

**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 Лямзаева К.Г.

**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 1831  
Подписано в печать 30.11.2023

Статьи журнала представлены в Российской универсальной  
научной электронной библиотеке <https://elibrary.ru>  
DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023

Подписной индекс в электронном каталоге Почты России ПБ496

Издается с 2023 года на русском и английском языках

**SCIENTIFIC BIOMEDICAL JOURNAL**

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 Journal preparation**

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

Cover image Lyamzaev Konstantin

**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 № 1831 dated 30.11.2023

Full text of our articles are available at  
<https://elibrary.ru>  
DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023

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

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

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

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

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

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

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

Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre.

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

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

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

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

Тюменского государственного медицинского университета.

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

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

**Рogaев 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 .....	126
-----------------------	-----

## Главная тема

Возрастные изменения и потеря устойчивости почечной ткани к повреждениям: роль снижения количества прогениторных клеток почки при старении .....	127
<i>(Буян М.И., Андрианова Н.В., Плотников Е.Ю.)</i>	

## Обзоры

Половые и возрастные различия пациентов с хронической сердечной недостаточностью .....	134
<i>(Бродовская Т.О., Вишивцев К.С.)</i>	

## Оригинальные исследования

Старение сосудов и биология теломер: роль дефицита витамина Д3 .....	143
<i>(Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д., Браилова Н.В., Шарашкина Н.В.)</i>	

## Разное

Биобанк Института изучения старения РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова — первые результаты деятельности .....	152
<i>(Кубрикова А.А., Королев Д.Е., Стражеско И.Д., Чуров А.В., Ткачева О.Н.)</i>	
Рекомендации по созданию клиники активного долголетия .....	160
<i>(Арбатский М.С., Чуров А.В.)</i>	

## TABLE OF CONTENT

Editor's letter .....	126
-----------------------	-----

### Main Topic

Age-Related Changes in Kidney and Loss of Resistance to Damage: The Role of the Decrease in the Number of Kidney Progenitor Cells during Aging. ....	127
<i>(Buyan M.I., Andrianova N.V., Plotnikov E.Y.)</i>	

### Reviews

Age and Sex Differences in Patients with Chronic Heart Failure. ....	134
<i>(Brodovskaya T.O., Vshivtsev K.S.)</i>	

### Original studies

Vascular Aging and Telomere Biology: The Role of Vitamin D3 Deficiency .....	143
<i>(Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D., Brailova N.V., Sharashkina N.V.)</i>	

### Miscellaneous

Biobank of the Institute on Aging Research of the Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University: First Results ....	152
<i>(Kubrikova A.A., Korolev D.E., Strazhesko I.D., Churov A.V., Tkacheva O.N.)</i>	
Recommendations for Establishing an Active Longevity Clinic .....	160
<i>(Arbatskiy M.S., Churov A.V.)</i>	

## ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Рады представить вам третий номер журнала «Проблемы геронауки», в котором собраны статьи, касающиеся различных аспектов старения, освещены некоторые вопросы организации научных исследований для борьбы с ним.

В качестве главной темы номера выбрана статья «Возрастные изменения и потеря устойчивости почечной ткани к повреждениям: роль снижения количества прогениторных клеток почки при старении». В работе рассмотрены возрастные изменения, происходящие в почках на гистологическом и молекулярном уровнях, связанные с клеточным циклом, функционированием митохондрий, окислительным повреждением и воспалением.

Екатеринбургские авторы в обзоре литературы систематизировали современные научные данные о половых различиях в течении хронической сердечной недостаточности, в том числе у пациентов пожилого и старческого возраста. В работе рассмотрены вопросы эпидемиологии ХСН, патофизиологии и клиники ХСН, а также фармакологической терапии ХСН с учетом полового диморфизма.

В оригинальном исследовании номера представлены интересные данные о роли дефицита витамина D3 в старении сосудов.

Другая статья посвящена недавно созданному биобанку Института изучения старения Российского геронтологического научно-клинического центра РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, в котором собраны уникальные коллекции биоматериала долгожителей, супердолгожителей, а также пациентов с различными возраст-зависимыми заболеваниями и гериатрическими синдромами. В материале представлены первые результаты работы биобанка, его роль в проведении междисциплинарных научных проектов и клинических исследований.

Содержание номера может заинтересовать широкий круг читателей, связанных с изучением механизмов старения и развития возраст-зависимых состояний.

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

---

## DEAR COLLEAGUES!

The third issue of the journal concerns the diverse aspects of ageing and highlights important issues in conducting scientific research aimed at combating it.

“Age-Related Changes in Kidney and Loss of Resistance to Damage: The Role of the Decrease in the Number of Kidney Progenitor Cells during Aging” is a leading article and represents the theme of current issue. The article discusses age-related changes in kidneys on the histological and molecular levels associated with the cell cycle, mitochondrial functioning, oxidative damage and inflammation.

A literature review conducted by authors from Ekaterinburg summarizes the latest scientific findings on gender differences in chronic heart failure (CHF) including older and oldest-old patients. Through an in-depth analysis, the work covers the epidemiology, pathophysiology, clinical features, and pharmacological management of CHF, with a particular focus on sexual dimorphism.

An original study of this issue provides interesting data on the role of vitamin D3 deficiency in vascular aging.

In addition to other subjects, there is an article that delves into the Aging Institute Biobank (hereinafter “Biobank”), which has been set up at the Russian Gerontology Research and Clinical Centre of Pirogov Russian National Research Medical University; The Biobank contains unique reserves of biomaterial originating from both super-agers and individuals suffering from diverse age-related diseases and geriatric syndromes. Its inaugural findings and integral role in conducting interdisciplinary scientific endeavors and clinical studies are discussed in the article.

The issue's contents could capture the attention of a broad spectrum of readers who are concerned with the mechanisms of aging and the emergence of age-related conditions.

**Olga Tkacheva**, MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Editor-in-Chief

# ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ПОТЕРЯ УСТОЙЧИВОСТИ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ К ПОВРЕЖДЕНИЯМ: РОЛЬ СНИЖЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ПОЧКИ ПРИ СТАРЕНИИ

DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-127-133

УДК: 576.7, 57.054

Буян М.И.<sup>1</sup>, Андрианова Н.В.<sup>2</sup>, Плотников Е.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Факультет биоинженерии и биоинформатики, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>2</sup> НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

## Резюме

В процессе старения многие органы претерпевают негативные изменения, ухудшающие их функционирование и способность к регенерации. В частности, почки с возрастом становятся более уязвимыми к острому повреждению, и повышается вероятность его перехода в хроническую болезнь почек. Во многом это может быть обусловлено снижением количества резидентных прогениторных клеток почки. В данном обзоре рассмотрены возрастные изменения, происходящие в почках на гистологическом и молекулярном уровнях, в том числе связанные с клеточным циклом, функционированием митохондрий, окислительным стрессом и хроническим воспалением. В данном обзоре описаны имеющиеся исследования резидентных стволовых клеток почек, их ниши, морфология, возможные маркеры, а также динамика их количества в процессе старения организма. На основе молекулярных и клеточных механизмов рассматриваются причины возрастного снижения регенеративного потенциала почек.

