/мл дексаметазона (Эллара, Россия). Для дифференцировки клетки культивировали на дифференциальной среде, содержащей 98% DMEM (ПанЭко, Россия) и 2% лошадиной сыворотки (Biosera, France), с добавлением 10 мкг/мл инсулина, 5,5 мкг/мл трансферрина и 6,7 нг/мл селенита натрия (Insulin-Transferrin-Selenium Supplement 50x, ПанЭко, Россия).

### 3. Методы

Выявление β-галактозидазы (β-гал) в клетках осуществляли гистохимическим методом с помощью коммерческого набора (Abcam, США) согласно

инструкции производителя. Подсчет клеток проводили на фотографиях, полученных с помощью флуоресцентного микроскопа Axiovert 200 M (Carl Zeiss, Германия), оснащенного камерой AxioCAM HRM, при увеличении ×20.

Концентрацию провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 в среде культивирования определяли с помощью готовых наборов для иммуноферментного анализа (Вектор-бест, Россия) согласно инструкции производителя.

Содержание белков p21, pRb, LC3B в клетках определяли методом вестерн-блоттинга. Лизис клеток, разделение белков и перенос на мембраны из поливинилидендифторида (ПВДФ; polyvinylidene difluoride (PVDF) проводили, как описано ранее (3). Мембраны инкубировались со следующими первичными моноклональными антителами: анти-p21 (Roche, Швейцария), анти-pRb (Ser807/811) (Cell signaling, США), анти-LC3B (Abcam, США), за которыми следовала инкубация с вторичными антителами анти-кроличьими IgG и анти-мышинными IgG. Активность HRP была определена с помощью системы ChemiDoc™ XR+ (BioRad, Hercules, CA, USA) с использованием люминола усиленной хемилюминесценции (ECL) HRP-субстрата Super-Signal West Dura (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). Денситометрический анализ проводился с использованием программного обеспечения обработки изображений Image Lab версии 5.2.1.

### 4. Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы GraphpadPrism 6.0 с применением однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с тестом Даннета. Статистически значимыми считали различия, для которых  $p < 0,05$ .

### 5. Этическая экспертиза

Исследования проводили без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Хронологическое старение миобластов MB135 ранее не изучалось. По этой причине на первом этапе нашего исследования мы проверили способность клеток данной линии стареть в процессе культивирования и измеряли уровни типичных маркеров старения: накопление β-гал, содержание белков p21, pRb, уровень аутофагии и секрецию провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8. Было показано, что культивирование в течение четырех недель приводило к появлению 60% β-гал-положительных клеток, в то время как среди миобластов, культивируемых в течение одной недели, таковых не наблюдалось ( $p < 0,0001$ ) (рисунок 1А). Кроме того, мы обнаружили статистически значимое увеличение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6 ( $p < 0,0001$ ) и ИЛ-8 ( $p = 0,001$ ) в среде культивирования от 4-недельных

MB135 по сравнению с 1-недельными (рисунок 1Б). Помимо этого, методом вестерн-блоттинга были обнаружены другие признаки старения в 4-недельных MB135. Так, наблюдалось увеличение содержания p21 ( $p = 0,029$ ) и снижение pRb (Ser807/Ser811) ( $p = 0,036$ ) (рисунок 1В). Наряду с этим снижалась активность аутофагии, о чем можно судить по изменению соотношения LC3II/LC3I ( $p = 0,007$ ) (рисунок 1В), что является одним из типичных признаков старения мышечных клеток. Полученные данные свидетельствуют о том, что культивирование клеток MB135 в течение четырех недель можно рассматривать как одну из моделей для изучения старения клеток *in vitro*.

На следующем этапе мы изучили влияние SkQVerb в концентрациях 4 нМ, 20 нМ и 100 нМ на признаки клеточного старения. Обработка клеток SkQVerb в концентрации 20 нМ приводила к статистически значимому двукратному снижению процента  $\beta$ -гал-положительных клеток, в то время как препарат в других концентрациях не влиял на этот параметр (рисунок 2А). Анализ результатов определения содержания в среде культивирования цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 показал, что SkQVerb в концентрациях 4 и 20 нМ снижает их содержание, а в концентрации 100 нМ не оказывает такого эффекта (рисунок 2Б).

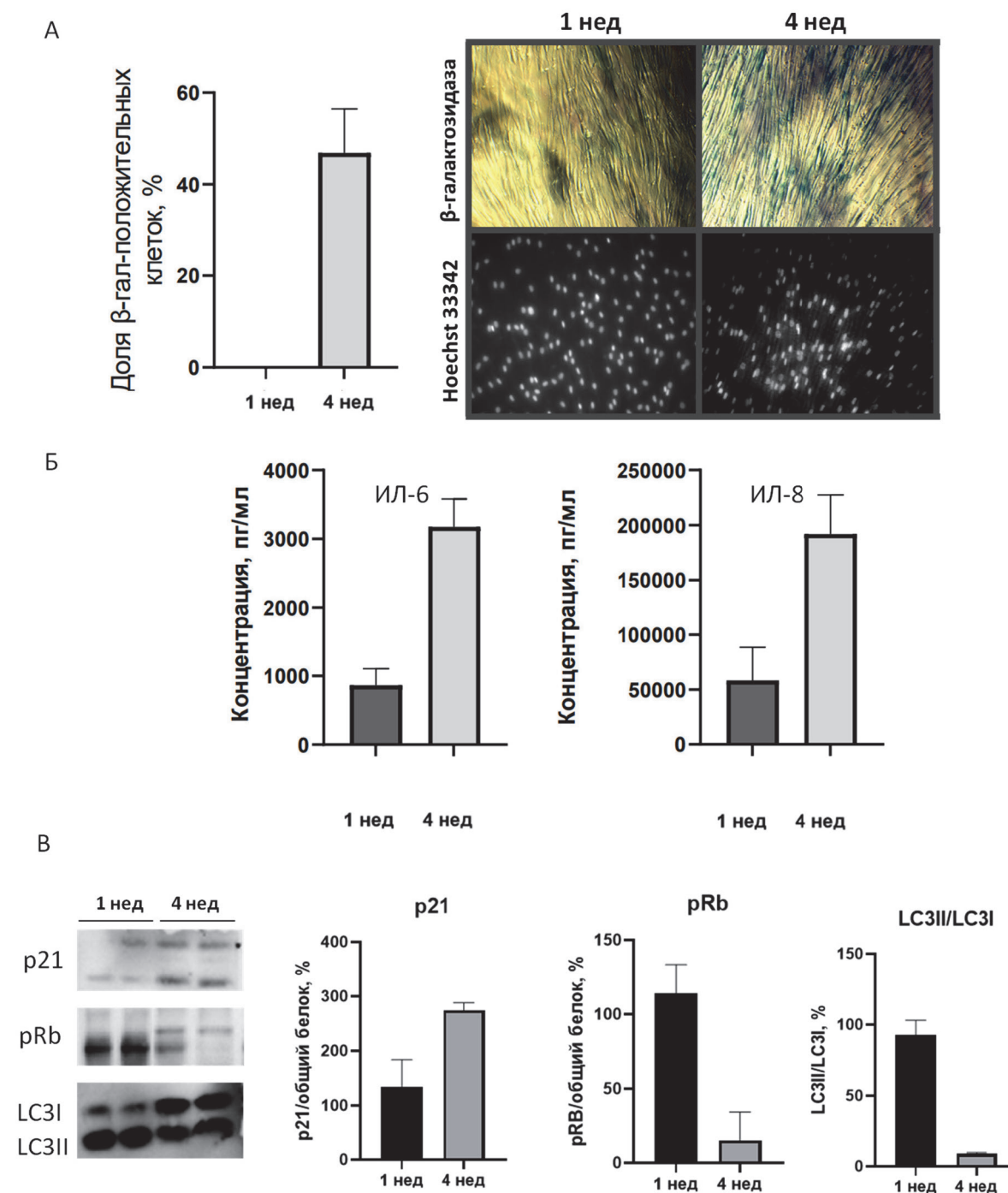


Рисунок 1. Определение маркеров старения в 1-недельных и 4-недельных клетках MB135. (А) Число  $\beta$ -гал-положительных клеток. (Б) Уровень цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 в среде культивирования. (В) Содержание белков p21, pRb, LC3I и LC3II в лизате клеток.

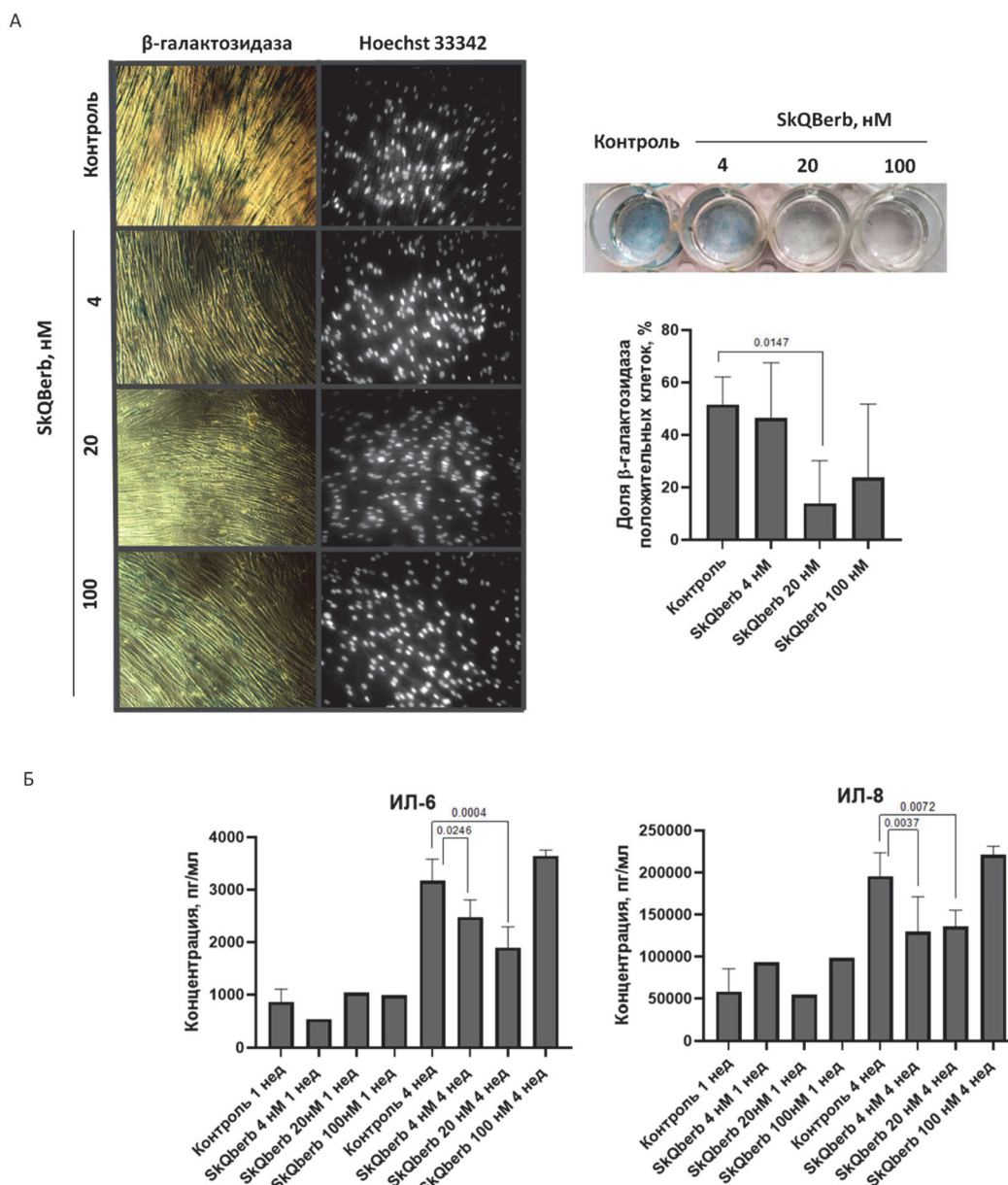


Рисунок 2. Влияние SkQBerb на маркеры старения клеток MB135. (А) Число β-гал-положительных клеток в 4-недельной культуре клеток. (Б) Уровень цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 в среде культивирования клеток после 1 и 4 недель инкубации.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Старение клеток (cell senescence) вносит свой вклад в старение организма. В частности, оно способствует развитию ассоциированного со старением секреторного фенотипа (SASP; senescence-associated secretory phenotype) — устойчивого патологического состояния, которое вызывает хроническое воспаление в тканях и нарушает их функционирование, что в конечном итоге приводит к возникновению возрастных заболеваний. Для устранения клеточного старения в настоящее время предлагается использовать препараты, специфически воздействующие на состаренные клетки организма, — сенолитики (вещества, устраняющие старые клетки) и сеноморфы (вещества, модулирующие развитие SASP, но не влияющие на жизнеспособность старых клеток). Сенолитики считаются более перспективными средствами для исследований

на лабораторных животных и испытаний в клинике, однако изучены далеко не все возможные негативные эффекты такой терапии [4]. Так, одной из основных проблем применения сенолитиков во взрослом возрасте является атрофия тканей, возникающая в результате массового удаления сенесцентных клеток. При нормальном старении накопление сенесцентных клеток варьируется в разных тканях, составляя в среднем от 2% до 5%. Сенесцентные клетки играют важную роль в поддержании структуры тканей, особенно в позднем возрасте, и поэтому их резкое удаление может привести к атрофии разной степени, в зависимости от количества сенесцентных клеток, находящихся в ткани [5]. Кроме того, уничтожение сенесцентных клеток не только препятствует развитию негативных эффектов клеточного старения, но и снижает их полезные эффекты. К примеру, клеточная сенесценция



способствует заживлению ран [6], клеточному перепрограммированию [7] и регенерации тканей [8]. В связи с этим по-прежнему является актуальным поиск препаратов, не только проявляющих сенолитические свойства, но и препаратов, нацеленных на подавление SASP (сеноморфов), так как в ряде случаев, применение сеноморфов в составе комбинаторной терапии возраст-зависимых патологий является более оправданным.

Существует большое количество способов стимуляции клеточного старения, наиболее распространенными индукторами являются репликативное старение путем длительного культивирования, ионизирующая и неионизирующая радиация, генотоксические препараты, окислительный стресс, а также деметилирующие и ацетилирующие агенты (9). В нашем исследовании мы впервые показали, что миобласты MB135 подвержены хронологическому старению. Как и в случае с индукцией старения клеток под воздействием повреждающих факторов, культивирование клеток MB135 в течение четырех недель приводит к появлению типичных биомаркеров старения, таких как накопление  $\beta$ -гал, увеличение секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8, повышение содержания белка p21 и уменьшение белка pRb, снижение уровня аутофагии. Полученные данные свидетельствуют о том, что культивирование клеток MB135 в течение четырех недель можно рассматривать как одну из моделей для изучения старения клеток *in vitro*. Далее мы показали, что SkQBerb обладает геропротекторными свойствами на разработанной нами модели. Анализ результатов определения уровня  $\beta$ -гал продемонстрировал, что SkQBerb в концентрациях от 20 до 100 нМ снижает количество  $\beta$ -гал-положительных клеток, что свидетельствует о сенолитическом потенциале данного соединения. При этом данные иммуноферментного анализа показали, что обработка клеток SkQBerb в диапазоне концентраций от 4 до 20 нМ приводит к снижению уровня цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8, что свидетельствует о сеностатическом действии SkQBerb. Исходя из полученных данных можно сделать вывод о том, что SkQBerb в низкой концентрации (4 нМ) обладает сеностатическими, но не сенолитическими свойствами, поскольку, несмотря на подавление секреции цитокинов, не наблюдается снижения числа  $\beta$ -гал-положительных клеток. В то же время 20 нМ SkQBerb является оптимальной концентрацией, проявляющей как сеностатические, так и сенолитические свойства.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты нашей работы указывают на потенциальный геропротекторный и сеноморфический эффекты SkQBerb. Это открывает

перспективы применения данного митохондриально-направленного соединения в качестве геропротектора и сеноморфа.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено за счет средств программы «Приоритет-2030».