**Ключевые слова:** почка; резидентные прогениторные клетки; ниша стволовых клеток; митохондрии; старение.

**Для цитирования:** Буян М.И., Андрианова Н.В., Плотников Е.Ю. Возрастные изменения и потеря устойчивости почечной ткани к повреждениям: роль снижения количества прогениторных клеток почки при старении. *Проблемы геронауки*. 2023; 3: 127–133. DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-127-133

## AGE-RELATED CHANGES IN KIDNEY AND LOSS OF RESISTANCE TO DAMAGE: THE ROLE OF THE DECREASE IN THE NUMBER OF KIDNEY PROGENITOR CELLS DURING AGING

Buyan M.I.<sup>1</sup>, Andrianova N.V.<sup>2</sup>, Plotnikov E.Y.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

## Abstract

Many organs undergo negative changes during aging that affect their functions and ability to regenerate. In particular, the kidneys become more susceptible to acute injury and are more likely to develop chronic kidney disease with age. One of the reasons for this may be a decrease in the number of kidney resident progenitor cells. This review addresses age-related changes that occur in the kidneys at the histological and molecular levels, including those related to the cell cycle, mitochondrial function, oxidative stress, and chronic inflammation. This review describes the available studies on resident kidney stem cells, their niches, morphology, possible markers, and the dynamics of their numbers during the aging process. The reasons for the age-related decline in renal regenerative potential are considered based on molecular and cellular mechanisms.

**Keywords:** kidney; resident progenitor cells; progenitor cell niche; mitochondria; aging.

**For citation:** Buyan M.I., Andrianova N.V., Plotnikov E.Y. Age-Related Changes in Kidney and Loss of Resistance to Damage: The Role of the Decrease in the Number of Kidney Progenitor Cells during Aging. *Problems of Geroscience*. 2023; 3: 127–133. DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-127-133

## ВВЕДЕНИЕ

Старение негативно влияет на многие функции организма, что в итоге приводит к необратимым последствиям для здоровья и снижению качества жизни пожилых людей. Почки, как и многие другие органы, в процессе старения подвергаются физиологическим изменениям, ухудшающим их ключевые функции. Одно из последствий подобных изменений — увеличение вероятности острого почечного повреждения (ОПП) и риска его перехода в хроническую болезнь почек (ХБП) [1].

Возможной причиной снижения с возрастом устойчивости почечной ткани к повреждению может быть уменьшение количества резидентных прогениторных клеток. Такая динамика количества резидентных прогениторных клеток при старении была ранее показана для ряда органов, включая скелетные мышцы, головной мозг и кишечник [2–4]. Последние годы идет активное изучение резидентных прогениторных клеток почек, их характеристик, специфических маркеров, а также динамики их количества с возрастом.

## ВЛИЯНИЕ СТАРЕНИЯ НА ФУНКЦИЮ И РЕГЕНЕРАЦИЮ ПОЧКИ

### 1. Изменения, наблюдаемые в почке при старении

С возрастом в почках происходят физиологические изменения, затрагивающие и ухудшающие многие важные функции органа. На структурном уровне нормальное старение почки обусловлено потерей нефронов: как клубочков, так и канальцев, что снижает

общую массу почки [5]. К тому же старение почки характеризуется гломерулосклерозом и тубулоинтерстициальным фиброзом, которые являются компенсаторными механизмами в случае потери функциональных единиц органа. В совокупности такие изменения в почке называют нефросклерозом и выявляют с помощью морфометрических измерений на гистологических препаратах [6]. Подобные структурные изменения зачастую не влияют на функцию почки на физиологическом уровне. Так, например, при нефросклерозе не всегда наблюдается уменьшение скорости клубочковой фильтрации или увеличение креатинина в крови [7]. Однако такие изменения вносят вклад в развитие уязвимости стареющей почки к повреждению.

ОПП представляет собой резкое, но потенциально обратимое снижение функции почек, в основе которого в большинстве случаев лежит нарушение работы или гибель эпителия почечных канальцев. ОПП является одной из наиболее частых патологий пожилых пациентов [1]. К тому же у пожилых людей ОПП с большей вероятностью переходит в ХБП, которая требует если не пересадки здорового органа, то замещающей терапии в виде диализа. Предполагается, что это происходит в том числе потому, что почка из-за сниженного регенеративного потенциала не успевает устранить последствия острого повреждения, что приводит в итоге к развитию хронической функциональной недостаточности органа [1].

На уязвимость стареющей почки к ОПП влияет множество факторов, среди которых отмечают изменение экспрессии факторов роста, хроническую выработку маркеров почечного повреждения, воспаление,

нарушение ангиогенеза, потерю функциональных единиц почки и приобретение эпителиоцитами канальцев сенесцентного фенотипа, а также усиление профибротических процессов [1]. Во многом из-за описанных ниже патологических процессов в стареющей почке при повреждении происходит не восстановление, а рубцевание поврежденной ткани за счет фиброза. Поэтому стареющая почка более чувствительна к нефротоксическим воздействиям по сравнению с молодым органом [8].

## 2. Снижение пролиферации клеток

С возрастом клетки почки перестают активно делиться и выводятся из клеточного цикла в апоптоз. На это влияет как укорочение теломер, так и накопленные клеткой за жизнь различные повреждения [9]. Также большой вклад вносят сбои в системе регуляции клеточного цикла. В частности, экспрессия ингибитора циклин-зависимой киназы 4/6 (CDK4/6) P16INK4A, блокирующего клеточный цикл, повышается в эпителиальных и интерстициальных клетках стареющей почки. Было показано, что подавление экспрессии P16INK4A приводило к активации пролиферации и улучшению регенерации после ОПП у старых крыс [10]. Также показано, что арест клеточного цикла клеток эпителия почечных канальцев в G2/M фазе приводит к запуску экспрессии клетками профибротических цитокинов, что негативно влияет на репарационную способность органа после ОПП [11]. В совокупности это приводит к тому, что клетки эпителия почечных канальцев приобретают сенесцентный фенотип. В данном состоянии клетки находятся в перманентном аресте клеточного цикла, а также характеризуются аномальным секреторным фенотипом, который мешает работе окружающих их клеток [12].

Кроме того, с возрастом клетки эпителия почечных канальцев теряют способность к нормальной экспрессии различных факторов роста. Так, в почке у стареющих организмов снижается экспрессия факторов, способствующих ангиогенезу и пролиферации клеток, среди которых фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF) и инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) [13]. Вместе с этим в стареющем организме значительно увеличивается экспрессия TGF- $\beta$ 1 — профибротического фактора роста, что в итоге приводит к развитию фиброза на месте повреждения [14]. Дисбаланс в экспрессии факторов роста ведет к развитию тяжелого тубулоинтерстициального фиброза и антиангиогенного микроокружения, что в результате снижает функцию почки [15].

## 3. Развитие окислительного стресса

Более того, вероятность развития спонтанного окислительного стресса в почке значительно возрастает с возрастом [16]. Окислительный стресс является следствием потери баланса между образованием свободных радикалов и их своевременной утилизацией антиоксидантной системой клеток. Свободные радикалы, такие как АФК, формируются при нормальном

физиологическом состоянии, а не только в патологии, и активно нейтрализуются антиоксидантной системой защиты клетки [17]. К тому же в зависимости от концентрации АФК могут выступать в качестве вторичных посредников в некоторых сигнальных каскадах клетки [18].

Почка является органом, который потребляет большое количество кислорода. АФК играют не последнюю роль в регуляции работы почки, что влечет за собой большую уязвимость почечной ткани к разбалансировке редокс-системы и в итоге к окислительному стрессу [19]. Образование избыточного количества АФК может происходить как в корковой, так и в мозговой зоне почки и приводить к различным патологическим процессам — от нарушений кровяного давления из-за дисрегуляции реабсорбции натрия и удержания воды до развития воспаления и последующего фиброза почечной ткани [20]. Поэтому изменение количества АФК является одним из маркеров развития ОПП как у молодых, так и у пожилых пациентов [21].

Так, повреждения, накапливающиеся в митохондриях, приводят к выработке АФК в клетке, накопление которых вызывает дисфункцию митохондрий и индукцию цитохром с-опосредованного апоптоза. В частности, в стареющей почке на базальном уровне было выявлено повышенное содержание в цитозоле цитохрома с и каспазы 3/9, которые являются активаторами апоптоза. После вызванного ишемией ОПП уровень каспазы 3/9 был еще более высоким (по сравнению с базальным уровнем) в клетках канальцев старых мышей [22–24]. В целом ухудшения в биологических процессах клетки описываются для различных тканей и органов стареющих организмов. В частности, ранее было показано, что с возрастом происходит падение мембранного потенциала митохондрий и увеличение утечки протонов [25].

## 4. Хроническое воспаление

Дисрегуляция в работе иммунной системы в стареющей почке приводит к развитию хронического воспаления на месте повреждения, что затрудняет полную регенерацию органа [12, 26]. Считается, что это играет одну из ключевых ролей в переходе ОПП в ХБП, так как маркеры хронического воспаления были найдены у значительной доли пожилых пациентов с ХБП [27]. Также провоспалительные цитокины могут ингибировать деление эпителиоцитов, что усугубляет повреждение функциональных единиц почки [6]. К тому же провоспалительные цитокины могут индуцировать фиброз, мешая дальнейшей регенерации органа и в итоге приводя почку к хроническому патологическому состоянию [6].

## НИШИ РЕЗИДЕНТНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК В ПОЧКЕ

Термин «резидентные прогениторные клетки» применяется ко всем олигопотентным прогениторным

клеткам и означает, что данные клетки в результате активации могут сформировать терминально дифференцированные клетки ткани лишь определенного органа [28]. Резидентные стволовые клетки обычно находятся в особом микроокружении, которое принято называть нишами. Ниши обеспечивают сохранность стволовых клеток в спящем состоянии и регулируют их деятельность при необходимости активации, преимущественно при помощи паракринной регуляции [29]. Чаще всего именно клетки, образующие нишу, передают прогениторным клеткам сигнал об активации деления при наличии повреждения и необходимости начала регенеративных процессов [29]. Поэтому повреждение ниши, например в процессе старения, отрицательно влияет на сохранность пула прогениторных клеток, что в итоге негативно сказывается на регенеративной способности органов [29].

В почке имеются, предположительно, две ниши резидентных прогениторных клеток — почечный сосочек и S3-сегмент канальца [30]. В ряде исследований предполагается, что именно почечный сосочек является основной нишей резидентных прогениторных клеток почки [31, 32]. Ниши резидентных прогениторных клеток в других органах имеют некоторые общие черты, в частности гипоксическое микроокружение [33]. Этот факт является хорошим аргументом в пользу того, что именно почечный сосочек является нишей резидентных прогениторных клеток почки, так как зона почечного сосочка является гипоксичной [34]. Помимо этого, в почечном сосочке находится большое количество клеток с замедленным клеточным циклом [35], которые также положительно окрашиваются на некоторые маркеры прогениторных клеток, таких как гликозилированные CD133 в почке человека или нестин в почке грызунов [32, 36]. Кроме того, клетки, положительно окрашивающиеся на маркеры резидентных прогениторных клеток почки, обнаруживаются рассеянными и по S3 сегменту канальца [37–39].

## ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ПОЧКИ

Описано, что клетки, предположительно являющиеся резидентными прогениторными клетками почки, имеют яркие морфологические особенности, в частности высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение и отсутствие щеточной каемки (щеточная каемка — признак терминально дифференцированных клеток эпителия почечных канальцев), а также отличаются малым количеством митохондрий [37]. Кроме того, ряд исследований направлено на выявление специфических маркеров резидентных прогениторных клеток почки, которые могут отличаться у человека и грызунов [37, 40–42].

Важным вопросом является функциональная активность прогениторных клеток почек. В целом митохондрии в прогениторных клетках играют важную роль в регуляции жизнедеятельности, включая не только обеспечение энергетических потребностей:

так, митохондрии участвуют в регуляции дифференцировки или, наоборот, сохранении клеток в состоянии покоя [43]. К тому же основным процессом энергетического метаболизма прогениторных клеток является гликолиз [44], поэтому морфология митохондрий в прогениторных клетках может отличаться от морфологии в терминально дифференцированных клетках, и ее изменение может свидетельствовать о начале дифференцировки [45].

Однако с возрастом могут происходить изменения, приводящие к нарушению работы митохондрий в прогениторных клетках [46]. Так, накопление мутаций в митохондриальной ДНК приводит к сбою в системе обновления пула, а также мешает правильной дифференцировке прогениторных клеток [47]. Также повреждения митохондрий в прогениторных клетках приводят к увеличению выработки активных форм кислорода, что в итоге может вести к гибели прогениторных клеток [46].

Тем не менее до сих пор не существует единого мнения касательно того, отличается ли мембранный потенциал митохондрий в прогениторных клетках от мембранного потенциала в дифференцированных клетках. Единичные работы показывают, что гемопоэтические стволовые клетки имеют повышенный трансмембранный митохондриальный потенциал по сравнению с дифференцированными клетками [48]. Такое различие в трансмембранном потенциале у некоторых прогениторных клеток используется для их сортировки от терминально дифференцированных клеток [49]. Также ранее было выявлено, что мембранный потенциал митохондрий фибробластов значительно ниже, чем в эмбриональных стволовых клетках и в индуцированных плюрипотентных стволовых клетках, полученных из фибробластов [50]. Это может говорить о том, что по мере дифференцировки в прогениторных клетках снижается мембранный потенциал.

Кроме того, для прогениторных клеток некоторых органов показана тенденция к увеличению уровня окислительного стресса в процессе старения [51], что также является косвенной характеристикой функционирования митохондрий. Не исключено, что для резидентных прогениторных клеток почки это тоже может быть характерно, тем более что почка имеет уникальное кислородное микроокружение.

## ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВА РЕЗИДЕНТНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК В ДРУГИХ ОРГАНАХ

В отличие от почек, динамика с возрастом резидентных прогениторных клеток была изучена для многих органов. В частности, резидентные стволовые клетки скелетных мышц, или сателлитные клетки, обновляют изношенные мышечные волокна и поддерживают их нормальную работу. Сателлитные клетки несут специфичные для них маркеры прогениторности (Pax7, Myf5), а также удерживают BrdU-метку [2].