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

**Участие авторов.** Челомбитко М.А. — экспериментальная работа, планирование экспериментов, написание статьи, Моргунова Г.В. — экспериментальная работа, написание статьи, Строчкова Н.Ю. — экспериментальная работа, Лямзаев К.Г. — планирование экспериментов, написание статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lyamzaev K.G., Pustovidko A.V., Simonyan R.A., et al. Novel Mitochondria-Targeted Antioxidants: Plastoquinone Conjugated with Cationic Plant Alkaloids Berberine and Palmatine. *Pharm Res.* 2011;28(11):2883-2895. DOI: 10.1007/s11095-011-0504-8
2. Skulachev M.V., Antonenko Y.N., Anisimov V.N., et al. Mitochondrial-targeted plastoquinone derivatives. Effect on senescence and acute age-related pathologies. *Curr. Drug Targets.* 2011;12(6):800-826. DOI: 10.2174/138945011795528859
3. Zinovkin R.A., Romaschenko V.P., Galkin I.I., Zakharova V.V., Pletjushkina O.Y., Chernyak B.V., et al. Role of mitochondrial reactive oxygen species in age-related inflammatory activation of endothelium. *Aging.* 2014;6(8):661-74. DOI: 10.18632/aging.100685.
4. Zhang L., Pitcher L.E., Prahalad V., Niedernhofer L.J., Robbins P.D. Targeting cellular senescence with senotherapeutics: senolytics and senomorphics. *The FEBS Journal.* 2022;290(5):1362-1383. DOI: 10.1111/febs.16350
5. He S., Sharpless N.E. Senescence in Health and Disease. *Cell.* 2017;169(6):1000-1011. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.015. PMID: 28575665; PMCID: PMC5643029
6. Demaria M., Ohtani N., Youssef S.A., Rodier F., Toussaint W., Mitchell J.R., Laberge R.M., Vijg J., Van Steeg H., Dollé M.E., Hoeijmakers J.H., de Bruin A., Hara E., Campisi J. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Dev Cell.* 2014;31(6):722-733. DOI: 10.1016/j.devcel.2014.11.012. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25499914; PMCID: PMC4349629
7. Mosteiro L., Pantoja C., Alcazar N., Marión R.M., Chondronasiou D., Rovira M., Fernandez-Marcos P.J., Muñoz-Martin M., Blanco-Aparicio C., Pastor J., Gómez-López G., De Martino A., Blasco M.A., Abad M., Serrano M. Tissue damage and senescence provide critical signals for cellular reprogramming *in vivo*. *Science.* 2016;354(6315):aaf4445. DOI: 10.1126/science.aaf4445. PMID: 27884981
8. Ritschka B., Storer M., Mas A., Heinzmann F., Ortells M.C., Morton J.P., Sansom O.J., Zender L., Keyes W.M. The senescence-associated secretory phenotype induces cellular plasticity and tissue regeneration. *Genes Dev.* 2017;31(2):172-183. DOI: 10.1101/gad.290635.116. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28143833; PMCID: PMC5322731
9. Hernandez-Segura A., Brandenburg S., Demaria M. Induction and validation of cellular senescence in primary human cells. *J. Vis. Exp.* 2018;(136):57782.

# ТЕМП СТАРЕНИЯ АРТЕРИЙ И ЕГО СВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-31-38

УДК: 616.13

Акопян А.А.<sup>1\*</sup>, Стражеско И.Д.<sup>2,1</sup>, Москалев А.А.<sup>2</sup>, Орлова Я.А.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

## Резюме

**Обоснование.** Биологический возраст является лучшим предиктором риска заболеваемости и смертности от хронических возраст-ассоциированных заболеваний по сравнению с паспортным возрастом. Разница между биологическим и паспортным возрастом может помочь в выявлении индивидуального темпа старения.

**Цель.** Поиск связи между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний с биологическим возрастом артерий у пациентов без ранее диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний.

**Материалы и методы.** Мы рассчитали биологический возраст артерий и оценили наличие связи между темпом старения артерий и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у 143 пациентов без хронических заболеваний. Данные были проанализированы путем деления на тертили значений биологического возраста артерий и использования методов регрессионного анализа.

**Результаты.** Повышенный по сравнению с паспортным биологический возраст артерий был связан с паспортным возрастом ( $p < 0,001$ ; ОШ = 0,55; 95% ДИ: 0,43 — 0,71) и артериальной гипертензией ( $p = 0,002$ ; ОШ = 6,04; 95% ДИ: 1,98 — 18,42) в общей группе, возрастом ( $p < 0,001$ ; ОШ = 0,45; 95% ДИ: 0,30 — 0,68), артериальной гипертензией ( $p = 0,004$ ; ОШ = 12,79; 95% ДИ: 2,25 — 72,55) и семейным анамнезом онкологических заболеваний ( $p = 0,036$ ; ОШ = 0,14; 95% ДИ: 0,02 — 0,88) у женщин, а также возрастом ( $p = 0,001$ ; ОШ = 0,45; 95% ДИ: 0,28 — 0,76) и третьим тертилем гликированного гемоглобина ( $p = 0,041$ ; ОШ = 65,05; 95% ДИ: 1,19 — 3548,29) у мужчин. Разница между биологическим и паспортным возрастом была ассоциирована с паспортным возрастом у людей с ускоренным старением артерий ( $p = 0,001$ ;  $\beta = -1,24$ ; 95% ДИ: -1,95 — -0,53) и с паспортным возрастом ( $p < 0,001$ ;  $\beta = 1,71$ ; 95% ДИ: 1,06 — 2,36) и третьим тертилем гликированного гемоглобина ( $p = 0,009$ ;  $\beta = -4,78$ ; 95% ДИ: -8,32 — -1,24) у людей с замедленным старением артерий.

**Заключение.** С ускоренным старением артерий связаны наличие артериальной гипертензии и более высокие значения гликированного гемоглобина.

**Ключевые слова:** биологический возраст; артериальный возраст; старение; биомаркеры старения; темп старения.

**Для цитирования:** Акопян А.А., Стражеско И.Д., Москалев А.А., Орлова Я.А. Темп старения артерий и его связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Проблемы геронауки*. 2023; 1: 31–38. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-31-38

## THE RATE OF AGING AND ITS ASSOCIATION WITH RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Akopyan A. A.<sup>1</sup>, Strazhesko I. D.<sup>2,1</sup>, Moskalev A.A.<sup>2</sup>, Orlova I.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### Abstract

**Background.** Biological age is a better predictor of morbidity and mortality associated with chronic age-related diseases than chronological age. The estimated difference between biological and chronological age can reveal an individual's rate of aging.

**Aim.** The aim of this study was to assess the association of cardiovascular risk factors with the rate of aging in people without cardiovascular diseases.

**Materials and methods.** We calculated biological artery age and found associations of “old” arteries and rate of aging with risk factors of cardiovascular diseases in 143 adults without cardiovascular diseases. The data were analyzed by their categorization into 3 tertiles using regression methods.

**Results.** “Old” arteries were associated with chronological age ( $p < 0,001$ ; OR = 0,55; 95% CI: 0,43 — 0,71) and hypertension ( $p = 0,002$ ; OR = 6,04; 95% CI: 1,98 — 18,42) in general group, age ( $p < 0,001$ ; OR = 0,45; 95% CI: 0,30 — 0,68), hypertension ( $p = 0,004$ ; OR = 12,79; 95% CI: 2,25 — 72,55) and family history of oncology ( $p = 0,036$ ; OR = 0,14; 95% CI: 0,02 — 0,88) in women subgroup and age ( $p = 0,001$ ; OR = 0,45; 95% CI: 0,28 — 0,76) and 3rd tertile of glycated hemoglobin ( $p = 0,041$ ; OR = 65,05; 95% CI: 1,19 — 3548,29) in men subgroup. Difference between biological and chronological age in a group of “old” arteries was associated with chronological age ( $p = 0,001$ ;  $\beta = -1,24$ ; 95% CI: -1,95 — -0,53) and with chronological age ( $p < 0,001$ ;  $\beta = 1,71$ ; 95% CI: 1,06 — 2,36) and 3rd tertile of glycated hemoglobin ( $p = 0,009$ ;  $\beta = -4,78$ ; 95% CI: -8,32 — -1,24) in group of “young” arteries.

**Conclusion.** This study demonstrates that accelerated arterial aging is associated with hypertension and high levels of glycated haemoglobin.

**Keywords:** biological age; artery age; aging; biomarkers of aging; rate of aging.

**For citation:** Akopyan A. A., Strazhesko I. D., Moskalev A.A., Klyashtorny V.G., Orlova I.A. The rate of aging and its association with risk factors of cardiovascular diseases. *Problems of Geroscience*. 2023; 1: 31–38. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-31-38

## ОБОСНОВАНИЕ

Согласно ВОЗ, по всему миру отмечается прогрессивный рост продолжительности жизни населения. Вместе со стареющей популяцией растет как число, так и доля возраст-ассоциированных заболеваний. Поиск механизмов и мишеней, лежащих в основе процессов старения, может помочь в лечении возраст-ассоциированных заболеваний и связанных с ними нарушений. Паспортный возраст — хорошо известный фактор риска хронических заболеваний, ассоциированных с высокой заболеваемостью и смертностью [1]. По сравнению с паспортным возрастом биологический возраст может указывать на индивидуальную скорость старения, быть ассоциированным с риском хронических заболеваний [2] и являться лучшим предиктором смертности по сравнению с паспортным возрастом [3].

Существует множество калькуляторов биологического возраста, разработанных с учетом анализа различных показателей. Эпигенетические часы могут предсказывать как хронологический, так и биологический возраст на основании метилирования CpG-сайтов ДНК [4]. Транскриптомные калькуляторы разработаны с учетом профилей генной экспрессии [5]. Описаны калькуляторы, в формулы которых включены стандартные лабораторные показатели [6]. GlycanAge — калькулятор, определяющий биологический возраст на основании гликозилирования IgG [7]. Нами был выбран калькулятор биологического возраста, легко применимый в клинической практике: калькулятор биологического возраста артерий [8]. Помимо биологического возраста, нами была рассчитана разница между ним и паспортным возрастом. Величина данной разницы может выявить группы с ускоренным и замедленным старением и в перспективе являться маркером темпа старения в клинических исследованиях и в оценке эффективности лечебно-профилактических мер. Известна связь параметров углеводного, липидного обмена, гормональных и метаболических нарушений с развитием возраст-ассоциированных заболеваний и смертностью [9]. При этом ассоциация дислипидемии, инсулинорезистентности, компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и репликативного клеточного старения с биологическим возрастом и разницей между биологическим и паспортным возрастом исследованы недостаточно. Репликативное клеточное старение характеризуется накоплением клеток, достигших предельно возможного количества делений, но при этом сохраняющих метаболическую активность и продуцирующих воспалительные молекулы. Одним из механизмов, приводящих к старению клетки и развитию сенесцентности, является укорочение теломер — специфических нуклеотидных последовательностей на концах хромосом, защищающих кодирующую ДНК от повреждений при каждом делении клетки. Укорочение теломер ассоциировано с риском возраст-ассоциированных заболеваний [10], более длинные теломеры могут быть расценены как маркер здорового старения [11].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования был поиск ассоциаций между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длины теломер лейкоцитов с биологическим возрастом артерий у пациентов без ранее диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 1. Общая информация

Исследование проводилось в 2018–2019 годах в МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

### 2. Дизайн исследования

Исследование относится к поперечным исследованиям. В него были включены 143 пациента в возрасте от 25 до 82 лет без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний. К критериям исключения отнеслись анамнез сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, прием любых лекарственных препаратов, беременность и период лактации, а также отказ от участия в исследовании.

### 3. Методы

У всех участников исследования уточнялось наличие сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний в семейном анамнезе и наличие в роду долгожителей. Всем пациентам проводилось измерение антропометрических параметров: роста, веса, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии и бедер. Ожирение диагностировали при  $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ . Систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) измеряли в покое трижды с перерывом 10 минут на приборе HEM-7200 M3, Omron Healthcare (Киото, Япония). Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали при уровне САД  $\geq 140 \text{ мм рт. ст.}$  и/или ДАД  $\geq 90 \text{ мм рт. ст.}$  Скорость пульсовой волны (СПВ) и индекс аугментации (ИА) измеряли с помощью SphygmoCor 9.0 hardware (Atcor, Сидней, Австралия). Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (БЦА) проводили для определения наличия и степени их стенозирования, а также для определения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) на приборе PHILIPS EPIQ 5 (Нидерланды).

Общий анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов и биохимический анализ крови, куда входило исследование общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы натощак, мочевины, креатинина, проводились с использованием стандартных методов. Уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывались по формуле Фридвальда. Скорость клубочковой фильтрации определялась по формуле



MDRD. Уровни липопротеина (а) (Лп(а)), аполипопротеина А1 (АПОА1), аполипопротеина В (АПОВ), гликированного гемоглобина (HbA1c), С-реактивного белка (СРБ) и альбумина мочи определялись с использованием иммунотурбидиметрического метода. Сахарный диабет 2 типа (СД2) диагностировали при значении гликемии натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л или HbA1c  $\geq 6,5\%$ . Сывороточный инсулин, ренин и инсулиноподобный фактор роста (ИПФР) определялись с помощью хемилюминесцентного анализа. Индекс инсулинорезистентности НОМА измеряли по формуле: глюкоза натощак  $\times$  сывороточный инсулин/22,5. Инсулинорезистентность диагностировали при индексе НОМА  $\geq 2,5$ . Уровни альдостерона определяли иммуноферментным методом. Длину теломер лейкоцитов (ДТЛ) определяли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени по методике, описанной Cawthon с соавт. [12].

Измерение биологического возраста осуществлялось с использованием гендер-специфических моделей, основанных на параметрах артериальной жесткости и ультразвукового исследования БЦА с помощью методов машинного обучения [8].

Биологический возраст (женщины) =  $-59,92 + 48,87 \times \text{минимальная ТКМ} + 2,4 \times \text{ИА} + 32,41 \times \log(\text{СПВ}) + 0,64 \times \text{максимальный процент стенозирования БЦА} - 0,95 \times \text{ИА} \times \log(\text{СПВ}) - 0,7 \times \text{минимальная ТКМ} \times \text{максимальный процент стенозирования}$ .

Биологический возраст (мужчины) =  $-0,86 + 46,68 \times \text{минимальная ТКМ} + 0,17 \times \text{максимальный процент стенозирования БЦА} + 6,18 \times \log(\text{СПВ})$ .

#### 4. Статистический анализ

Основной целью исследования было выявление факторов, ассоциированных с более высокой вероятностью наличия ускоренного старения артерий. Все пациенты были поделены на две группы: те, у кого биологический возраст был выше паспортного (группа участников с ускоренным старением артерий), и те, у кого биологический возраст был равен или ниже паспортного (группа с замедленным старением артерий). Данные анализировались с использованием методов регрессионного анализа. Количественные показатели тестировали в качестве числовых переменных, после чего для тех факторов, которые достигли статистической значимости на уровне 0,01, проводилась их категоризация на тертили. Статистическая обработка данных проводилась в программе Stata14.

#### 5. Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ (протокол № 5 от 10.09.2018).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Общая группа (n = 143)	Группа с замедленным старением артерий (n = 71)	Группа с ускоренным старением артерий (n = 72)	p
Паспортный возраст, М $\pm$ SD	50,31 $\pm$ 12,98	56,24 $\pm$ 10,43	44,46 $\pm$ 12,65	< 0,001
Мужской пол, %	35	25	44	0,017
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), М $\pm$ SD	27,34 $\pm$ 4,94	27,83 $\pm$ 4,83	26,86 $\pm$ 5,04	0,241
Ожирение, %	24	25	24	0,809
САД (мм рт. ст.), М $\pm$ SD	126,54 $\pm$ 17,26	126,04 $\pm$ 17,81	127,03 $\pm$ 16,80	0,732
ДАД (мм рт. ст.), М $\pm$ SD	79,31 $\pm$ 10,72	78,69 $\pm$ 9,59	79,93 $\pm$ 11,76	0,491
Артериальная гипертензия, %	29	24	33	0,214
СПВ (м/с), М $\pm$ SD	10,75 $\pm$ 2,62	10,78 $\pm$ 2,03	10,72 $\pm$ 3,11	0,883
ИА (%), Med. (Q1–Q3)	19 (11–28)	20 (12–28)	18,5 (10–28)	0,487
Мин ТКМ (мм), М $\pm$ SD	0,66 $\pm$ 0,15	0,65 $\pm$ 0,13	0,67 $\pm$ 0,17	0,357
Стеноз АСБ (%), Med. (Q1–Q3)	0 (0–25)	0 (0–25)	0 (0–30)	0,543
<b>ОХ (ммоль/л), М <math>\pm</math> SD</b>	<b>5,61 <math>\pm</math> 1,14</b>	<b>5,81 <math>\pm</math> 1,21</b>	<b>5,41 <math>\pm</math> 1,04</b>	<b>0,032</b>
ХС ЛПНП (ммоль/л), М $\pm$ SD	3,86 $\pm$ 1,04	4,02 $\pm$ 1,07	3,71 $\pm$ 0,99	0,073
<b>ХС ЛПВП (ммоль/л), М <math>\pm</math> SD</b>	<b>1,19 <math>\pm</math> 0,32</b>	<b>1,27 <math>\pm</math> 0,32</b>	<b>1,11 <math>\pm</math> 0,3</b>	<b>0,003</b>
ТГ (ммоль/л), Med. (Q1–Q3)	1,0 (0,7–1,4)	0,9 (0,7–1,3)	1,0 (0,7–1,4)	0,402
Глюкоза натощак, (ммоль/л) М $\pm$ SD	5,63 $\pm$ 1,19	5,59 $\pm$ 1,01	5,66 $\pm$ 1,35	0,739
Гипергликемия, %	20	21	18	0,644
HbA1c (%), М $\pm$ SD	5,41 $\pm$ 0,93	5,32 $\pm$ 0,73	5,5 $\pm$ 1,09	0,240
СД 2, %	15	13	17	0,500
ДТЛ, М $\pm$ SD	9,82 $\pm$ 0,46	9,77 $\pm$ 0,36	9,87 $\pm$ 0,53	0,188

ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СПВ — скорость пульсовой волны; ИА — индекс аугментации; ТКМ — толщина комплекса интима-медиа; ОХ — общий холестерин; ХС — ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ — триглицериды; HbA1c — гликированный гемоглобин; СД 2 — сахарный диабет 2 типа; ДТЛ — длина теломер лейкоцитов.

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа показателей, связанных с ускоренным старением артерий, представлены в таблице 2.

Логистический регрессионный анализ показал, что паспортный возраст был обратно пропорционально связан с биологическим возрастом артерий: на каждые 5 лет паспортного возраста риск наличия ускоренного старения артерий снижался в два раза. Наличие артериальной гипертензии повышало риск наличия ускоренного старения артерий в 6 раз.

В таблицах 3–4 представлены результаты множественного линейного регрессионного анализа разницы между биологическим и паспортным возрастом в группах с замедленным и ускоренным старением артерий.

В группе людей с замедленным старением (таблица 3) каждые 5 лет паспортного возраста замедляли артериальное старение, а уровень Hb1Ac от 5,4 to 9% ускорял его.

Множественный линейный регрессионный анализ, представленный в таблице 4, показал, что паспортный возраст ассоциирован с замедлением, а наличие СД 2 ассоциировано с ускорением артериального старения.

Нами были отдельно проанализированы факторы, ассоциированные с биологическим возрастом артерий, в подгруппах женщин (таблица 5) и мужчин (таблица 6).

В подгруппе женщин каждые 5 лет паспортного возраста снижали риск ускоренного старения артерий в 2 раза, а наличие АГ повышало этот риск примерно в 13 раз. Наличие семейного анамнеза онкологических заболеваний снижало риск наличия ускоренного старения артерий в 7 раз.

В подгруппе мужчин увеличение паспортного возраста на 5 лет было ассоциировано со снижением риска ускоренного старения артерий почти в 2 раза, а третий тертиль Hb1Ac был связан с повышением этого риска.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Тезис о сравнении паспортного и биологического возраста для оценки темпа старения выдвинут не впервые. M.L. Elliott с соавт. [2] вычислили биологический возраст на основании различных биомаркеров и рассчитали скорость старения среди 45-летних участников Данидинского исследования. В другом исследовании показано, что разница между эпигенетическим биологическим и паспортным возрастом может прогнозировать заболеваемость возраст-ассоциированными заболеваниями [13].

Результаты проведенного нами исследования показали обратную связь темпа старения артерий с паспортным возрастом в различных группах, что противоречит результатам некоторых ранее проведенных

Таблица 2.

**Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа показателей, связанных с ускоренным старением артерий**

Показатели	ОШ	p	95% ДИ	
Мужской пол	0,973	0,959	0,338	2,799
<b>Паспортный возраст, 5 лет</b>	<b>0,551</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,427</b>	<b>0,710</b>
<b>Артериальная гипертензия</b>	<b>6,042</b>	<b>0,002</b>	<b>1,982</b>	<b>18,415</b>
Семейный анамнез онкологических заболеваний	0,348	0,063	0,114	1,060
ОХ, ммоль/л				
1 тертиль 3.1–5.1	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 5.1–6.0	1,349	0,669	0,343	5,305
3 тертиль 6.0–10.2	0,747	0,706	0,164	3,397
АПОВ, ммоль/л	1,000	–	1,000	1,000
1 тертиль 48.0–89.9				
2 тертиль 89.9–118.1	1,067	0,930	0,254	4,485
3 тертиль 118.1–280.0	1,522	0,622	0,287	8,074
Ренин, нг/мл/ч	1,000	–	1,000	1,000
1 тертиль 0.10–0.68				
2 тертиль 0.68–1.32	1,196	0,740	0,416	3,434
3 тертиль 1.32–8.30	0,446	0,203	0,129	1,545
ДТЛ	1,000	–	1,000	1,000
1 тертиль 8.73–9.63				
2 тертиль 9.63–9.95	0,902	0,853	0,303	2,686
3 тертиль 9.95–12.72	1,384	0,586	0,429	4,462

ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ОХ — общий холестерин; АПОВ — аполипопротеин В; ДТЛ — длина теломер лейкоцитов.

Таблица 3.

**Результаты множественного линейного регрессионного анализа разницы между биологическим и паспортным возрастом с факторами риска в группе с замедленным старением артерий**

Показатели	$\beta$	p	95% ДИ	
Мужской пол	1,80	0,214	-1,08	4,67
Паспортный возраст, 5 лет	1,71	< 0,001	1,06	2,36
Семейный анамнез онкологических заболеваний	0,405	0,755	-2,19	3,00
ХС ЛПНП, ммоль/л				
1 тертиль 1.39–3.22	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 3.22–4.32	-1,14	0,440	-4,07	1,80
3 тертиль 4.32–7.68	-3,07	0,095	-6,69	0,56
ТГ, ммоль/л				
1 тертиль 0.31–0.79	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 0.79–1.21	-0,72	0,609	-3,53	2,09
3 тертиль 1.21–6.69	-1,83	0,323	-5,53	1,87
Альбумин мочи, мг/л				
1 тертиль 0.4–6	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 6–12	-2,06	0,153	-4,91	0,80
3 тертиль 12–300	0,61	0,656	-2,13	3,34
АПОВ, мг/дл				
1 тертиль 48.0–89.9	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 89.9–118.1	0,90	0,560	-2,20	4,01
3 тертиль 118.1–280.0	-0,44	0,832	-4,60	3,72
Hb1Ac, %				
1 тертиль 3.3–5.0	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 5.0–5.4	-1,91	0,223	-5,03	1,21
3 тертиль 5.4–9.0	-4,78	0,009	-8,32	-1,24
ДТЛ				
1 тертиль 8.73–9.63	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 9.63–9.95	0,70	0,582	-1,86	3,27
3 тертиль 9.95–12.72	0,31	0,829	-2,58	3,21

ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ — триглицериды; АПОВ — аполипопротеин В; HbA1c — гликированный гемоглобин; ДТЛ — длина теломер лейкоцитов.

Таблица 4.

**Результаты множественного линейного регрессионного анализа разницы между биологическим и паспортным возрастом с факторами риска в группе с ускоренным старением артерий**

Показатели	$\beta$	p	95% ДИ	
Мужской пол	-0,50	0,720	-3,32	2,31
Паспортный возраст, 5 лет	-1,24	0,001	-1,95	-0,53
СД 2	5,02	0,055	-0,12	10,15
ОХ, ммоль/л				
1 тертиль 3.1–5.1	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 5.1–6.0	-3,30	0,133	-7,65	1,05
3 тертиль 6.0–10.2	1,78	0,504	-3,54	7,09
Глюкоза натощак, ммоль/л				
1 тертиль 3.6–5.0	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 5.0–5.6	-0,55	0,736	-3,80	2,71
3 тертиль 5.6–11.6	-0,90	0,676	-5,25	3,44
Альбумин мочи, мг/л				
1 тертиль 0.4–6	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 6–12	-0,22	0,872	-2,91	2,48
3 тертиль 12–300	1,14	0,524	-2,45	4,74
АПОВ, мг/дл				
1 тертиль 48.0–89.9	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 89.9–118.1	2,29	0,379	-2,91	7,49
3 тертиль 118.1–280.0	0,18	0,953	-5,91	6,26
Hb1Ac, %				
1 тертиль 3.3–5.0	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 5.0–5.4	1,66	0,222	-1,04	4,35
3 тертиль 5.4–9.0	0,94	0,684	-3,68	5,55
ДТЛ				
1 тертиль 8.73–9.63	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 9.63–9.95	-0,18	0,910	-3,32	2,96
3 тертиль 9.95–12.72	0,04	0,977	-2,88	2,96
САД, мм рт. ст.				
1 тертиль 91–120	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 120–130	3,06	0,063	-0,18	6,30
3 тертиль 130–185	2,82	0,076	-0,31	5,95

ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; СД 2 — сахарный диабет 2 типа; ОХ — общий холестерин; АПОВ — аполипопротеин В; HbA1c — гликированный гемоглобин; САД — систолическое артериальное давление.



Таблица 5.

**Результаты множественного логистического регрессионного анализа ускоренного старения артерий с факторами риска у женщин**

Показатели	ОШ	p	95% ДИ	
Паспортный возраст, 5 лет	0,452	< 0,001	0,301	0,677
Артериальная гипертензия	12,788	0,004	2,254	72,545
Семейный анамнез онкологических заболеваний	0,136	0,036	0,021	0,877
ОХ, ммоль/л				
1 тертиль 3.1–5.1	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 5.1–6.0	0,888	0,910	0,113	6,976
3 тертиль 6.0–10.2	0,388	0,415	0,040	3,766
Альбумин мочи, мг/л				
1 тертиль 0.4–6	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 6–12	2,710	0,245	0,506	14,526
3 тертиль 12–300	0,490	0,482	0,067	3,584
АПОВ, mg/dl				
1 тертиль 48.0–89.9	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 89.9–118.1	1,540	0,664	0,220	10,785
3 тертиль 118.1–280.0	6,262	0,119	0,625	62,778
Креатинин, мкмоль/л				
1 тертиль 56–75	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 75–90	0,596	0,480	0,142	2,505
3 тертиль 90–142	0,422	0,389	0,059	3,007
Hb1Ac, %				
1 тертиль 3.3–5.0	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 5.0–5.4	1,660	0,556	0,308	8,949
3 тертиль 5.4–9.0	1,492	0,668	0,239	9,316
Ренин, нг/мл/ч				
1 тертиль 0.10–0.68	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 0.68–1.32	1,124	0,879	0,249	5,074
3 тертиль 1.32–8.30	0,387	0,345	0,054	2,776
ДТЛ				
1 тертиль 8.73–9.63	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 9.63–9.95	2,432	0,288	0,473	12,513
3 тертиль 9.95–12.72	1,675	0,536	0,326	8,598

ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ОХ — общий холестерин; АПОВ — аполипопротеин В; HbA1c — гликированный гемоглобин; ДТЛ — длина теломер лейкоцитов.

Таблица 6.

**Результаты множественного логистического регрессионного анализа ускоренного старения артерий с факторами риска у мужчин**

Показатели	ОШ	p	95% ДИ	
Паспортный возраст, 5 лет	0,449	0,001	0,278	0,725
Артериальная гипертензия	0,658	0,749	0,051	8,541
СД 2	0,204	0,413	0,005	9,162
Hb1Ac, %				
1 тертиль 3.3–5.0	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 5.0–5.4	1,962	0,536	0,232	16,563
3 тертиль 5.4–9.0	65,048	0,041	1,192	3548,288
ДТЛ				
1 тертиль 8.73–9.63	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 9.63–9.95	0,152	0,067	0,020	1,142
3 тертиль 9.95–12.72	1,066	0,962	0,075	15,122
САД, мм рт. ст.				
1 тертиль 90–120	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 120–130	0,115	0,103	0,009	1,547
3 тертиль 130–185	0,480	0,561	0,041	5,684

ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; СД 2 — сахарный диабет 2 типа; HbA1c — гликированный гемоглобин; ДТЛ — длина теломер лейкоцитов; САД — систолическое артериальное давление.

исследований, ведь возраст является одним из ключевых факторов риска многих хронических заболеваний [1]. Наиболее вероятно, полученные результаты связаны с дизайном исследования. Пациенты с ускоренным старением артерий и ССЗ не были включены в исследование. Нами был проведен анализ данных у относительно здоровых людей, несмотря на наличие у них ускоренного старения артерий. В группе с замедленным старением артерий полученные результаты могут быть связаны с влиянием протективных факторов, которые мы не изучали в рамках данного исследования.

АГ является важнейшим фактором риска развития ССЗ и ассоциирована с сосудистым старением [14]. В исследовании Cingis с соавт. показано, что высокое артериальное давление у молодых, особенно у женщин, связано со старением артериальной стенки [15]. В нашем исследовании АГ повышала риск наличия ускоренного старения артерий как в общей группе, так и среди женщин, что отвечает данным научных исследований.

Помимо АГ связь с ускоренным старением показали значения HbA1c. Полученные данные соответствуют результатам ранее проведенных исследований: промежуточные и повышенные значения HbA1c ассоциированы как с прогрессирующим снижением функциональных возможностей [16], так и с когнитивными нарушениями в пожилом возрасте [17].

В нашем исследовании семейный анамнез онкологических заболеваний был связан со снижением риска ускоренного старения артерий. Во-первых, полученные результаты могут быть связаны с метаболическими путями, которые ингибируют неконтролируемое клеточное деление и развитие рака. К ним относятся p53 [18], p16INK4a [19] и другие регуляторные белки. Пациенты с семейным анамнезом онкологических заболеваний могли унаследовать механизмы, влияющие на старение, что, с одной стороны, предрасполагает к развитию злокачественных заболеваний, а с другой — снижает вероятность клеточного старения. Во-вторых, у пациентов, доживших до развития онкологического заболевания, могли не развиться фатальные осложнения ССЗ ранее.

Настоящее исследование является одномоментным поперечным, что не позволяет обнаруживать причинно-следственные связи. Учитывая характер исследования и малочисленную выборку, проспективное продольное исследование с включением большего количества пациентов может более точно показать вероятность наличия ускоренного старения и его связь с факторами риска.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С ускоренным старением артерий связаны наличие артериальной гипертензии и более высокие значения гликированного гемоглобина.