При нормальном (не патологическом) состоянии скелетных мышц большинство сателлитных клеток находится в спящем состоянии [52]. Однако в ответ на повреждение большая часть из пула сателлитных клеток активируется и начинает пролиферировать, образуя новые мышечные волокна. По окончании процесса регенерации мышечной ткани сателлитные клетки переходят обратно в спящее состояние [53]. Показано, что с возрастом у сателлитных клеток сильно снижается способность к регенерации мышечных волокон [54]. Причиной этого являются приобретение клетками сенесцентного фенотипа, неправильная работа системы, отвечающей за регуляцию клеточного цикла, а также в целом истощение пула резидентных прогениторных клеток скелетных мышц [55]. В совокупности эти разрушающие факторы оказывают большой вклад в развитие распространенного старческого заболевания — саркопении, которая проявляется уменьшением общей скелетной мышечной массы [56, 57].

Нейрональные стволовые клетки (НСК), расположенные в мозге в специальных нишах с особым микроокружением, также теряют способность к самовозобновлению пула и, как следствие, формированию новых нейронов с возрастом. Это может быть ассоциировано с нехваткой активирующих НСК сигналов извне, что может объясняться изменением микроокружения в их нише [3], вследствие чего НСК теряют способность к пролиферации и регенерации тканей мозга. Более того, нарушения самообновления пула НСК приводят к резкому снижению регенеративного потенциала нервной ткани [58]. Такие изменения в итоге приводят к развитию различных старческих нейродегенеративных заболеваний [3, 59].

Стволовые клетки сердца (СКС) играют важную роль в обновлении тканей сердца и поддержании нормальной работы органа. Однако было показано, что СКС, выделенные из сердца стареющего организма, имеют более низкую пролиферативную активность. К тому же они плохо возобновляли собственный пул в сердце, а также хуже дифференцировались в кардиомиоциты [60]. В результате серьезные нарушения в регенерации и обновлении тканей сердца у пожилых людей приводят к сердечной недостаточности и некоторым другим возрастным болезням сердца [61].

Процессы старения также негативно влияют на состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), повышая как риски развития различных заболеваний, так и в целом ухудшая общую функцию органа [4]. Разрушающие возрастные изменения в том числе связывают с ухудшением регенерации ЖКТ за счет резидентных стволовых клеток кишечника (СКК). На снижение регенеративной способности СКК влияют как изменение их собственной морфологии, так и разрушающие процессы в организации архитектуры их ниш [62]. Примечательно, что, в отличие от некоторых других соматических прогениторных клеток, у СКК именно качественные изменения обуславливают снижение их пролиферативной и регенерационной

способности, тогда как их количество незначительно изменяется с возрастом [63].

## ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВА РЕЗИДЕНТНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК В ПОЧКЕ

Относительно почки на данный момент существует не так много данных, описывающих динамику резидентных прогениторных клеток при старении [64]. Ранее было показано, что у крыс с возрастом уменьшается количество клеток, удерживающих метку BrdU [65].

Более того, было показано, что с возрастом происходит снижение количества резидентных прогениторных клеток почки, несущих определенный маркер стволовых клеток — нестин [66]. Нестин — белок промежуточных филаментов, экспрессируется в клетках-предшественниках нейронов и олигодендроцитов, развивающихся скелетных и сердечных миоцитах, в мезонефросе и эндотелиальных клетках развивающихся сосудов, поэтому считается маркером прогениторных клеток [67]. В отношении почек ранее было показано, что прогениторные CD133-положительные клетки человека коэкспрессируют нестин [42], а также такие клетки локализуются в основном в предположительной нише резидентных прогениторных клеток почки — в почечном сосочке [32].

Так, при использовании трансгенных мышей, несущих под промотором нестина репортерный ген GFP, было показано, что количество нестин-положительных клеток в почках с возрастом падает [66]. Также было показано снижение количества ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) в почках от старых мышей. Действительно, скорость пролиферации первичной культуры эпителия почечных канальцев (ЭПК) от молодых мышей, притом что изначально количество нестин-положительных клеток в ней было больше, была значительно выше, чем от старой. Помимо этого, культуры ЭПК от молодых мышей оказались более устойчивыми к нефротоксическим воздействиям. Так, выживаемость клеток культур ЭПК от молодых мышей после инкубации с нефротоксическим веществом цисплатином была выше, как и скорость восстановления после кислородно-глюкозной депривации [66].

Как было сказано выше, трансмембранный митохондриальный потенциал также является одним из важнейших маркеров старения. В культуре ЭПК от молодых мышей трансмембранный митохондриальный потенциал был выше, чем в культуре от старых. Более того, падение трансмембранного потенциала митохондрий наблюдалось как в нестин-положительных, так и в нестин-отрицательных клетках в культуре ЭПК от старой мыши [66].

Снижение трансмембранного митохондриального потенциала может приводить к увеличению уровня окислительного стресса [68, 69]. Выявление активных форм кислорода с помощью специфической флуоресцентной краски показало, что в культурах ЭПК

от старых мышей конститутивный уровень окислительного стресса значительно выше, чем в культурах от молодых мышей [66].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возрастные изменения негативно сказываются на функционировании многих органов, и почки не являются исключением (рис. 1). Одним из наиболее негативных процессов старения, приводящих к снижению регенеративного потенциала, является истощение пула резидентных прогениторных клеток. Долгое время в отношении почек динамика резидентных

прогениторных клеток с возрастом не была охарактеризована, в отличие от многих других органов. Однако недавние результаты показывают, что резкое уменьшение количества резидентных прогениторных клеток почки действительно может объяснять возрастное снижение регенеративной способности почечной ткани и наблюдаемое падение устойчивости к повреждающим воздействиям.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