**Источник финансирования:** МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова.

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

**Участие авторов.** Вклад каждого автора в проведение исследования и подготовку статьи равный.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390(10100): 1211–1259. — DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
2. Elliott M.L., Caspi A., Houts R.M., Ambler A., Broadbent J.M., Hancox R.J., et al. Disparities in the pace of biological aging among midlife adults of the same chronological age have implications for

future frailty risk and policy. *Nature Aging*. 2021; 1(3): 295–308. — DOI: 10.1038/s43587-021-00044-4

3. Levine M.E. Modeling the Rate of Senescence: Can Estimated Biological Age Predict Mortality More Accurately Than Chronological Age? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013; 68(6): 667–674. — DOI: 10.1093/gerona/gls233

4. Unnikrishnan A., Freeman W.M., Jackson J., Wren J.D., Porter H., Richardson A. The role of DNA methylation in epigenetics of aging. *Pharmacology and Therapeutics*. 2021;195: 172–185. — DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.11.001

5. Ren X., Kuan P.F. RNAAgeCalc: A multi-tissue transcriptional age calculator. *PLoS ONE*. 2020; 15(8):e0237006. — DOI: 10.1371/journal.pone.0237006

6. Putin E., Mamoshina P., Aliper A., Korzinkin M., Moskaev A., Kolosov A., et al. Deep biomarkers of human aging: Application of deep neural networks to biomarker development. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(5): 1021–1030. — DOI: 10.18632/aging.100968

7. Krištić J., Vučković F., Menni C., Klarić L., Keser T., Beceheli I., et al. Glycans are a novel biomarker of chronological and biological ages. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69(7): 779–789. — DOI: 10.1093/gerona/glt190

8. Fedintsev A., Kashtanova D., Tkacheva O., Strazhesko I., Kudryavtseva A., Baranova A., et al. Markers of arterial health could serve as accurate non-invasive predictors of human biological and chronological age. *Aging (Albany NY)*. 2017; 9(4): 1280–1292. — DOI: 10.18632/aging.101227

9. Urtamo A., Jyväkorpi S.K., Kautiainen H., Pitkälä K.H., Strandberg T.E. Major cardiovascular disease (CVD) risk factors in midlife and extreme longevity. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2020; 32(2): 299–304. — DOI: 10.1007/s40520-019-01364-7

10. Herrmann M., Pusceddu I., März W., Herrmann W. Telomere biology and age-related diseases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2018; 56(8): 1210–1222. — DOI: 10.1515/cclm-2017-087

11. Crocco P., De Rango F., Dato S., Rose G., Passarino G. Telomere length as a function of age at population level parallels human survival curves. *Aging (Albany NY)*. 2021; 13(1): 204–218. — DOI: 10.18632/aging.202498

12. Cawthon R. M. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Research*. 2002; 30(10): e47. PMID: 12000852; PMCID: PMC115301

13. Hillary R. F., Stevenson A.J., McCartney D.L., Campbell A., Walker R.M., Howard D.M., et al. Epigenetic measures of ageing predict the prevalence and incidence of leading causes of death and disease burden. *Clinical Epigenetics*. 2020; 12(115). — DOI: 10.1186/s13148-020-00905-6

14. Nilsson P.M. Early Vascular Aging in Hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020; 7:6. — DOI: 10.3389/fcvm.2020.00006

15. Curcio S., García-Espinosa V., Castro J.M., Peluso G., Marotta M., Arana M., et al. High Blood Pressure States in Children, Adolescents, and Young Adults Associate Accelerated Vascular Aging, with a Higher Impact in Females' Arterial Properties. *Pediatric Cardiology*. 2017; 38(4): 840–852. — DOI: 10.1007/s00246-017-1591-z

16. Mutambudzi M., Díaz-Venegas C., Menon, S. Association Between Baseline Glycemic Markers (HbA1c) and 8-Year Trajectories of Functional Disability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019; 74(11): 1828–1834. — DOI: 10.1093/gerona/glz089

17. Ganguli M., Beer J. C., Zmuda J. M., Ryan C. M., Sullivan K. J., Chang C.-C. H., et al. Aging, Diabetes, Obesity, and Cognitive Decline: A Population-Based Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020; 68(5): 991–998. — DOI: 10.1111/jgs.16321

18. Ong A. L. C., Ramasamy, T. S. Role of Sirtuin1-p53 regulatory axis in aging, cancer and cellular reprogramming. *Ageing Research Reviews*. 2018; 43: 64–80. — DOI: 10.1016/j.arr.2018.02.004

19. He S., Sharpless N. E. Senescence in Health and Disease. *Cell*. 2017; 169(6): 1000–1011. — DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.015

# СВЯЗЬ СИМПТОМОВ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА С ОСНОВНЫМИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-39-50

УДК: 616-06

**Майтесян Л.В., Цой И.Р., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д.**

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

## Резюме

В настоящее время все большее количество пациентов продолжают длительно испытывать симптомы COVID-19 по окончании острого периода болезни. В связи с этим представляется важным определение факторов, связанных с развитием постковидного синдрома, и возможных способов влияния на них.

Были обследованы 100 участников в возрасте 26–80 лет. Средний возраст всех участников составил  $56 \pm 12$  лет. Наиболее частыми симптомами у пациентов, перенесших тяжелую коронавирусную пневмонию (КВП) за 3 месяца до включения, являлись усталость, одышка, нарушения сна, выпадение волос, боли в суставах, головная боль. В данной статье мы выделили возможные факторы риска развития этих симптомов.

**Ключевые слова:** пандемия COVID-19; SARS-CoV-2; постковидный синдром; факторы риска постковидного синдрома.

**Для цитирования:** Майтесян Л.В., Цой И.Р., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д. Связь симптомов постковидного синдрома с основными клинико-лабораторными показателями. *Проблемы геронауки*. 2023; 1: 39–50. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-39-50

## THE RELATIONSHIP BETWEEN LONG COVID SYMPTOMS AND CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS

**Maytesyan L.V., Tsoy I.R., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D.**

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University Moscow, Russia

## Abstract

Currently, an increasing number of patients continue to experience long COVID-19 symptoms after initially contracting the SARS-CoV-2 virus. In this regard, it is important to identify the factors associated with the development of post-COVID syndrome and possible ways to influence them.

We examined 100 patients aged 26–80 years. The mean age of all participants was  $56 \pm 12$  years. Patients who had severe coronavirus pneumonia 3 months prior

to enrollment experienced mainly fatigue, shortness of breath, sleep disorder, hair loss, joint pain, and headache.

In this article, we described the most possible causes and risk factors for the development of post-COVID syndrome.

**Keywords:** COVID-19 pandemic; SARS-CoV-2; post-COVID syndrome; risk factors for Post-COVID-19.

**For citation:** Maytesyan L.V., Tsoy I.R., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D. The Relationship between Long COVID Symptoms and Clinical and Laboratory Characteristics. Problems of Geroscience. 2023; 1: 39–50. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-39-50

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время продолжается пандемия COVID-19. Болезнь вызывается SARS-CoV2, штаммом вируса, принадлежащим к семейству РНК-содержащих вирусов [1]. По состоянию на 24 апреля 2023 года во всем мире было зарегистрировано 686,5 млн случаев заболевания и 6,8 млн смертей. Таким образом, распространение новой коронавирусной инфекции стало одним из самых серьезных вызовов здравоохранению и медицинской науке за последнее десятилетие.

Недавние исследования [2–6] показывают, что все большее число пациентов с COVID-19 по окончании острого периода заболевания продолжают длительное время испытывать такие симптомы, как одышка, чувство усталости, нарушения сна, головные и мышечно-суставные боли, выпадение волос. Природа этих симптомов до конца неизвестна. В связи с этим мы изучали структуру постковидного синдрома и связь отдельных симптомов постковидного синдрома с основными показателями гормонально-метаболического статуса, иммунного ответа, системы гемостаза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 100 участников в возрасте 26–80 лет, перенесших ковид-ассоциированную пневмонию 3 месяца тому назад. Всем участникам исследования были выполнены следующие методы обследования: клинический осмотр, измерение антропометрических показателей (определение роста, массы тела, расчет ИМТ, окружности талии и бедер), измерение артериального давления с помощью тонометра, измерение ЧСС, силы сжатия при помощи динамометра, анкетирование (симптомы COVID-19, лечение COVID-19, сопутствующие заболевания, оценка качества сна, оценка тревоги и депрессии при помощи госпитальной шкалы HADS, оценка потребления алкоголя при помощи теста «AUDIT-C», оценка факторов образа жизни, уровня физической активности, функционального статуса Post-COVID-19 по шкале PCFS), оценка качества жизни при помощи анкеты SF-12, лабораторные анализы (общий анализ крови с оценкой лейкоцитарной формулы, расширенный

биохимический анализ крови определялись рутинными методами, оценка гемостаза (агрегация тромбоцитов, АЧТВ, Д-димер, продукты деградации фибрина/фибриногена, протромбиновый индекс по Квику, МНО, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), тромбиновое время, фибриноген, плазминоген, антитромбин III), антифосфолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, антитела к бета-2-гликопротеину), панель гормонов (эстрогены, тестостерон свободный, ДГЭА-с, тиреотропный гормон, кортизол, гормоны-маркеры метаболических нарушений), оценка иммунного статуса (иммуноглобулины IgA, IgM, IgG, фагоцитарная активность лейкоцитов и лимфоцитов, клеточный иммунитет (Т-лимфоциты, Т-хелперы, Т-цитотоксические клетки, иммунорегуляторный индекс, В-лимфоциты, NK-Т-клетки, NK-клетки), лейкоцитарная формула) методом ИФА, оценка воспалительного потенциала (ИЛ 1-бета, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ18, интерферон-альфа, интерферон-гамма, фактор некроза опухоли, С-реактивный белок, прокальцитонин), антитела IgA, IgM, IgG к коронавирусу SARS-CoV-2), биоимпедансный анализ состава тела, эхокардиография, спирометрия, КТ органов грудной клетки.

## МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Для описания базовых характеристик пациентов, представляющих численные переменные (возраст, масса тела, лабораторные показатели и др.), были вычислены следующие характеристики:

При нормальном распределении данных:

- a) арифметическое среднее (M),
- b) стандартное отклонение (SD),
- c) 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего.

– При ненормальном распределении данных:

- d) медиана (Med),
- e) минимальное значение (Min),
- f) максимальное значение (Max),
- g) межквартильный размах (IQR).

Для качественных и категориальных переменных (пол, данные анамнеза, частота отклонений по данным физикального осмотра и др.) были указаны количество и доля пациентов. Сравнительный межгрупповой анализ



базовых характеристик пациентов был проведен с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) — для численных данных и с помощью  $\chi^2$ -критерия (либо точного теста Фишера) — для категориальных переменных.

Для выявления независимой связи изучаемых показателей с наиболее часто встречающимися симптомами постковидного периода были составлены логистические регрессионные модели.

На основании результатов многофакторного логистического регрессионного анализа выявлены предикторы наличия того или иного симптома постковидного периода. Результаты анализа приведены в таблицах. Представлены лишь те показатели, которые продемонстрировали свою статистическую значимость.

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

COVID-19 — коронавирусная инфекция, вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2)

SARS-CoV-2 — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2

IgG — иммуноглобулин G

IgM — иммуноглобулин M

MCS12 — психическая оценка здоровья

PCS12 — физическая оценка здоровья

SpO2 — насыщение крови кислородом

АД — артериальное давление

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

вчС-РБ — высокочувствительный С-реактивный белок

ДАД — диастолическое артериальное давление

ЖВП — жизненно важные показатели

ЖЕЛ — жизненная емкость легких

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ИЛ — интерлейкин

ИМТ — индекс массы тела

КДО — конечно-диастолический объем

КДР — конечно-диастолический размер

КТ — компьютерная томография

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

МНО — международное нормализованное отношение

ОАК — общий анализ крови

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ПОС — пиковая объемная скорость

ПТВ — протромбиновое время

ПТИ — протромбиновый индекс

ПЦР — полимеразная цепная реакция

САД — систолическое артериальное давление

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

ФВ — фракция выброса

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких

ЦМВ — цитомегаловирус

ЧДД — частота дыхательных движений

ЧСС — частота сердечных сокращений

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Были обследованы 100 участников в возрасте 26–80 лет. Средний возраст всех участников  $56 \pm 12$  лет. Доля мужчин — 54% ( $n = 54$ ), женщин — 46% ( $n = 46$ ). Средний возраст женщин составил  $50 \pm 14$  лет, а средний возраст мужчин —  $51 \pm 13$  лет.

С помощью анкетирования было установлено, что наиболее частыми симптомами, которые сохранялись через 3 месяца после перенесенной ковид-пневмонии, являются усталость, одышка, нарушения сна, выпадение волос, боли в суставах, кашель, головная боль, нарушение обоняния. Частота симптомов через 3 месяца после коронавирусной пневмонии (КВП) представлена в таблице №1.

Таблица 1.

Частота симптомов через 3 месяца после перенесенной тяжелой коронавирусной пневмонии

Симптомы	Частота, %
Чувство усталости	46
Одышка	38
Ухудшение сна	30
Выпадение волос	27
Боли в суставах	22
Кашель	21
Головная боль	15
Аносмия	11
Боли в груди	8
Мышечные боли	6
Сыпь	6
Боли в животе	5
Диспепсия	5
Повышение температуры	5

Было проведено исследование взаимосвязи наиболее распространенных симптомов с изучаемыми параметрами. Для этого группа из 100 пациентов была разделена на 2 подгруппы: имевших и не имевших этот симптом. Рассмотрим наиболее часто встречающиеся симптомы подробнее. Результаты анализа приведены в нижележащих таблицах.

На основании результатов многофакторного логистического регрессионного анализа выявлены предикторы развития и длительного сохранения чувства усталости. Результаты анализа представлены в таблице 3.

Итак, повышение ИМТ, АД, глюкозы, хроническое воспаление, склонность к тромбообразованию связаны с повышением вероятности наличия чувства усталости.

На основании результатов многофакторного логистического регрессионного анализа выявлены предикторы сохранения одышки через 3 месяца после перенесенной коронавирусной пневмонии. Результаты анализа представлены в таблице 5.

Вероятность одышки повышают женский пол, диастолическая дисфункция миокарда, снижение ЖЕЛ, повышение АД, активация иммунной системы.

Таблица 2.

**Сравнение клинико-лабораторных показателей пациентов с чувством усталости и без него через 3 месяца после перенесенной КВП**

Усталость			
Показатель	Да (n = 46)	Нет (n = 54)	P
Мужской пол	43,5	62,96	0,07
Возраст	57,4 ± 11,69	54,7 ± 11,94	0,271
Сахарный диабет, %	28,3	5,6	0,004
ССЗ, %	76,0	46,3	0,004
Артериальная гипертензия, %	97,1	76	0,017
Сопутствующие жалобы			
Одышка, %	56,5	22,2	0,001
Боли в суставах, %	58,7	27,8	0,002
Головная боль, %	67,4	37,04	0,003
Показатели качества жизни			
Появилась потребность в доп. отдыхе	78%	27%	0
Состояние хуже, чем до ковида, %	82,61	51,8	0,001
Ухудшение сна, %	47,83	14,82	0
Проблемы с засыпанием или частым пробуждением ночью, %			0,009
0. Достаточно часто	43,48	18,52	0,009
0. Иногда	32,61	31,48	
1. Никогда/редко	23,91	50,00	
Post-COVID-19 (PCFS)			
Класс 0, %	17,77	52,83	0
Класс 1, %	44,44	37,73	
Класс 2, %	24,44	9,434	
Класс 3, %	13,33	0	
Сумма баллов по оценке уровня депрессии	5,6 ± 3,8	3,7 ± 2,95	0,00663
Клинически выраженная депрессия, %	13,04	0,000	0,017
Норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов депрессии)	69,57	84,61	
Субклинически выраженная депрессия	17,39	15,38	
PCS-12 (физическая оценка)	39,98 ± 10,3	45,63 ± 9,3	0,00527
MCS-12 (оценка психического здоровья)	45,87 ± 9,71	51,47 ± 7,67	0,00194
ЭХО КГ			
Соотношение E/A -	0,781 ± 0,23	0,942 ± 0,31	0,0048
ФВ, %	57,7 ± 5,96	60 ± 6,03	0,00294
Данные спирометрии			
ПОС (л/мин)	380 ± 129,75	428,9 ± 101,83	0,0393
Данные биоимпеданса			
Количество жира (%)	33,26 ± 7,86	30 ± 8,06	0,0443
Количество тощей массы (%)	64,05 ± 13,67	70,02 ± 8,06	0,00803
Лабораторные показатели			
Биохимический анализ крови			
Гликированный гемоглобин (HbA1c), %	5,78 ± 0,86	5,38 ± 0,40	0,0031
Глюкоза, ммоль/л	5,46 ± 0,92	5,01 ± 0,58	0,00423
Хлориды, ммоль/л	102 ± 2,4	103,2 ± 2,02	0,00664
Магний, ммоль/л	0,87 ± 0,09	0,904 ± 0,08	0,0643
Фосфатаза щелочная, Ед/л	60 ± 14,48	68,5 ± 19,99	0,0194
Гормональный статус			
Тестостерон, нмоль/л	5,44 ± 6,48	8,92 ± 7,36	0,0164
Кортизол, нмоль/л	369,08 ± 122,84	317,68 ± 136,93	0,0569
Система гемостаза			
Агрегация тромбоцитов, %	58,75 ± 16,05	51,57 ± 17,84	0,0433
Антитромбин III (АТ III), %	102,1 ± 13,32	95,9 ± 9,43	0,00869
Протромбиновый индекс по Квику, %	109,3 ± 19,62	99,9 ± 15,21	0,0099
МНО	0,926 ± 0,11	0,965 ± 0,1	0,0675
Иммунный статус			
Интерлейкин 1-бета, пг/мл	3,33 ± 1,38	2,72 ± 1,07	0,0164
Фактор некроза опухолей — альфа, пг/мл	4,23 ± 3	2,99 ± 1,2	0,015
Вирус Эпштейна-Барра, антитела IgG, коэф. позитивности	8,98 ± 1,53	9,63 ± 1,33	0,0308
Антитела IgM к нуклеокапсидному (N) белку коронавируса SARS-CoV-2, коэф. позитивности	4,36 ± 5,26	7,35 ± 5,57	0,00823

Таблица 3.