**Источники финансирования.** Работа поддержана Российским научным фондом (грант 21-75-30009).

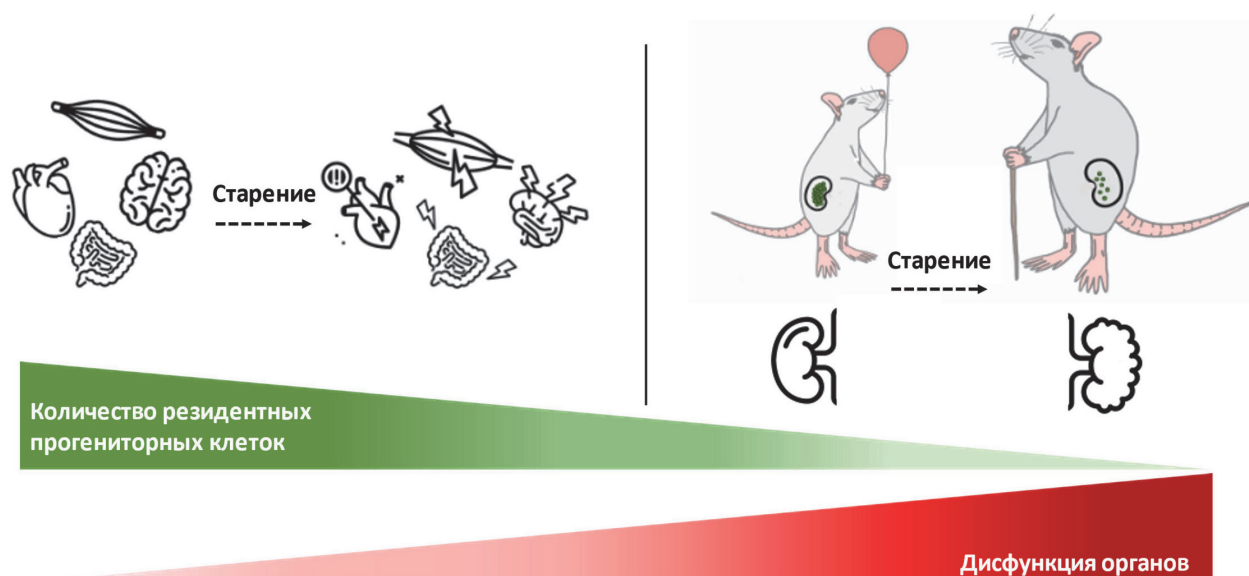


Рисунок 1 — Влияние снижения количества прогениторных клеток почек при старении на уязвимость органов к действию повреждающих факторов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferenbach D.A., Bonventre J.V. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD // *Nat. Rev. Nephrol.* 2015. Vol. 11, № 5. P. 264–276.
2. Gros J. et al. A common somitic origin for embryonic muscle progenitors and satellite cells // *Nature.* 2005. Vol. 435, № 7044. P. 954–958.
3. Apple D.M., Solano-Fonseca R., Kokovay E. Neurogenesis in the aging brain // *Biochem. Pharmacol.* 2017. Vol. 141. P. 77–85.
4. Jasper H. Intestinal Stem Cell Aging: Origins and Interventions // *Annu. Rev. Physiol.* 2020. Vol. 82. P. 203–226.
5. Nyengaard J.R., Bendtsen T.F. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man // *Anat. Rec.* 1992. Vol. 232, № 2. P. 194–201.
6. Rule A.D. et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults // *Ann. Intern. Med.* 2010. Vol. 152, № 9. P. 561–567.
7. Rule A.D., Cornell L.D., Poggio E.D. Senile nephrosclerosis—does it explain the decline in glomerular filtration rate with aging? // *Nephron Physiol.* 2011. Vol. 119 Suppl 1. P. 6–11.
8. Wang X., Bonventre J.V., Parrish A.R. The aging kidney: increased susceptibility to nephrotoxicity // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15, № 9. P. 15358–15376.
9. Yang H., Fogo A.B. Cell senescence in the aging kidney // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 21, № 9. P. 1436–1439.
10. Braun H. et al. Cellular senescence limits regenerative capacity and allograft survival // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. Vol. 23, № 9. P. 1467–1473.
11. Yang L. et al. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury // *Nat. Med.* 2010. Vol. 16, № 5. P. 535–543, 1p following 143.
12. van Deursen J.M. The role of senescent cells in ageing // *Nature.* 2014. Vol. 509, № 7501. P. 439–446.
13. Kang D.H. et al. Impaired angiogenesis in the aging kidney: vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 in renal disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2001. Vol. 37, № 3. P. 601–611.
14. Ruiz-Torres M.P. et al. Age-related increase in expression of TGF- $\beta$ 1 in the rat kidney: relationship to morphologic changes // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998. Vol. 9, № 5. P. 782–791.
15. Thakar C.V. et al. Identification of thrombospondin 1 (TSP-1) as a novel mediator of cell injury in kidney ischemia // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115, № 12. P. 3451–3459.
16. Liguori I. et al. Oxidative stress, aging, and diseases // *Clin. Interv. Aging.* 2018. Vol. 13. P. 757–772.
17. Locatelli F. et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18, № 7. P. 1272–1280.
18. Birben E. et al. Oxidative stress and antioxidant defense // *World Allergy Organ. J.* 2012. Vol. 5, № 1. P. 9–19.
19. Himmelfarb J. Relevance of oxidative pathways in the pathophysiology of chronic kidney disease // *Cardiol. Clin.* 2005. Vol. 23, № 3. P. 319–330.
20. Nistala R., Whaley-Connell A., Sowers J.R. Redox control of renal function and hypertension // *Antioxid. Redox Signal.* 2008. Vol. 10, № 12. P. 2047–2089.
21. Tbahriti H.F. et al. Effect of different stages of chronic kidney disease and renal replacement therapies on oxidant-antioxidant balance in uremic patients // *Biochem. Res. Int.* 2013. Vol. 2013. P. 358985.
22. Jankauskas S.S. et al. The age-associated loss of ischemic preconditioning in the kidney is accompanied by mitochondrial dysfunction, increased protein acetylation and decreased autophagy // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 44430.