**Результаты многомерного логистического регрессионного анализа, где наличие чувства усталости — зависимая переменная**

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Пол (жен. = реф.)	0,020	0,0210	0,001	0,553
ИМТ, на 1 кг/м <sup>2</sup>	21,557	0,0006	3,715	125,088
Динамометрия, на 1 кг	0,658	0,0023	0,503	0,861
ЧСС, на 1 уд./мин.	1,094	0,0543	0,998	1,198
ФВ (%), на 1 %	0,843	0,0595	0,706	1,007
САД, на 1 мм рт. ст.	1,055	0,0496	1,000	1,113
MCS12, на 1 балл от ср. показателя	0,918	0,0432	0,846	0,997
Фактор Виллебранда, на 1 %	1,017	0,0271	1,002	1,032
Агрегация тромбоцитов, на 1 %	1,068	0,0026	1,023	1,114
Фактор некроза опухолей-α, на 1 пг/мл	1,329	0,0481	1,002	1,762
Глюкоза, на 1 ммоль/л	3,891	0,0074	1,440	10,518
Моноциты, на 1 %	1,524	0,0375	1,025	2,267
Нейтрофилы, на 1 %	1,078	0,0538	0,999	1,163

Таблица 4.

**Сравнение клинико-лабораторных показателей пациентов с одышкой и без нее через 3 месяца после перенесенной КВИ**

ОДЫШКА			
Показатель	Да (n = 38)	Нет (n = 62)	P
Возраст	57,5 ± 10,62	55 ± 12,53	0,316
Пол мужской	37%	63%	0,008
ЧСС (уд./мин.)	72,8 ± 11,22	67,7 ± 12,53	0,0442
PCC-12 (оценка физического статуса)	37,72 ± 10,17	46,30 ± 8,66	0,00002
Продолжительность госпитализации, дней	18,2 ± 11,5	13,7 ± 5,9	0,0105
ХОБЛ/ бронхиальная астма в анамнезе, %	13,2	6,5	0,062
Сопутствующие симптомы			
Чувство усталости, %	68,4	32,4	0,001
Выпадение волос, %	31,6	12,9	0,038
Соотношение Е/А	0,75 ± 0,22	0,94 ± 0,30	0,00165
Показатели спирометрии			
ЖЕЛ (%)	88,2 ± 23,08	94,6 ± 16,1	0,0244
ФЖЕЛ (%)	87,9 ± 22,58	95 ± 16,48	0,0775
ПОС (л/мин)	378,5 ± 114,89	423,5 ± 116,65	0,066
Данные КТ ОГК			
КТ, правое легкое (% поражения)	15 ± 23,44	3,8 ± 9,32	0,0117
КТ, левое легкое (% поражения)	16 ± 24,54	3,2 ± 7,24	0,00431
Тяжесть поражения			0,024
0 — КТ-0, %	44,1	63,6	
1 — КТ-1, %	35,3	34,5	
2 — КТ-2, %	11,8	1,8	
3 — КТ-3, %	2,9	0,000	
4 — КТ-4, %	5,9	0,000	
Данные биоимпеданса			
Количество жира (%)	33,63 ± 8,06	30,2 ± 7,9	0,0391
Количество тощей массы (%)	64,27 ± 3,21	69,11 ± 9,7	0,0378
Лабораторные показатели			
Система гемостаза			
Д-димер, нг/мл	464 ± 407,39	327,5 ± 185,14	0,0272
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), г/л	4,53 ± 2,82	3,6 ± 1,36	0,0328
Волчаночный антикоагулянт, сек.	28,12 ± 6,17	27,85 ± 14,23	0,0546
Протеин С, %	118,09 ± 25,29	107,3 ± 21,78	0,0294
Фибриноген, мг/дл	248,1 ± 52,25	214,7 ± 56,94	0,00511
Гормональный статус			
Тестостерон, нмоль/л	4,81 ± 6,63	8,84 ± 7,08	0,00669

Окончание табл. 4

Показатель	Да (n = 38)	Нет (n = 62)	P
Дигидротестостерон, пг/мл	332,6 ± 183,74	419,6 ± 199,75	0,0353
Биохимический анализ крови			
Лептин, нг/мл	19,8 ± 12,65	14,401 ± 8,38	0,00814
Адипонектин	59,58 ± 39,15	44,98 ± 30,71	0,0443
Креатинин, мкмоль/л	69 ± 14,18	79 ± 17,12	0,0041
Глюкоза, ммоль/л	5,47 ± 0,95	5,06 ± 0,62	0,0107
Альбумин, %	61,63 ± 3,49	63,3 ± 3,45	0,0245
Иммунный статус			
Определение уровня С-3 компонента комплемента, г/л	1,41 ± 0,28	1,29 ± 0,27	0,0527
Определение уровня С-4 компонента комплемента, г/л	0,26 ± 0,14	0,20 ± 0,058	0,0158
Антитела IgA к коронавирусу SARS-CoV-2	6,06 ± 3,6	4,47 ± 2,98	0,0209
Антитела IgG к S-белку (S1/S2 субъединиц) коронавируса SARS-CoV-2	17,01 ± 2,44	15,91 ± 2,68	0,046
Антитела IgM к нуклеокапсидному (N) белку коронавируса SARS-CoV-2	4,03 ± 4,73	7,16 ± 5,79	0,00723
С-реактивный белок (СРБ), мг/л	4,44 ± 7,75	2,11 ± 2,20	0,0301
Альфа-2 — глобулин, %	10,08 ± 1,5	9,29 ± 1,17	0,00482
Интерлейкин-6, пг/мл	3 ± 2,8	1,9 ± 1,8	0,0209
Показатели ОАК			
Гемоглобин, г/л	139,8 ± 18,46	146,5 ± 15,85	0,0559
Ширина распределения RBC по объему, %	13,81 ± 1,67	13,12 ± 0,99	0,0124
Средн. концентрация гемоглобина в эритроците, г/дл	32,5 ± 1,32	33,04 ± 1,13	0,036
СОЭ (по методу Westergren), мм/час	12,5 ± 11,85	7,9 ± 7,48	0,0201

Таблица 5.

**Результаты многомерного логистического регрессионного анализа, где наличие одышки — зависимая переменная**

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Пол (жен. = реф.)	0,143	0,0186	0,028	0,722
Динамометрия, на 1 кг	0,942	0,0292	0,893	0,994
Соотношение Е/А — ЭхоКГ, на 1 ед.	0,010	0,0047	0,000	0,245
Соотношение Е/е (ср) — ЭхоКГ, на 1 ед.	1,285	0,0309	1,023	1,614
ЖЕЛ (%), на 1%	0,971	0,0474	0,943	1,000
САД, на 1 мм рт. ст.	1,081	0,0264	1,009	1,158
ДАД, на 1 мм рт. ст.	1,176	0,0022	1,060	1,304
Антитела IgA к SARS-CoV-2, на 1 ед.	1,234	0,0305	1,020	1,494
Антитела к кардиолипину IgG, на 1U/ml	1,358	0,0440	1,008	1,829
Т-хелперы (CD3+, CD4+), на 1%	1,228	0,0106	1,049	1,438

Таблица 6.

**Сравнение клинико-лабораторных показателей пациентов с ухудшением и без ухудшения сна через 3 месяца после перенесенной КВП**

УХУЖДЕНИЕ СНА			
Показатель	Да (n = 30)	Нет (n = 70)	P
Возраст	58,9 ± 11,75	54,7 ± 11,75	0,107
Женский пол, %	63	39	0,029
Мужской пол, %	37	61	0,029
Продолжительность сна в течение суток			0,029
> 9 часов	3,3	10	0,029
<7 часов	53,3	26	
7–8 часов	43,3	64	
Вес, кг	85,75 ± 17,14	93,97 ± 20,46	0,0567
Группа крови			
А (II)	26,67	40,00	0,007
AB (IV)	6,68	8,57	
В (III)	36,68	7,14	
О (I)	23,33	24,29	



Окончание табл. 6

Показатель	Да (n = 30)	Нет (n = 70)	P
САД, мм рт. ст.	131,1 ± 16,73	140,5 ± 18,39	0,0178
ДАД, мм рт. ст.	79,7 ± 10,37	89,2 ± 12,45	0,00038
ЧСС, уд./мин.	69,8 ± 7,95	74,7 ± 11,37	0,0351
Сопутствующие жалобы			
Боли в суставах,%	37	15,71	0,033
Головные боли, %	30	8,57	0,012
Показатели качества жизни			
Потребность дополнительно отдыхать, %	75	44	0,015
PCS-12 (оценка физического здоровья)	39,47 ± 8,26	44,45 ± 10,53	0,0256
MCS-12 (оценка психического здоровья)	45,79 ± 10,43	50,12 ± 8,20	0,0307
Клинически выраженная тревога, %	16,67	2,94	0,018
Норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги), %	76,67	94,12	
Субклинически выраженная тревога, %	6,66	2,94	
Клинически выраженная депрессия,%	16,66	1,47	0,002
Норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов депрессии), %	56,67	86,76	
Субклинически выраженная депрессия, %	26,67	11,77	
ЭХО КГ			
КДР, см	4,68 ± 0,33	4,9 ± 0,48	0,0276
КДО, мл	96,5 ± 18,11	114,2 ± 31,59	0,00516
Показатели спирометрии			
ЖЕЛ (%)	98,6 ± 24,14	89,4 ± 15,92	0,0272
ФЖЕЛ (%)	98,8 ± 18,57	89,4 ± 18,92	0,0664
Лабораторные показатели			
Биохимический анализ крови			
Мочевая кислота, мкмоль/л	326,8 ± 75,33	374,1 ± 96,46	0,0243
Аполипопротеин В, мг/дл	98,4 ± 25,55	110,5 ± 29,62	0,0641
Гормональный статус			
Тестостерон, нмоль/л	4,45 ± 6,26	8,46 ± 7,21	0,0126
Показатели ОАК			
Эритроциты, 10^12/л	4,55 ± 0,51	4,9 ± 0,51	0,00308
Гематокрит, %	42,19 ± 3,82	44,37 ± 4,34	0,0245
Иммунный статус			
Определение уровня С-3 компонента комплемента, г/л	1,204 ± 0,27	1,376 ± 0,27	0,01
Интерлейкин-2, пг/мл	2,244 ± 1,07	3,118 ± 2,36	0,0682
Т-супрессоры (CD3+ CD8+), 10^9/л	0,40 ± 0,17	0,54 ± 0,28	0,0186
Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+), 10^9/л	3,26 ± 4,91	1,94 ± 1,24	0,0399
Система гемостаза			
Генотип C/C — обнаружен патологический вариант 1298C гена метилентетрафолатредуктазы (MTHFR) в гомозиготном состоянии, %	7,41	13,04	0,044
Антитела к кардиолипину IgG, U/ml	1,71 ± 1,31	2,5 ± 2,18	0,0819

На основании результатов многофакторного логистического регрессионного анализа выявлены предикторы длительного сохранения нарушений сна. Результаты анализа представлены в таблице 7.

Итак, параметры хронического воспаления связаны с повышением вероятности наличия нарушения сна. Состоятельный иммунный ответ, сохранение мышечной силы снижают риск нарушений сна.

Таблица 7.

**Результаты многомерного логистического регрессионного анализа, где наличие симптома нарушения сна — зависимая переменная**

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Динамометрия, на 1 кг	0,679	0,0073	0,512	0,901
PCS12, на 1 балл от ср. показателя	0,891	0,0098	0,817	0,973
ФЖЕЛ, на 1 %	1,057	0,0133	1,012	1,104
Интерлейкин 12, на 1 пг/мл	0,291	0,0266	0,098	0,866
Цитомегаловирус, антитела IgG, на 1 ед. коэф. позитивности	1,236	0,0732	0,980	1,559
С-реактивный белок, на 1 г/л	2,301	0,0049	1,288	4,108
Натуральные киллеры (CD3-56+), на 1 %	0,614	0,0041	0,441	0,856
В-лимфоциты (CD19+), на 1 %	0,626	0,0212	0,420	0,932
Иммуноглобулин G, на 1 г/л	1,673	0,0191	1,088	2,572
Интерферон-альфа, на 1 пг/мл	0,953	0,0354	0,911	0,997

Таблица 8.

**Сравнение клинико-лабораторных показателей пациентов с выпадением и без выпадения волос через 3 месяца после перенесенной КВП**

ВЫПАДЕНИЕ ВОЛОС			
Показатель	Да (n = 27)	Нет (n = 73)	P
Женский пол, %	78	34,26	0
Мужской пол, %	22	65,74	
Возраст	61 ± 10	54 ± 12	0,0124
Аутоиммунные заболевания в анамнезе, %	25,93	5,48	0,003
Потребление алкоголя			0,018
0 — никогда, %	44,44	13,70	
Примерно раз в месяц или реже, %	33,33	47,94	
2–4 раза в месяц, %	22,22	30,13	
2–3 раза в неделю, %	0,000	6,85	
4 раза в неделю или чаще, %	0,000	1,37	
Показатели качества жизни			
Правая рука (кг)	30,08 ± 11,14	42,34 ± 15,26	0,00024
Левая рука (кг)	28,12 ± 11,55	39,58 ± 13,95	0,00024
PCS-12 (физическая оценка)	38,01 ± 9,90	44,77 ± 9,67	0,00309
Потребность дополнительно отдыхать в течение дня, %	92,6	72,6	0,033
Показатели биоимпеданса			
Количество жира (%)	34,3 ± 7,11	30,47 ± 8,24	0,0349
Показатели КТ ОГК			
Поражение площади правого легкого (%)	16,1 ± 24,11	6,1 ± 14,34	0,0593
Лабораторные показатели			
Показатели ОАК			
Гемоглобин, г/л	135,7 ± 14,74	147,1 ± 16,96	0,00304
Средн. концентрация гемоглобина в эритроците, г/дл	32,4 ± 1,17	33 ± 1,21	0,0339
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,572 ± 0,41	4,887 ± 0,55	0,00935
Гематокрит, %	41,8 ± 3,6	44,48 ± 4,32	0,00588
Моноциты, %	8,2 ± 1,85	8,9 ± 1,76	0,0439
СОЭ (по методу Westergren) мм/час	14,4 ± 14,2	7,8 ± 6,43	0,00249
Биохимический анализ крови			
Ферритин, нг/мл	96,14 ± 76,79	180,99 ± 237,28	0,0776
Билирубин непрямой, мкмоль/л	6,27 ± 3,36	10,48 ± 10,42	0,0464
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,46 ± 1,37	3,64 ± 1,91	0,00474
Билирубин общий, мкмоль/л	8,73 ± 4,6	13,04 ± 6,9	0,0041
Лептин, нг/мл	24,119 ± 24,24	16,26 ± 17,04	0,0773

Окончание табл. 8

Показатель	Да (n = 27)	Нет (n = 73)	P
Креатинин, мкмоль/л	69,3 ± 15,67	77,5 ± 16,67	0,0313
Мочевая кислота, мкмоль/л	327 ± 84,04	373,4 ± 93,78	0,0291
Альбумин, г/л	46,9 ± 2,88	48,6 ± 3,78	0,0477
Сывороточное железо, мкмоль/л	16,57 ± 6,81	19,71 ± 8,06	0,0803
Показатели системы гемостаза			
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), г/л	4,83 ± 3,07	3,62 ± 1,45	0,0105
Протеин С, %	119,65 ± 21,98	108,26 ± 23,60	0,035
Д-димер, нг/мл	509,4 ± 437,88	330,1 ± 203,14	0,00738
Фактор Виллебранда, %	159,2 ± 44,85	141,1 ± 45,46	0,089
Продукты деградации фибрина/фибриногена, мг/л	4,87 ± 1,06	4,26 ± 0,90	0,00652
Хагеман-зависимый фибринолиз, мин.	6,1 ± 2,51	5,07 ± 1,42	0,0139
Фибриноген, мг/дл	248,5 ± 51,36	219,3 ± 57,72	0,0258
Ингибитор активации плазминогена 2-го типа (PAI-2) нг/мл	3,36 ± 1,58	6,43 ± 2,57	0,00636
Иммунный статус			
В-лимфоциты (CD19+) %	11,75 ± 6,80	9,355 ± 3,83	0,0327
В-лимфоциты (CD19+), 10 <sup>9</sup> /л	0,25 ± 0,25	0,17 ± 0,09	0,0344
Альфа-2 — глобулин, %	10,06 ± 1,47	9,41 ± 1,27	0,037

Таблица 9.

#### Результаты многомерного логистического регрессионного анализа, где наличие симптома выпадения волос — зависимая переменная

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Пол (жен. = реф.)	0,000	0,0022	0,000	0,002
Возраст, на 1 год	1,716	0,0023	1,212	2,429
САД, на 1 мм рт. ст.	1,217	0,0068	1,056	1,403
ЖЕЛ, на 1 %	0,917	0,0235	0,850	0,988
Аполипопротеин В, на 1 мг/дл	1,178	0,0494	1,000	1,387
Интерферон-гамма, на 1 пг/мл	0,637	0,0507	0,406	1,001
Дигидротестостерон, на 1 пг/мл	1,017	0,0564	1,000	1,035

На основании результатов многофакторного логистического регрессионного анализа выявлены предикторы развития и длительного сохранения выпадения волос. Результаты анализа представлены в таблице 9.

Риск выпадения волос повышен у женщин, а также при увеличении возраста, АД, дигидротестостерона. Протективным фактором является показатель интерферона-гамма.

На основании результатов многофакторного логистического регрессионного анализа выявлены предикторы развития и длительного сохранения болей в суставах. Результаты анализа представлены в таблице 11.

Вероятность наличия болей в суставах повышена при увеличении жировой массы в организме, вирусной нагрузке, ЦМВ, нарушении функции печени. Протективным фактором является сила мышц.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наши результаты свидетельствуют о длительном существовании постковидного синдрома, ограничивающего жизнедеятельность людей, и согласуются

с результатами аналогичных исследований других авторов. Так, недавнее исследование, изучающее в течение 7 месяцев наличие симптомов у людей с подозрением на COVID-19 и подтвержденным случаем COVID-19 и их влияние на качество жизни, показало, что большинство из респондентов не вернулись к прежним уровням работы к 6-му месяцу после перенесенного COVID-19 [2]. Многие пациенты не выздоравливают к 7-му месяцу и продолжают испытывать значительную симптоматическую нагрузку. Чтобы лучше исследовать дополнительные аспекты опыта пациента, было разработано второе обследование, в котором особое внимание уделялось продолжительности существования симптомов и их воздействие на работу.

В этой когорте была оценена распространенность 205 симптомов в 10 системах органов, причем 66 симптомов прослеживались в течение семи месяцев. Респонденты испытывали симптомы в среднем в 9 системах органов. Наиболее частыми симптомами, о которых сообщалось после 6-го месяца, были усталость

Таблица 10.

**Сравнение клинико-лабораторных показателей пациентов с болями и без болей в суставах через 3 месяца после перенесенной КВП**

БОЛИ В СУСТАВАХ			
Показатель	Да (n = 22)	Нет (n = 78)	P
Женский пол, %	82	36	0
Мужской пол, %	18	64	
Возраст	58,9 ± 8,68	55,1 ± 12,51	0,186
ИМТ, кг/м²	34,03 ± 6,00	30,07 ± 5,98	0,00717
Окружность бедер, см	114 ± 16,29	106,2 ± 14,38	0,0306
Потребление алкоголя, %			
Никогда	54,55	55,13	0,01
Примерно раз в месяц или реже	4,55	26,92	
2–4 раза в месяц	0,00	3,85	
2–3 раза в неделю	0,00	1,28	
4 раза в неделю или чаще	0,00	2,56	
Курение, %			
Ежедневно	18,18	2,60	0,041
Иногда	0,00	5,20	
Не курю	81,82	92,20	
ССЗ, %	81,8	53,8	0,025
Стенокардия, %	22,2	2,4	0,025
Бета-блокаторы, Да	54,55	29,48	0,042
Блокаторы РААС, Да	72,73	35,88	0,003
Диуретики	45,46	6,41	0
Лечение в ОРИТ, дни	30 ± 0,0	7,8 ± 6,03	0,00255
Сопутствующие жалобы			
Мышечные боли, %	86,36	29,49	0
Головная боль, %	40,91	7,7	0,001
Ухудшение сна, %	50,00	24,36	0,033
Показатели качества жизни			
Потребность в дополнительном отдыхе, %	71,43	47,37	0,075
Проблемы с засыпанием или частым пробуждением, %			0,005
Достаточно часто	59,09	21,79	
Иногда	22,73	34,62	
Никогда/редко	18,18	43,59	
Засыпание в дневное время, %			
Достаточно часто	27,28	7,69	0,007
Практически все время	0,00	1,28	
Иногда	36,36	20,51	
Никогда/редко	36,36	70,51	
Правая рука (кг)	28,18 ± 10,91	42,09 ± 14,92	0,0001
Левая рука (кг)	28,23 ± 10,10	38,81 ± 14,23	0,00173
PCS-12 (физическая оценка)	36,5 ± 8,15	44,85 ± 9,92	0,00049
MCS-12 (оценка психического здоровья)	44,48 ± 8,00	50,11 ± 9,04	0,00984
Анкета пациента для самооценки по шкале функционального статуса Post-COVID-19 (PCFS)			0,001
Класс 0, %	4,76	45,45	
Класс 1, %	52,38	37,66	
Класс 2, %	28,57	12,99	
Класс 3, %	14,29	3,89	
ЭХО КГ			
Индекс массы миокарда (г/м2)	65,3 ± 19,46	78,8 ± 23,27	0,0215
Данные спирометрии			
ПОС (л/мин)	345,9 ± 91,67	424 ± 118,74	0,00538



Окончание табл. 10

Показатель	Да (n = 22)	Нет (n = 78)	P
<b>Данные биоимпеданса</b>			
Количество жира (%), результат	37,13 ± 7,01	29,91 ± 7,71	0,00015
Количество тощей массы (%)	59,25 ± 14,48	69,53 ± 9,21	0,00011
<b>Лабораторные показатели</b>			
Показатели ОАК			
Ширина распределения RBC по объему, %	14,01 ± 1,80	13,19 ± 1,09	0,00965
Средн. концентрация гемоглобина в эритроците, г/дл	32,30 ± 1,36	33,00 ± 1,15	0,0183
Гормональный статус			
Тестостерон, нмоль/л	2,69 ± 4,67	8,71 ± 7,21	0,00037
Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-с), мкмоль/л	2,49 ± 1,58	4,183 ± 2,92	0,011
Дигидротестостерон, пг/мл	279,9 ± 126,67	418,8 ± 204,08	0,00324
Лептин, нг/мл	28,073 ± 25,63	15,52 ± 16,32	0,00701
Биохимический анализ			
Креатинин, мкмоль/л	67,4 ± 15,97	77,6 ± 16,33	0,0108
Глюкоза, ммоль/л	5,54 ± 0,96	5,11 ± 0,71	0,0257
Альбумин, %	61,32 ± 3,00	63,08 ± 3,61	0,0395
Сывороточное железо, мкмоль/л	14,49 ± 6,35	20,16 ± 7,80	0,00244
Иммунный статус			
С-реактивный белок (СРБ), мг/л	4,78 ± 8,23	2,45 ± 3,63	0,0383
Альфа-2 — глобулин, %	10,14 ± 1,27	9,43 ± 1,34	0,0292

Таблица 11.

**Результаты многомерного логистического регрессионного анализа, где наличие болей в суставах — зависимая переменная**

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Пол (жен. = реф.)	0,015	0,0010	0,001	0,183
Динамометрия, на 1 кг	0,895	0,0033	0,832	0,964
Количество жира, на 1%	1,226	0,0025	1,074	1,399
Цитомегаловирус, антитела IgG, на 1 ед. коэф. позитивности	1,244	0,0429	1,007	1,537
АСТ, на 1 Ед/л	1,088	0,0708	0,993	1,192

(77,7%), постнагрузочное недомогание (72,2%) и когнитивная дисфункция (55,4%).

### ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОСНОВНЫМИ СИМПТОМАМИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

**Одышка.** Поскольку COVID-19 в основном является респираторным заболеванием, острое заболевание может нанести существенный ущерб легким и дыхательным путям в результате репликации SARS-CoV-2 внутри эндотелиальных клеток, что приводит к повреждению эндотелия и интенсивным иммунным и воспалительным реакциям [7]. У тех, кто перенес острую инфекцию с поражением легких, возможно развитие долгосрочной патологии легких, что приводит к сохранению одышки. Вероятнее всего, развитию одышки сопутствует предрасположенность, обусловленная исходящим нарушением функции легких [8]. Фиброзное состояние, наблюдаемое у некоторых пациентов с продолжающейся одышкой, может быть

спровоцировано цитокинами, такими как интерлейкин-6, который повышен при COVID-19 и участвует в формировании фиброза легких [7].

**Усталость.** Хроническая усталость после вирусной инфекции может быть результатом воспалительной реакции. Вполне вероятно, что нарушения со стороны центральной и вегетативной систем играют определенную роль в развитии усталости после COVID-19 [7]. Скопление лимфатической системы и последующее накопление токсинов в центральной нервной системе (ЦНС), вызванные повышенным сопротивлением дренажу спинномозговой жидкости через решетчатую пластинку в результате повреждения обонятельных нейронов, может способствовать усталости после COVID-19. Гипометаболизм в лобной доле и мозжечке также был связан с усталостью пациентов с COVID-19 и, вероятно, вызван системным воспалением и клеточно-опосредованными иммунными механизмами, а не прямой вирусной нейроинвазией [9]. Негативные психологические и социальные факторы, связанные с пандемией COVID-19, также

связывают с хронической усталостью [8]. Наконец, прямое заражение скелетных мышц SARS-CoV-2, приводящее к повреждению, слабости и воспалению мышечных волокон и нервно-мышечных соединений, могут способствовать усталости [7]. В целом вероятно, что несколько факторов и механизмов играют роль в развитии усталости после COVID-19.

**Нарушения сна.** Многие исследования описывают плохое качество сна как частую жалобу после выздоровления от болезни. Информация о летальных исходах COVID-19, стресс, беспокойство и другие негативные эмоции негативно влияют на качество сна пациентов [8]. Это заставляет нас задаться вопросом, являются ли нарушения сна после COVID-19 результатом самой инфекции или это негативные последствия пандемии, связанные с психоэмоциональным состоянием, или же сочетания того и другого.

В нашем исследовании основными факторами нарушения сна среди участников исследования, имеющих данную жалобу, являлись тревожные и депрессивные расстройства, повышенные значения СРБ, уровень нейтрофилов, а также персистирующая инфекция (наличие антител IgG к ЦМВ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирусная болезнь (COVID-19) по-прежнему остается одной из главных угроз общественному здравоохранению во всем мире. В связи с клинической изменчивостью течения COVID-19 важно искать предикторы, которые надежно предсказывают тяжесть заболевания и вероятность наступления постковидного синдрома. Многие симптомы постковидного синдрома сопровождают друг друга и связаны с общими

признаками: более выраженным хроническим воспалением, дисбалансом в работе иммунной системы и системы гемостаза, метаболическими нарушениями, которые и должны стать основными мишенями для терапевтических вмешательств.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H Crook, S Raza, J Nowell, M Young et al. (2021). Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021; 374 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648> (Published 26 July 2021) Cite this as: *BMJ* 2021;374:n1648
2. Hannah E. Davis et al. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact. 2020
3. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up; results from a prospective UK cohort. *medRxiv* 2020;:2020.08.12.20173526. doi:10.1101/2020.08.12.20173526
4. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. (2020): Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603–5. doi:10.1001/jama.2020.12603
5. Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. (2020): COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm* 2020;17:1984–90. doi:10.1016/j.hrthm.2020.06.026
6. Proal AD and VanElzakker MB (2021) Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front. Microbiol.* 12:698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169
7. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Gemelli against C-P-ACSG. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603–5. doi:10.1001/jama.2020.12603
8. Harry Crook, Sanara Raza, Joseph Nowell, Megan Young et al.: Long covid—mechanisms, risk factors, and management.
9. *BMJ* 2021; 374 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648> (Published 26 July 2021) Cite this as: *BMJ* 2021;374:n1648
10. Islam MF, Cotler J, Jason LA. Post-viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics. *Fatigue* 2020;8:61–9. doi:10.1080/21641846.2020.1778227.

# ЭКОНОМИЧЕСКОЕ БРЕМЯ НЕКОТОРЫХ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-51-57

УДК: 616-01

**Арбатский М.С.**

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

## Резюме

**Актуальность.** Одной из основных проблем внедрения новых биомедицинских технологий является отсутствие фармакоэкономического обоснования экономического эффекта или бремени отдельных нозологий для государственного бюджета. На сегодняшний день в профессиональной литературе, посвященной возраст-ассоциированным заболеваниям, основное внимание уделено диагностике, патогенезу, новым методам лечения и результатам назначаемого лечения. Однако не менее важным является вопрос оценки экономического бремени этих заболеваний. Лишь для избранных заболеваний можно найти регулярные публикации, посвященные расчету экономического эффекта и экономического бремени заболеваний. Для менее распространенных заболеваний существуют единичные публикации, информация из которых уже давно не актуальна и требует регулярного обновления и ведения.

**Цель.** Провести ориентировочную оценку экономического бремени самых распространенных возраст-ассоциированных заболеваний.

**Материалы и методы.** При подготовке публикации использовались зарубежные и отечественные источники, содержащие информацию экономического характера о самых распространенных возраст-ассоциированных заболеваниях. Для составления представления об актуальных разработках для лечения данных заболеваний использовались годовые отчеты биофармацевтических компаний, производящих лекарственные препараты для лечения возраст-ассоциированных заболеваний. Также для некоторых заболеваний использовались данные Росреестра.

**Результаты.** Исходя из проанализированной информации можно сделать вывод о том, что возраст-ассоциированные заболевания являются серьезным экономическим бременем для здравоохранения государства. Несмотря на это, не все профильные медицинские организации проводят оценку экономического бремени таких заболеваний.

**Заключение.** В результате анализа экономического бремени самых распространенных возраст-ассоциированных заболеваний был сделан вывод о том, что необходима регулярная оценка экономического бремени для болезни Альцгеймера, диабета, хронической обструктивной болезни легких, депрессии, атеросклероза и остеопороза.

**Ключевые слова:** экономическое бремя; экономический эффект; возраст-ассоциированные заболевания; болезнь Альцгеймера; диабет; хроническая обструктивная болезнь легких; депрессия; атеросклероз; остеопороз.

**Для цитирования:** Арбатский М.С. Экономическое бремя некоторых возраст-ассоциированных заболеваний. *Проблемы геронауки*. 2023; 1: 51–57. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-51-57

## ECONOMIC BURDEN OF SOME AGE-RELATED DISEASES

**Arbatskiy M.S.**

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University Moscow, Russia

### Abstract

*Background.* One of the main concerns posed by implementing new biomedical technologies is the lack of a pharmacoeconomic justification for the economic effect or the burden of certain nosologies on the state budget. To date, the medical literature on age-related diseases focuses on diagnosis, pathogenesis, new methods of treatment and the results of prescribed treatment. However, assessing the economic burden of these diseases is equally important. Only for selected diseases, regular publications on the calculation of the economic effect and economic burden of diseases can be found. For less common diseases, there are single publications, the information from which is no longer relevant and requires regular updating and maintenance.