23. Choksi K.B. et al. Age-related increases in oxidatively damaged proteins of mouse kidney mitochondrial electron transport chain complexes // *Free Radic. Biol. Med.* 2007. Vol. 43, № 10. P. 1423–1438.
24. Qiao X. et al. Mitochondrial pathway is responsible for aging-related increase of tubular cell apoptosis in renal ischemia/reperfusion injury // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2005. Vol. 60, № 7. P. 830–839.
25. Serviddio G. et al. Bioenergetics in aging: mitochondrial proton leak in aging rat liver, kidney and heart // *Redox Rep.* 2007. Vol. 12, № 1. P. 91–95.
26. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty // *Nat. Rev. Cardiol.* 2018. Vol. 15, № 9. P. 505–522.
27. Shlipak M.G. et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency // *Circulation.* 2003. Vol. 107, № 1. P. 87–92.
28. Kolios G., Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine // *Respiration.* 2013. Vol. 85, № 1. P. 3–10.
29. Ferraro F., Celso C.L., Scadden D. Adult stem cells and their niches // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010. Vol. 695. P. 155–168.
30. Andrianova N.V. et al. Kidney Cells Regeneration: Dedifferentiation of Tubular Epithelium, Resident Stem Cells and Possible Niches for Renal Progenitors // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, № 24.
31. Oliver J.A. et al. The renal papilla is a niche for adult kidney stem cells // *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 114, № 6. P. 795–804.
32. Patschan D. et al. Normal distribution and medullary-to-cortical shift of Nestin-expressing cells in acute renal ischemia // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71, № 8. P. 744–754.
33. Mohyeldin A., Garzón-Muvdi T., Quiñones-Hinojosa A. Oxygen in stem cell biology: a critical component of the stem cell niche // *Cell Stem Cell.* 2010. Vol. 7, № 2. P. 150–161.
34. Pannabecker T.L., Layton A.T. Targeted delivery of solutes and oxygen in the renal medulla: role of microvessel architecture // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2014. Vol. 307, № 6. P. F649–F655.
35. Huling J., Yoo J.J. Comparing adult renal stem cell identification, characterization and applications // *J. Biomed. Sci.* 2017. Vol. 24, № 1. P. 32.
36. Grange C. et al. Protective effect and localization by optical imaging of human renal CD133+ progenitor cells in an acute kidney injury model // *Physiol Rep.* 2014. Vol. 2, № 5. P. e12009.
37. Smeets B. et al. Proximal tubular cells contain a phenotypically distinct, scattered cell population involved in tubular regeneration // *J. Pathol.* 2013. Vol. 229, № 5. P. 645–659.
38. Gupta S. et al. Isolation and characterization of kidney-derived stem cells // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17, № 11. P. 3028–3040.
39. Kitamura S., Sakurai H., Makino H. Single adult kidney stem/progenitor cells reconstitute three-dimensional nephron structures in vitro // *Stem Cells.* 2015. Vol. 33, № 3. P. 774–784.
40. Abedin M.J. et al. Identification and characterization of Sall1-expressing cells present in the adult mouse kidney // *Nephron Exp. Nephrol.* 2011. Vol. 119, № 4. P. e75–e82.
41. Lazzeri E. et al. Endocycle-related tubular cell hypertrophy and progenitor proliferation recover renal function after acute kidney injury // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9, № 1. P. 1344.
42. Ward H.H. et al. Adult human CD133/1(+) kidney cells isolated from papilla integrate into developing kidney tubules // *Biochim. Biophys. Acta.* 2011. Vol. 1812, № 10. P. 1344–1357.
43. Folmes C.D.L. et al. Metabolic plasticity in stem cell homeostasis and differentiation // *Cell Stem Cell.* 2012. Vol. 11, № 5. P. 596–606.
44. Takubo K. et al. Regulation of glycolysis by Pdk functions as a metabolic checkpoint for cell cycle quiescence in hematopoietic stem cells // *Cell Stem Cell.* 2013. Vol. 12, № 1. P. 49–61.
45. Piccoli C. et al. Characterization of mitochondrial and extra-mitochondrial oxygen consuming reactions in human hematopoietic stem cells. Novel evidence of the occurrence of NAD(P)H oxidase activity // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280, № 28. P. 26467–26476.
46. Sahin E., Depinho R.A. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing // *Nature.* 2010. Vol. 464, № 7288. P. 520–528.
47. Ahlqvist K.J. et al. Somatic progenitor cell vulnerability to mitochondrial DNA mutagenesis underlies progeroid phenotypes in Polg mutator mice // *Cell Metab.* 2012. Vol. 15, № 1. P. 100–109.
48. Morganti C. et al. Electron transport chain complex II sustains high mitochondrial membrane potential in hematopoietic stem and progenitor cells // *Stem Cell Res.* 2019. Vol. 40. P. 101573.
49. Sukumar M. et al. Mitochondrial Membrane Potential Identifies Cells with Enhanced Stemness for Cellular Therapy // *Cell Metab.* 2016. Vol. 23, № 1. P. 63–76.
50. Prigione A. et al. Mitochondrial-associated cell death mechanisms are reset to an embryonic-like state in aged donor-derived iPS cells harboring chromosomal aberrations // *PLoS One.* 2011. Vol. 6, № 11. P. e27352.
51. Ito K. et al. Regulation of oxidative stress by ATM is required for self-renewal of haematopoietic stem cells // *Nature.* 2004. Vol. 431, № 7011. P. 997–1002.
52. García-Prat L. et al. FoxO maintains a genuine muscle stem-cell quiescent state until geriatric age // *Nat. Cell Biol.* 2020. Vol. 22, № 11. P. 1307–1318.
53. Yin H., Price F., Rudnicki M.A. Satellite cells and the muscle stem cell niche // *Physiol. Rev.* 2013. Vol. 93, № 1. P. 23–67.
54. García-Prat L., Muñoz-Cánoves P. Aging, metabolism and stem cells: Spotlight on muscle stem cells // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017. Vol. 445. P. 109–117.
55. Sousa-Victor P. et al. Geriatric muscle stem cells switch reversible quiescence into senescence // *Nature.* 2014. Vol. 506, № 7488. P. 316–321.
56. Hwang A.B., Brack A.S. Muscle Stem Cells and Aging // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2018. Vol. 126. P. 299–322.
57. Yamakawa H. et al. Stem Cell Aging in Skeletal Muscle Regeneration and Disease // *International Journal of Molecular Sciences.* 2020. Vol. 21, № 5. P. 1830.
58. Katsimpardi L., Lledo P.-M. Regulation of neurogenesis in the adult and aging brain // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018. Vol. 53. P. 131–138.
59. Isaev N.K., Stelmashook E.V., Genrikhs E.E. Neurogenesis and brain aging // *Rev. Neurosci.* 2019. Vol. 30, № 6. P. 573–580.
60. Lewis-McDougall F.C. et al. Aged-senescent cells contribute to impaired heart regeneration // *Aging Cell.* 2019. Vol. 18, № 3. P. e12931.
61. Cianflone E. et al. Targeting Cardiac Stem Cell Senescence to Treat Cardiac Aging and Disease // *Cells.* 2020. Vol. 9, № 6.
62. Kozar S. et al. Continuous clonal labeling reveals small numbers of functional stem cells in intestinal crypts and adenomas // *Cell Stem Cell.* 2013. Vol. 13, № 5. P. 626–633.
63. Nalapareddy K. et al. Canonical Wnt Signaling Ameliorates Aging of Intestinal Stem Cells // *Cell Rep.* 2017. Vol. 18, № 11. P. 2608–2621.
64. Schmitt R., Cantley L.G. The impact of aging on kidney repair // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008. Vol. 294, № 6. P. F1265–F1272.
65. Miya M. et al. Age-related decline in label-retaining tubular cells: implication for reduced regenerative capacity after injury in the aging kidney // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2012. Vol. 302, № 6. P. F694–F702.
66. Buyan M.I. et al. Age-Associated Loss in Renal Nestin-Positive Progenitor Cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, № 19.
67. Wiese C. et al. Nestin expression—a property of multi-lineage progenitor cells? // *Cell. Mol. Life Sci.* 2004. Vol. 61, № 19–20. P. 2510–2522.
68. López-Otín C. et al. The hallmarks of aging // *Cell.* 2013. Vol. 153, № 6. P. 1194–1217.
69. Jankauskas S.S. et al. Aged kidney: can we protect it? Autophagy, mitochondria and mechanisms of ischemic preconditioning // *Cell Cycle.* 2018. Vol. 17, № 11. P. 1291–1309.

# ПОЛОВЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-134-142

УДК: 616.12-008.46

Бродовская Т.О.<sup>1</sup>, Вшивцев К.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> Центральная городская клиническая больница №6, Екатеринбург, Россия

## Резюме

Возрастающее бремя заболеваемости хронической сердечной недостаточностью пациентов пожилого и старческого возраста, появление новых сведений о половых различиях течения данной патологии определяют необходимость обзора существующих данных по указанной проблеме.

**Цель работы.** Систематизация актуальных данных о половых различиях хронической сердечной недостаточности, в том числе среди пациентов пожилого и старческого возраста.

**Материалы и методы.** Проведен поиск литературных источников за 2011–2023 годы в базах данных PubMed, Cochrane Library, Embase, GoogleScholar, eLibrary. Критериями включения являлись данные о половозрастных различиях в течении хронической сердечной недостаточности. Предпочтительными языками были русский и английский. В ходе первоначального поиска было найдено 4228 источников. Отобраны полнотекстные публикации в рецензируемых изданиях с результатами рандомизированных и нерандомизированных клинических исследований, мета-анализов и систематических обзоров, одномоментных исследований.

**Результаты и обсуждение.** Охарактеризованы половые различия факторов риска, эпидемиологии, патофизиологии, клинических проявлений, лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), в том числе среди пациентов пожилого и старческого возраста. Представлены сведения, доказывающие необходимость дифференцированного подхода в определении тактики ведения пациентов разного пола с ХСН.

**Заключение.** Необходима разработка новых научных программ и клинических рекомендаций по дифференцированному ведению пациентов с ХСН, в том числе пожилого и старческого возраста, с целью улучшения прогноза и качества жизни.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность; половые различия; возраст.

**Для цитирования:** Бродовская Т.О., Вшивцев К.С. Половые и возрастные различия пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Проблемы геронауки*. 2023; 3: 134–142. DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-134-142

## AGE AND SEX DIFFERENCES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Brodovskaya T.O.<sup>1</sup>, Vshivtsev K.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> Central City Clinical Hospital №6, Ekaterinburg, Russia

### Abstract

**Introduction.** The increasing burden of morbidity from heart failure, which is determined to be an age-related disease, new information about sex differences of this pathology determines the need of reviewing existing data on this problem particularly in older patients. The objective is to systematize data on gender differences in heart failure among older patients.

**Materials and methods.** A search of literature for 2011–2023 was conducted in the PubMed, Cochrane Library, Embase, Google Scholar databases, eLibrary. Data on sex and age differences of heart failure was included. The preferred languages were Russian and English. During the initial search, 4,228 sources were found. Full-text peer reviewed journal publications with the results of randomized and non-randomized clinical trials, meta-analyses, systematic reviews, and observational studies were selected.

**Results and discussion.** Gender differences in risk factors, epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, treatment of heart failure (HF), particularly in older and oldest-old patients were characterized. Presented information proves the need for a differentiated approach for managing patients of both sex with HF in advanced age.

**Conclusion.** It is necessary to develop new scientific programs and clinical recommendations for the differentiated management of patients with HF, including older and oldest-old patients in order to improve the prognosis and quality of life.

**Keywords:** heart failure; sex differences; age.

**For citation:** Brodovskaya T.O., Vshivtsev K.S. Age and Sex Differences in Patients with Chronic Heart Failure. *Problems of Geroscience*. 2023; 3: 134–142. DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-134-142

### ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из актуальных проблем современной медицины [1]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает лидирующее место в структуре заболеваемости ССЗ. Распространенность ХСН ежегодно увеличивается и составляет 64,3 млн выявленных случаев по всему миру [2, 3]. В общей популяции Европы распространенность диагностированной сердечной недостаточности составляет 1–2% [4]. В Российской Федерации (РФ) распространенность ХСН составляет 7–12% всего населения страны (~14,9 млн человек) [5]. Принято считать, что распространенность ХСН увеличивается с возрастом. Так,

риск ХСН оценивается в 21% для мужчин и 20% для женщин в возрасте 40 лет в Фрамингемском исследовании сердца [6]. Однако уже к 55 годам становятся очевидными возрастные и половые различия бремени данной патологии, риск которой возрастает более быстрыми темпами (до 33%) среди мужчин, в то время как у женщин он несколько ниже — 29% [7]. При этом в более старших возрастных группах риск развития ХСН становится выше преимущественно у женщин [8]. Увеличение распространенности ХСН с возрастом позволяет рассматривать данную патологию в качестве возраст-ассоциированной. А половые различия в течении ХСН становятся более очевидными, если принять во внимание факторы риска, особенности ремоделирования сердца, ответ на терапию ХСН

и другие [9, 10, 11]. Между тем действующие подходы к ведению пациентов с ХСН не учитывают половых различий в течении данной патологии. Таким образом, цель настоящего систематического обзора — систематизировать современные научные данные о половых различиях в течении ХСН, в том числе у пациентов пожилого и старческого возраста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск литературных источников за 2011–2023 годы в базах данных PubMed, Cochrane Library, Embase, Google Scholar, eLibrary. Критериями включения являлись данные о половозрастных различиях в течении хронической сердечной недостаточности. Предпочтительными языками были русский и английский. При первичном поиске было найдено 4228 источников. Критериями отбора являлись полнотекстовые публикации в рецензируемых журналах с результатами рандомизированных и нерандомизированных клинических исследований, мета-анализов и систематических обзоров, одномоментных исследований. Исключалось описание случаев или серии случаев когортных и одномоментных научных исследований по изучаемой проблеме с влиянием локального этнического фактора, материалы научных конференций, нерецензируемые препринты оригинальных исследований, а также оригинальные результаты, опубликованные в нерецензируемых журналах. Итоговый отбор материалов проводился авторами совместно. Решение о включении источника в настоящий обзор принималось с согласия всех авторов.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХСН

Показатели заболеваемости ХСН удваиваются каждое десятилетие у мужчин в возрастном диапазоне от 65 до 85 лет и утраиваются у женщин в аналогичные возрастные периоды [12]. Некоторые авторы полагают, что преобладание распространенности ХСН среди женщин пожилого и старческого возраста связано с большей продолжительностью жизни, чем у мужчин [13]. В России наиболее подверженными для развития ХСН являются пациенты женского пола в возрасте 75–89 лет [5]. Увеличение заболеваемости ХСН отмечалось в возрастной группе 45–59 лет с пиком заболеваемости для мужчин в возрасте 60–74 года, для женщин 75–89 лет [5].

## ПРИЧИНЫ ХСН

Старение считается одной из причин развития ХСН. В то же время у лиц пожилого и старческого возраста увеличивается роль коморбидных состояний в развитии данной патологии. В Российской Федерации основными причинами ХСН являются артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Данная комбинация встречается у половины пациентов с установленным диагнозом ХСН. К другим причинам ХСН относятся различные пороки

сердца (4,3%), миокардиты (3,6%) [14]. Между тем существуют данные о половых различиях в этиологии ХСН. По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-Госпитализация-ХСН, в России у мужчин в качестве причины ХСН достоверно чаще встречалась ИБС, в частности стабильная стенокардия и инфаркт миокарда (ИМ), а у женщин преобладала АГ, ожирение, микроваскулярная стенокардия [15].

## ФАКТОРЫ РИСКА ХСН

Такие факторы риска развития ССЗ, как АГ, гиперхолестеринемия, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), гиподинамия, курение и др., встречаются как у мужчин, так и у женщин и запускают механизм сердечно-сосудистого континуума, приводя в итоге к развитию ХСН. Несмотря на распространенность указанных факторов, отмечаются существенные различия в степени их влияния на развитие ССЗ, в частности ХСН, в зависимости от пола и возраста.

Ряд исследований указывают на то, что СД 2 типа, ожирение и курение наиболее значимы в развитии ХСН у женщин, тогда как возраст и наличие ИБС являются преобладающими факторами риска ХСН среди мужчин [16, 17]. Несмотря на сопоставимую распространенность АГ у женщин постменопаузального возраста и мужчин, риск развития ХСН выше у женщин, чем у мужчин [17]. Согласно данным Фрамингемского исследования, СД 2 типа увеличивает риск развития ХСН у женщин в 5 раз, тогда как у мужчин — лишь в 2 раза [18]. Так же как и СД 2 типа, курение ассоциировано с повышением риска развития ХСН преимущественно у женщин — на 88%, по сравнению с повышением риска на 45% у мужчин [19].

Рассматривая ожирение в качестве фактора риска развития ХСН, наблюдаются характерные параллели, прослеживающиеся в ряде вышеперечисленных факторов риска. Так, во всем мире ожирению больше подвержены женщины, и было установлено, что ожирение является более значимым фактором в развитии ХСН у пациентов женского пола (9,6% против 5,6% (ОР 1.30; 95% ДИ [1.12–1.52];  $p=0.001$ ; PAR, 8.0%)) [20]. У лиц, подверженных ожирению, чаще наблюдается фенотип ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ), более распространенной среди женской части населения [20]. Увеличение содержания висцерального жира в большей степени распространено среди женщин постменопаузального возраста, что связано с ухудшением сердечной функции даже у пациентов с нормальным весом [21].

В вопросе о специфических для женщин пожилого и старческого возраста факторах риска ХСН следует отметить кардиомиопатию, связанную с терапией рака молочной железы. Рак молочной железы является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у женщин и имеет общие эпидемиологические факторы риска с ССЗ, включая возраст, ожирение, употребление табака [22]. Стабильный рост заболеваемости в сочетании со снижением смертности привел к увеличению популяции выживших с риском

кардиотоксичности от системной противораковой терапии (антрациклины, лучевая терапия, трастузумаб и эндокринная терапия). Снижение фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ), вызванное доксорубицином, происходит примерно у 10–15% пациенток при применении стандартных доз 240 мг/м (с  $58 \pm 1\%$  до  $53 \pm 1\%$ ;  $p=0,0002$ ) [23]. Данные других онкологических популяций свидетельствуют о том, что женщины имеют повышенную склонность к кардиотоксичности, вызванной антрациклинами, что, возможно, связано с различиями в фармакокинетики. Трастузумаб, гуманизированное моноклональное антитело, которое нарушает передачу сигналов ErbB2 (HER2/neu), произвело революцию в лечении HER2+ рака молочной железы, но приводит к кардиотоксическим эффектам. Снижение фракции выброса левого желудочка развивается у ~13% больных раком молочной железы, получающих трастузумаб, и до ~33% пациентов, получающих последовательно антрациклины и трастузумаб (ОР 1,78, 95% ДИ [1,43–2,21] и ОР 2,32, 95% ДИ [1,87–2,87] соответственно,  $p<0,001$ ) [24]. Это клинически значимое снижение приводит к функциональным нарушениям, сердечной недостаточности, перерывам в лечении рака и худшим общим результатам. Подробные данные по фенотипированию сердца в популяциях доклинических исследований позволяют предположить, что умеренное, устойчивое снижение систолической и диастолической функции сердца происходит в течение 1 года после приема доксорубина с применением противораковой терапии трастузумабом или без него. В частности, через 1 год наблюдалось снижение ФВЛЖ на 3,6–6,6% по сравнению с исходным уровнем ( $p<0,001$ ) [25].

Лучевая терапия, которая сыграла ключевую роль в улучшении контроля рака и выживаемости, приводит к повышенному риску сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности из-за облучения структур средостения, в том числе сердца. Недавние исследования также указывают на участие лучевой терапии в развитии ХСНсФВ [26]. Кроме того, эндокринная терапия и овариальная супрессивная терапия (включая снижающую риск сальпингоофорэктомию и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона) могут привести к гормональным и метаболическим изменениям, которые влияют на развитие ССЗ, в том числе ХСН [27].

Таким образом, подробный и тщательный анализ факторов риска развития ХСН в зависимости от половой и возрастной принадлежности помогает в оценке индивидуального риска данного состояния. Помимо этого, полученные данные могут помочь в оценке прогноза развития ХСН в зависимости от пола и возраста пациента.

## РАЗЛИЧИЯ ПАТОФИЗИОЛОГИИ И КЛИНИКИ ХСН

Существуют половые различия в структурном ремоделировании левого желудочка (ЛЖ). У женщин чаще формируется концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (8,1% против 2,1%,  $p<0,001$ ), приводящая

к диастолической дисфункции, тогда как у мужчин преобладает эксцентрическая форма ремоделирования (26,8% против 15,1%,  $p<0,001$ ), что в конечном итоге приводит к систолической дисфункции [28]. Кроме того, описанная выше склонность к формированию ХСН у женщин с СД 2 типа может быть связана с тем, что сахарный диабет статистически значимо способствует ремоделированию ЛЖ с формированием концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ ( $p=0,003$ ) [29].

Неоднократно отмечалась связь между фенотипом ХСН и полом. ХСН со сниженной ФВ (ХСНнФВ) значительно чаще встречается у мужчин, тогда как ХСНсФВ является более частым вариантом ХСН у женщин. Некоторые авторы объясняют данную закономерность с точки зрения сопутствующих заболеваний, которые чаще встречаются у женщин пожилого возраста [30]. Считается, что основной причиной развития ХСНсФВ является АГ [31], которая, как было указано выше, увеличивает риск развития ХСН у женщин в большей степени по сравнению с мужчинами. Подразумевается, что патофизиологическим аспектом развития данного фенотипа ХСН является гипертрофия и фиброз миокарда ЛЖ, причиной формирования которого является воспаление, приводящее к развитию микрососудистой дисфункции коронарных артерий. Недавнее проспективное многонациональное исследование PROMIS-HFrEF показало, что коронарная микрососудистая дисфункция присутствовала у 75% пациентов с ХСНсФВ (ДИ [95% 69–81%],  $p<0,05$ ) и была связана с тяжестью ХСН и сердечной дисфункцией, а также повышением маркеров системной эндотелиальной дисфункции ( $p<0,05$ ) [32]. В ряде исследований была показана более высокая распространенность коронарной микрососудистой дисфункции среди женщин, по сравнению с мужчинами [33]. Данное состояние укладывается в рамки синдрома ишемии миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (INOCA), которому чаще подвержены женщины [34].

Более высокий риск ХСНнФВ у мужчин по сравнению с женщинами объясняется их предрасположенностью к макрососудистой ИБС и ИМ — хорошо известным предшественникам ХСНнФВ [8]. На момент постановки диагноза женщины с ХСНнФВ старше, у них наблюдается более выраженная симптоматика, в частности признаки застойных явлений (одышка, периферические отеки, например отек стоп 23,4% против 19,9% ( $p<0,0001$ ), а также худший прогноз [8, 35]. Женщины, перенесшие ИМ, имеют более высокий риск развития ХСН ( $p<0,001$ ). В результате ИМ в анамнезе увеличивает риск развития ХСНсФВ и ХСНнФВ в 2,5 и 4 раза соответственно [30].

В клинической картине ХСН также отмечаются особенности, связанные с полом, так как у женщин более выражены основные симптомы (ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, признаки застойных явлений), чем у мужчин. Женщинам значительно чаще свойственен более низкий функциональный класс

ХСН по классификации New York Heart Association (NYHA), в связи с чем у женщин отмечается более низкое качество жизни. Так, например, средний показатель клинической оценки по опроснику кардиомиопатии Канзас-Сити (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score) у женщин составил 71,3 (IQR: от 53,4 до 