*Aim.* To conduct an indicative assessment of the economic burden for the most common age-related diseases.

*Materials and methods.* When preparing the publication, foreign and domestic sources containing economic information about the most common age-associated diseases were used.

Annual reports of biopharmaceutical companies producing drugs for the treatment of age-related diseases were used to obtain an understanding of current developments in the treatment of these diseases. Additionally, data from Rosreestr (Russian Federal Service for State Registration, Cadastre and Cartography) were used for certain diseases.

*Results.* According to the analyzed information, it has been found that age-related diseases are a significant economic burden for the healthcare system of the state. However, not all specialized medical organizations assess the economic burden associated with such diseases.

*Conclusion.* As a result of analyzing the economic burden of the most common age-related diseases, the conclusion can be drawn that regular assessment of the economic burden for Alzheimer's disease, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, depression, atherosclerosis and osteoporosis is necessary.

**Keywords:** economic burden; economic effect; age-related diseases; Alzheimer's disease; diabetes; chronic obstructive pulmonary disease; depression; atherosclerosis; osteoporosis.

**For citation:** Arbatskiy M.S. Economic burden of some age-related diseases. *Problems of Geroscience*. 2023; 1: 51–57. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-51-57



## ОБОСНОВАНИЕ

Проведя обзор наиболее распространенных возраст-ассоциированных заболеваний и синдромов, сопровождающих состояние, называемое старческая астения, для оценки экономического бремени для бюджета государства были выбраны следующие нозологии: болезнь Альцгеймера, диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, депрессия, атеросклероз, остеопороз.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести ориентировочную оценку экономического бремени самых распространенных возраст-ассоциированных заболеваний. Так как Российский государственный научно-клинический центр является ведущим лечебным и научным учреждением, деятельность которого напрямую связана с изучением геронтологии и гериатрии, специалистами центра должны публиковаться материалы об экономической ситуации по самым значимым гериатрическим заболеваниям, состояниям и синдромам. Такая информация будет востребована фармакоэкономистами для расчета экономических эффектов, бремени и стоимости лечения пациентов.

## БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Еще в 2005 году методом математического моделирования было показано, что затраты на содержание больных деменцией (без учета стоимости лекарственной терапии) предположительно составляют в Российской Федерации (РФ) 74,8 млрд рублей в год [1].

По данным внешних источников, по состоянию на 2021 год во всем мире насчитывалось около 55 млн человек, страдающих деменцией. Прогнозируется, что к 2025 году это число возрастет до 139 млн. Согласно данным организации Alzheimer's Disease International, каждый год во всем мире на лечение деменции тратится более 80 трлн рублей. Такие затраты могут привести к серьезным финансовым потерям в национальных экономиках многих стран [2].

По данным Ассоциации Альцгеймера, в 2018 году 44 млн человек во всем мире страдали болезнью Альцгеймера (БА) или другими формами деменции. Распространенность БА не зависит от расы, этнической принадлежности, географии, образа жизни и в значительной степени генетики. Наиболее распространенной причиной развития БА является старческий возраст. В развивающихся странах, где продолжительность жизни в среднем составляет менее 65 лет, БА редко распознают или диагностируют. По оценкам в годовом отчете компании Synaptogenix, в 2021 году в Соединенных Штатах 6,2 млн человек страдали БА, и более 72% из них старше 75 лет [3].

Болезнь Альцгеймера представляет собой одну из самых серьезных неудовлетворенных медицинских потребностей нашего времени. Самым первым препаратом для лечения болезни Альцгеймера стал

Aduhelm (aducanumab) от компании Biogen. Болезнь поражает около 6 млн человек в Соединенных Штатах и более 40 млн человек во всем мире, и ожидается, что к 2050 году в Соединенных Штатах число людей старше 65 лет возрастет почти до 12,7 млн человек. По данным Ассоциации Альцгеймера, в 2021 году общая стоимость болезни и других деменций в Соединенных Штатах оценивалась в 28,5 трлн рублей, а к 2050 году, по прогнозам, она увеличится до 88 трлн рублей. Проблемы в разработке эффективных терапевтических средств для лечения этого заболевания включают плохое понимание причин заболевания и отсутствие модели на животных, эффективность которой невозможно оценить на людях [4].

При обзоре современных лекарственных средств, разрабатываемых для замедления развития или лечения БА, можно найти довольно много мелких биофармацевтических компаний, занимающихся изучением проблемы БА. Ниже в таблице представлены лишь некоторые примеры таких препаратов (таблица 1).

В РФ существует патент RU 2771046 С2 — «Применение карримидина или его активных ингредиентов». Обращающим на себя внимание является положительный эффект изобретения на резистентность к старению, диабету или БА, что обеспечивает теоретическое обоснование клинического применения лекарственного вещества, карримидина, или его действующих лекарственных ингредиентов, а также важные экономические и социально полезные эффекты.

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет (СД) является серьезной проблемой для здравоохранения, которая затрагивает лиц любого возраста и приводит к длительной утрате здоровья и ранней смерти больных.

Проблема СД в РФ представляет собой тяжелое экономическое бремя (рисунок 1). По предварительным расчетам, только прямые расходы на обеспечение медицинской помощью больных СД в РФ должны составлять более 680 млн рублей в год [5]. В 2007 году количество больных СД в РФ составило 7,8 млн человек [6].

Во всем мире происходит увеличение распространенности СД. По данным Международной диабетической федерации, численность пациентов с СД в возрасте 20–79 лет в мире на 01.01.2020 года превысила 463 млн [7]. В РФ, по данным регистра больных СД, на 01.01.2021 года состояло на диспансерном учете 4,8 млн человек (3,3% населения), из них 92% (4,43 млн) — СД, 2,6% (265 тыс.) — СД1 и 2% (99 тыс.) — другие типы СД, в том числе 9400 человек с гестационным СД.

Однако эти данные не отражают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что по обращаемости в рутинной клинической

Таблица 1.

## Современные разработки для лечения болезни Альцгеймера

Компания	Препарат	Механизм действия	Ссылка
TrueBinding, Inc	TB006, антитело	Блокирует галектин-3, участвующий в образовании бляшек из бета-амилоида	<a href="https://www.truebinding.com/pipeline">https://www.truebinding.com/pipeline</a>
Vaccinex Inc	Pepinemab, моноклональное антитело	блокирует активность SEMA4D	<a href="https://www.vaccinex.com/pipeline/pepinemab-neurology/">https://www.vaccinex.com/pipeline/pepinemab-neurology/</a>
Cassava Sciences, Inc	Simuflam (PTI-125)	воздействует на поврежденную форму филамина А	<a href="https://www.cassavasciences.com/simuflam">https://www.cassavasciences.com/simuflam</a>
Daewoong Bio Inc	Choline Alfoscerate		
Seelos Therapeutics, Inc	SLS-005	Дисахарид	<a href="https://seelotherapeutics.com/pipeline/">https://seelotherapeutics.com/pipeline/</a>
Cyclo Therapeutics, Inc	Trappsol,	уменьшает продукцию бета-амиоида и тау-белка	<a href="https://cyclotherapeutics.com/alzheimers-disease/">https://cyclotherapeutics.com/alzheimers-disease/</a>
BioVie Inc	NE3107	избирательный ингибитор ERK-сигнального пути, участвующего в воспалении	<a href="https://bioviepharma.com/innovations/alzheimers/">https://bioviepharma.com/innovations/alzheimers/</a>
AriBio	AR1001, AR1002, AR1003		<a href="http://www.aribio.com/page/sub02_3">http://www.aribio.com/page/sub02_3</a>
Synaptogenix	Bryostatin-1, marine invertebrate organism		<a href="https://www.synaptogen.com/#pipeline">https://www.synaptogen.com/#pipeline</a>
Longeveron Inc.	Lomemel-B, Allogeneic MSC		<a href="https://longeveron.com/clinical-trials/#alzheimer">https://longeveron.com/clinical-trials/#alzheimer</a>
Alector, Inc	AL002	Взаимодействует с рецептором на миелоидных клетках	<a href="https://www.alector.com/pipeline/">https://www.alector.com/pipeline/</a>
	AL044	Связывается с MS4A	
Quince	COR588		<a href="https://quincetx.com/pipeline/">https://quincetx.com/pipeline/</a>
Denali Therapeutics Inc	TAK-920/DNL919, antibody,	Изменяет активность TREM2	<a href="https://www.denalitherapeutics.com/pipeline">https://www.denalitherapeutics.com/pipeline</a>
Genentech, Inc	Beprenemab, monoclonal antibody	Связывается с тау-белком и блокирует его	<a href="https://www.gene.com/medical-professionals/pipeline">https://www.gene.com/medical-professionals/pipeline</a>
	Crenezumab, humanized monoclonal antibody	Связывается с бета-амилоидом	
	Gantenerumab, human monoclonal antibody	Связывается с агрегированной формой бета-амилоида и удаляет бляшки	
	RG6289	Информация по запросу	
	Semorinemab, monoclonal antibody	Воздействует на внеклеточный тау-белок в головном мозге	
	Trontinemab, Brain shuttle	Способствует переносу гантене-румаба через ГЭБ и увеличивает концентрацию антител в головном мозге	
Amylyx Pharmaceuticals Inc	AMX0035, sodium phenylbutyrate, taurursodiol		<a href="https://www.amylyx.com/pipeline">https://www.amylyx.com/pipeline</a>
Alzheon Inc	ALZ-801, anti-oligomer agent	Ингибирует образование олигомера амилоида	<a href="https://alzheon.com/pipeline">https://alzheon.com/pipeline</a>
Alkahest, Inc	GRF6019 and GRF6021, proprietary plasma fractions	Уменьшает воспаление и восстанавливает нейрогенез	<a href="https://www.alkahest.com/pipeline/clinical-progress/">https://www.alkahest.com/pipeline/clinical-progress/</a>
T3D Therapeutics, Inc	T3D-959, first PPAR delta-activating compound	Активирует два ядерных рецептора — основных регуляторов обмена глюкозы и липидов в головном мозге	<a href="http://www.t3dtherapeutics.com/disease-focus/#1">http://www.t3dtherapeutics.com/disease-focus/#1</a>



Рисунок 1. Заболеваемость населения России сахарным диабетом в период с 2010 по 2021 год [9]

практике диагностируется лишь 54% СД 2 и у 46% пациентов СД выявляется только посредством активного скрининга [8]. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 9 млн человек (около 6% населения).

С ростом сопутствующих заболеваний в таком масштабе нагрузка на национальные системы здравоохранения и бюджеты становится огромной. Было подсчитано, что в 2003 году для 25 стран Европейского союза общие прямые расходы на здравоохранение при всех случаях СД у лиц в возрасте от 20 до 79 лет составили до 5,2 трлн рублей (ID), что эквивалентно 7,2% общих расходов на здравоохранение в этих странах [10, 11].

Ежегодные прямые затраты на лечение СД во всем мире для этой возрастной группы по консервативным оценкам составляют 286 млрд долларов или даже больше. Если распространенность СД продолжит расти, как ожидалось, вполне вероятно, что к 2025 году эта цифра увеличится до 396 млрд долларов, до 40% своего бюджета [3].

Таким образом, СД приобрел характер неинфекционной эпидемии, которая продолжает разрастаться вне зависимости от расовой принадлежности людей или уровня экономического развития страны.

## ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

Экономическое бремя ХОБЛ в РФ (прямые затраты без учета затрат на медикаментозную терапию) для первого варианта (статистические данные 2007 года) расчетов составило 54,6 млрд рублей, для второго варианта (статистические данные экстраполированы на 2012 год) расчетов — 61,6 млрд рублей. Структура прямых затрат государства на лечение ХОБЛ в РФ была следующей: 77% затрат приходится на госпитализацию, 21% затрат на амбулаторно-поликлиническое обслуживание, 2% затрат на скорую медицинскую помощь [12].

## ДЕПРЕССИЯ

Депрессии представляют собой актуальную проблему для современного здравоохранения. С целью определения экономического бремени депрессивных

расстройств в условиях здравоохранения РФ было проведено фармакоэкономическое исследование методами анализа стоимости болезни и затрат. Было установлено, что экономическое бремя данной нозологии для РФ составило 523,5 млрд рублей или 1,26% ВВП [13].

Бремя аффективных расстройств в Западной Европе превышает 100 млрд евро (43), или треть (35,8%) от общих потерь вследствие психических расстройств. Около половины общих потерь от психических расстройств в США составляют депрессивные расстройства (130), они лишь вдвое меньше, чем при онкологических, и втрое, чем при сердечно-сосудистых болезнях [14].

Прямые затраты на лечение за 2019 год достигают 1,333% ВВП. Из годовых расходов на фармакотерапию доля неэффективных препаратов достигает 46,0%, или 13,9% от общих трат [15].

## АТЕРОСКЛЕРОЗ

Размер затрат на проведение гипопиридемической терапии (ГЛТ) с учетом скрининга и мониторинга на одного человека в рамках 5-летней государственной программы равен 289619 рублей. Спрогнозированная на основе разработанной математической модели экономическая выгода от внедрения программы по проведению ГЛТ составила 921886 рублей на человека. Анализ фармакоэкономической модели профилактики и лечения атеросклероза и прогнозирование затрат и выгоды государства показали, что предложенная Нижегородской государственной медицинской академией математическая модель является экономически устойчивой к изменениям переменных. На основе метода фармакоэкономического анализа «затраты — выгода» показана целесообразность внедрения государственной программы по проведению ГЛТ: увеличение продолжительности жизни в среднем на 10,6 года и ожидаемый экономический эффект превышает вложенные затраты в 3 раза [16].

Применение нафтидрофурила сопряжено с существенным уменьшением бюджетного бремени — при переключении с пентоксифиллина экономия затрат составляет 183,9 млн рублей в год на 3000 пролеченных больных с хроническими

облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК). Вышеприведенная экономия бюджетных средств может позволить дополнительно оказать помощь 1321 пациенту с ХОЗАНК в год на каждые 3000 пролеченных больных [17].

## ОСТЕОПОРОЗ

Стоимость 5-летнего курса лечения алендронатом составляет 120000 рублей и колекальциферолом в сочетании с карбонатом кальция — 10495 рублей с учетом среднесуточных доз. При этом затраты системы здравоохранения и социальных служб на один перелом составят 34581,5 рубля при показателе QALY 5,34. Затраты на лечение развившихся при этом за 10 лет переломов проксимального отдела бедра при пересчете на одну женщину составят 863,5 рубля. Так, при лечении колекальциферолом в сочетании с карбонатом кальция эти затраты при начале лечения в возрасте 85 лет составили 28,8% от затрат в возрасте 65 лет (4981 рубль и 17308 рублей соответственно), для алендроната — 53,4% (109108 рублей и 204453 рублей) [18].

Закупка ибандроната для внутривенного введения для стационара экономически более выгодна по сравнению с реальной практикой закупок (70% — золедроновая кислота и 30% — ибандронат). Экономия при условии назначения инъекционных форм бисфосфонатов 20 пациенткам в год составляет 185416,06 рубля. При сохранении неизменным бюджета стационара на применение инъекционных бисфосфонатов 100% использование ибандроната (Бонвива) позволит дополнительно пролечить 39 пациенток [19].

Курсовая стоимость лечения миакальциком составила 22968,9 рубля, курсовая стоимость лечения алендронатом (фосамакс), 70 мг в неделю однократно, составила 18902,0 рубля, и его эффективность — 2,89 SD (80,95%). Показатель «затраты — эффективность» для миакальцика составил: 7812,55 (рубль на единицу эффективности — SD); для алендроната (фосамакс) в дозе 70 мг в неделю однократно — 6540,48 (руб. на единицу эффективности — SD) [20].

На сегодняшний день наиболее используемыми препаратами для лечения остеопороза являются деносумаб и терипаратид. Стоимость деносумаба составляет от 14 до 25 тыс. за 1–2 мл, а терипаратида — 24 тыс. за 2–4 мл.

Ущерб от заболеваемости остеопорозом и эффект профилактического лечения в общем случае зависит от возраста больного, стоимости лечения остеопоротического перелома шейки бедра (ОПШБ), затрат на профилактические мероприятия и других факторов. Профилактические мероприятия для лиц, составляющих группу риска в возрасте 50–54 года, неэффективны вследствие низкой вероятности ОПШБ. Возрастная группа риска 65–70 лет является граничной по социально-экономическому критерию целесообразности выделения бюджетных средств на профилактику. Оценка целесообразности медицинского вмешательства свидетельствует о его экономической приемлемости. Окончательное решение о выделении

средств принимается на основе расчетов сравнительного эффекта. Соответствующие расчеты позволяют выбрать лучшее решение из нескольких альтернатив с учетом возможного направления ресурсов на лечение других заболеваний [21].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Имеющаяся на сегодняшний день информация об экономическом бремени возраст-ассоциированных заболеваний, синдромов и состояний не может быть использована при профессиональных фармакоэкономических расчетах. Для этого лечебное учреждение, являющееся ответственным за данные заболевания, должно на регулярной основе отслеживать появляющуюся информацию, касающуюся самых распространенных возраст-ассоциированных заболеваний, и актуализировать основные показатели для фармакоэкономических расчетов, такие как продолжительность лечения в зависимости от тяжести, определяемой при плановом осмотре или срочной госпитализации, стоимость лечения по ОМС в случае, если лечение этого заболевания входит в эту систему, стоимость лекарственного обеспечения, пребывания в стационаре и т.д.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Систематизация и актуализация фармакоэкономических данных об основных возраст-ассоциированных заболеваниях профильным лечебным учреждением поможет производить эффективные расчеты экономического бремени для бюджета государства и отрасли здравоохранения. Фармакоэкономические расчеты позволят наиболее эффективно перераспределять и использовать бюджетные средства и влиять на производительность труда.

**Источник финансирования.** Финансирование осуществлялось по программе «Приоритет-2030».

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Калын Я.Б., Гаврилова С.И., & Михайлова Н.М. (2014). Фармакоэкономические аспекты болезни Альцгеймера. Современная терапия в психиатрии и неврологии, (2), 10–15; Чикина Е.С., Медников О.И., Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономические аспекты лечения деменции в РФ // РМЖ. — 2005. — Т. 13, № 20. — С. 1354–1360.
2. Annual report Cassava Sciences, Inc. 2021 С. 13.
3. Annual report Synaptogenix, Inc 2021 С. 10.
4. Quince Therapeutics, Inc. Annual report 2021 С. 6.
5. Sountsov Yu.I., Dedov I.I.: The State Register of Diabetic Patients — the main information system calculating and planning the state economic spending on Diabetes. Sakhamy Diabet n 2, 2005, p. 2–5.
6. Крысанов, И.С. (2009). Фармакоэкономика сахарного диабета. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология, (1), 42–47.
7. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. 2019.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., & Галстян Г.Р. (2016). Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет, 19(2), 104–112.



9. Росстат. Официальная статистика — Население — Здоровье — Заболеваемость — Заболеваемость населения социально-значимыми болезнями
10. Diabetes Atlas, second edition, International Diabetes Federation, 2006
11. Williams R. Implications for health systems II. The medical and economic case for prevention of type 2 diabetes and cardiovascular disease. Presentation at the International Diabetes Federation symposium "The Metabolic Syndrome", Brussels. 1st July, 2004
12. Крысанов И.С. (2014). Анализ стоимости хронической обструктивной болезни лёгких в Российской Федерации. Качественная клиническая практика, (2), 51–57.
13. Куликов А.Ю., & Дедюрина Ю.М. (2011). Анализ стоимости болезни лечения пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, в условиях здравоохранения Российской Федерации. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология, 4(1), 1–2.
14. Любов Е.Б., & Саркисян, Г.Р. (2006). Депрессивные расстройства: фармакоэпидемиологические и клинко-экономические аспекты. Социальная и клиническая психиатрия, 16 (2), 93–102.
15. Гвоздецкий, А.Н., Петрова, Н.Н., & Акулин, И.М. (2020). Фармакоэкономический анализ стандартов лечения больных рекуррентным депрессивным расстройством в России. Российский психиатрический журнал, (4), 77–84.
16. Мищенко М.А., & Кононова С.В. (2014). Разработка методологии прогнозирования затрат и выгоды государства от реализации национальной программы по профилактике и лечению атеросклероза. Проблемы стандартизации в здравоохранении, (11–12), 37–41.
17. Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю., & Кузнецов М. Р. (2015). Фармакоэкономический анализ нафтидрофурила у больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Качественная клиническая практика, (4), 15–32.
18. Михайлова Д.О., Лесняк О.М., & Солодовников А.Г. (2006). Сравнительный фармако-экономический анализ различных видов медикаментозного лечения остеопороза у женщин старших возрастных групп (Марковское моделирование). Научно-практическая ревматология, (5), 33–38.
19. Пядушкина Е.А., Герасимова К.В., Горяйнов С.В., Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., & Крысанов И.С. (2012). Сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата Бонвива® (ибандронат) с целью профилактики переломов при постменопаузальном остеопорозе. Современная ревматология, (4), 89–96.
20. Шкробова Н.В., Шелехова Т.В. Махонько М.Н., Зайцева М.Р., & Королев В.В. (2012). Фармакоэкономический анализ антирезорбтивных средств различного механизма действия у больных множественной миеломой с диффузным остеопорозом. In Бюллетень медицинских интернет-конференций (Vol. 2, No. 10, pp. 824–825). Общество с ограниченной ответственностью «Наука и инновации».
21. Сердюченко Н.С., Руденко Э.В., Предко Н.М., & Бевзлюк А.А. (2008). Экономический анализ последствий остеопороза.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Акопян Анна Александровна**, младший научный сотрудник лаборатории биомаркеров старения Российского геронтологического научно-клинического центра РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Akopyan Anna A.**, MD, Junior Researcher, Laboratory of Biomarkers of Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: a.alexandrova18@gmail.com

телефон: +7(903)7455788

ORCID ID: 0000-0002-2362-9798

**Арбатский Михаил Спартакович**, канд. экон. наук, заведующий лабораторией искусственного интеллекта и биоинформатики, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Arbatskiy Mikhail S.**, MD, PhD, Head of the Laboratory of Artificial Intelligence and Bioinformatics, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

E-mail: arbatsky\_ms@rgnkc.ru

телефон: +7(926)479-01-88

ORCID ID: 0000-0003-4188-1898

**Балашова Анастасия Владимировна**, врач-эндокринолог, младший научный сотрудник лаборатории биомаркеров старения Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Balashova Anastasiya V.**, MD, endocrinologist, Junior Researcher, Laboratory of Biomarkers of Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

E-mail: balashova\_av@rgnkc.ru

ORCID ID: 0000-0003-0809-0787

eLibrary SPIN: 4998-1531

**Ильющенко Анна Константиновна**, врач-гериатр, младший научный сотрудник лаборатории биомаркеров старения Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Ilyushchenko Anna K.**, MD, geriatrician, internist, Junior Researcher, Laboratory of Biomarkers of Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

E-mail: Ilyushchenko\_ak@rgnkc.ru

ORCID ID: 0000-0002-3544-5347

eLibrary SPIN: 5507-2852

**Лямзаев Константин Геннадьевич**, канд. биол. наук, заведующий лабораторией клеточных механизмов старения Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Lyamzaev Konstantin G.**, PhD, Head of the Laboratory of Cellular Mechanisms of Aging, Russian Gerontology

Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

E-mail: lyamzaev\_kg@rgnkc.ru

ORCID ID: 0000-0001-9921-8031

**Майтесян Лилит Варшамовна**, врач-кардиолог, Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Maytesyan Lilit V.**, MD, cardiologist, Russian Gerontology Research and Clinical Centre Pirogov National Research Medical University.

**Мачехина Любовь Викторовна**, канд. мед. наук, заведующая лабораторией биомаркеров старения ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

**Machekhina Lubov V.**, MD, PhD, Head of Laboratory of Biomarkers of Aging, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre.

E-mail: machehina\_lv@rgnkc.ru

eLibrary SPIN: 6453-5835

ORCID ID: 0000-0002-2028-3939

**Мельницкая Александра Андреевна**, врач-гериатр, младший научный сотрудник лаборатории биомаркеров старения Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Melnitskaia Aleksandra A.**, MD, geriatrician, Junior Researcher, Laboratory of Biomarkers of Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

E-mail: melnickaya\_aa@rgnkc.ru

ORCID ID: 0009-0009-0858-2053

**Моргунова Галина Васильевна**, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник сектора эволюционной цитогеронтологии биологического факультета ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова.

**Morgunova Galina V.**, PhD, Leading Researcher, Evolutionary Cytogerontology Sector, School of Biology, Lomonosov Moscow State University.

E-mail: morgunova@mail.bio.msu.ru

телефон: +7(495)939-15-90

ORCID ID: 0000-0002-5259-0861

**Москалев Алексей Александрович**, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией эпигенетики и генетики старения Российского геронтологического научно-клинического центра РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Moskalev Alexey A.** MD, PhD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of

Laboratory of Epigenetic and Genetic of Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: amoskalev@list.ru.

телефон: +7(912)149-83-00

ORCID ID: 0000-0002-3248-1633

**Орлова Яна Артуровна**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела возраст-ассоциированных заболеваний медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова.

**Orlova Iana A.**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Age-Related Diseases, Medical Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University.

E-mail: 5163002@bk.ru

телефон: +7(495)531-27-77, доб. 2100

ORCID ID: 0000-0002-8160-5612

**Пыхтина Валентина Сергеевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории биомаркеров старения, Институт изучения старения, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Pykhtina Valentina S.**, MD, PhD, research scientist, Laboratory of Biomarkers of Aging, Institute for Research on Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

E-mail: pyhtina\_vs@rgnkc.ru

ORCID ID: 0000-0003-0622-1886

eLibrary SPIN: 1467-1025

**Стражеско Ирина Дмитриевна**, д-р мед. наук, заместитель директора по трансляционной медицине ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр; ведущий научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова.

**Strazhesko Irina D.**, MD, PhD, professor, Deputy Director for Translational Medicine, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University. Leading Researcher, the Department of Age-Related Diseases, Medical Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University.

E-mail: strazhesko\_id@rgnkc.ru

телефон: +7(903)520-41-54

ORCID ID: 0000-0002-3657-0676

eLibrary SPIN: 9049-7884

**Строчкова Наталья Юрьевна**, студентка факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ им. М.В. Ломоносова.

**Strochkova Natalia Yu.**, student, Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Lomonosov Moscow State University.

E-mail: StroNatala@yandex.ru

ORCID ID: 0009-0007-7255-9291

**Ткачева Ольга Николаевна**, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**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.

E-mail: tkacheva@rgnkc.ru

телефон: +7(499)187-64-67

ORCID ID: 0000-0002-4193-688X

eLibrary SPIN: 6129-5809

**Цой Инна Руслановна**, кардиолог, врач функциональной диагностики ФГБУ ФНКЦ ФМБА.

**Tsoy Inna R.**, MD, cardiologist, Federal Scientific Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

**Челомбитко Мария Александровна**, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории клеточных механизмов старения Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Chelombitko Maria A.** PhD, Researcher, Laboratory of Cellular Mechanisms of Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

E-mail: chelombitko\_ma@rgnkc.ru

телефон: +7-906-742-13-29

ORCID ID: 0000-0002-3902-7812

**Чуров Алексей Викторович**, канд. биол. наук, директор института старения Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

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

E-mail: churov\_av@rgnkc.ru

ORCID ID: 0000-0002-3920-7581

# ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами.

**Внимание! При несоответствии рукописи стать нижеприведенным правилам рукопись не будет принята в редакцию и будет отправлена авторам на доработку!**

## 1. РУКОПИСЬ И ОБЩИЕ ПРАВИЛА ЕЕ ОФОРМЛЕНИЯ

Направляется в редакцию в электронном варианте через онлайн-форму (<https://www.geriatr-news.com>). Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение \*.doc, \*.docx, \*.rtf).

**1.1. Объем полного текста рукописи** (оригинальные исследования, лекции, обзоры), включая таблицы и список литературы, не должен превышать:

- обзоры — до 4500 слов, до 35 ссылок;
- оригинальные — до 3500 слов, до 10 ссылок.

Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, не более 4000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов.

**1.2. Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 14 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

**1.3. Файл с текстом статьи,** загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

## 2. ШАБЛОН СТРУКТУРЫ РУКОПИСИ

### 2.1. Русскоязычная аннотация

*Название статьи.*

*Авторы* (e.g. Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.).

*Учреждения.* Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны и адрес местонахождения организации. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

*Резюме статьи* должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию ра-

боты. Объем текста резюме должен быть в пределах 100–300 слов. Для обзорных статей и клинических случаев допустима неструктурированная аннотация. Объем аннотации остается не более 300 слов.

*Ключевые слова.* Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке и быть разделены точкой с запятой (;).

### 2.2. Англоязычная аннотация

*Title.* Англоязычное название должно быть верным с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

*Authors.* ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в статьях, ранее опубликованных в зарубежных журналах. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN (см. ниже).

*Affiliation.* Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru

*Abstract.* Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть верной с точки зрения английского языка.

*Keywords.* Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH). <https://meshb.nlm.nih.gov/search>

### 2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках)

Должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

### 2.4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

*Информация о конфликте интересов.* Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес



к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

**Информация о финансировании.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

**Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами. Информация о вкладе каждого автора и лиц, указанных в разделе «Благодарности» (анализ полученных данных, написание текста, проверка окончательного варианта статьи и так далее).

## 2.5. Список литературы

В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них следующие.

В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а НЕ в алфавитном порядке.

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 20, в обзорах — до 60 источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.

В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. В случае если у публикации более 4 авторов, после 3-го автора необходимо поставить сокращение «...» или «...», et al.». Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя.

Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице.

**Англоязычные источники** следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>)

Пример оформления:

Taylor S.I., Blau J.E., Rother K.I. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol*

*Metab.* 2015;100(8):2849-2852. doi: 10.1210/jc.2015-1884

**Русскоязычные источники** необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008;

После указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице. При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgm>.

Пример оформления:

Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом. // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2011. — №1 — С.23-31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planirovanie beremennosti u zhenshchin s sakharnym diabetom. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ).]

Если у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить вместо транслитерации — так же, как и транслитерацию, в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru.

Пример оформления:

Дудинская Е.Н. и др. Применение терипаратида в лечении тяжелого остеопороза в гериатрической практике: описание клинического случая // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — № 4. [Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Macheikhina L.V., Ostapenko V.S., Brailova N.V. Use of teriparatide in treatment of severe osteoporosis in geriatric practice: a clinical case review. *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):80-89. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/omet10052>

## 2.6. Контактная информация

Последовательно указываются все авторы рукописи: ФИО (полностью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Для каждого автора необходимо также указать ORCID и e-library SPIN. Отдельно следует выделить (значком \*) автора для связи с авторским коллективом, и только для него указать контактный email. Адреса и телефоны, а также email других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

## 3. ВИЗУАЛЬНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ СТАТЬИ

### 3.1. Таблицы

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представлен-

ную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

### 3.2. Рисунки

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

### 3.3. Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации

Данный вид иллюстраций необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата \*.jpeg, \*.bmp, \*.gif (\*.doc и \*.docx — в случае если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Илья Ильич Мечников).

### 4. СОКРАЩЕНИЯ

Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных, представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами \*, \*\*, †, ††, ‡, ‡‡ и т.п.

### 5. СООТВЕТСТВИЕ НОРМАМ ЭТИКИ

Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

### 6. СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате \*.pdf или \*.jpg).

В число обязательных документов входит *сопроводительное письмо*, подписанное всеми авторами статьи (или несколько писем, в совокупности содержащих подписи всех авторов рукописи). Сопроводительное письмо должно:

- быть создано на официальном бланке учреждения с указанием контактных данных и руководителя;
- содержать подписи всех авторов рукописи (в случае, когда авторы рукописи работают в разных учреждениях, городах, странах, можно представить несколько сопроводительных писем; при этом в редакции журнала должны оказаться подписи ВСЕХ АВТОРОВ рукописи);
- *быть заверено у руководителя подразделения и учреждения (не обязательно, на усмотрение учреждения).*

Статьи можно загрузить в личном кабинете на сайте журнала <https://www.geronauka.com>.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК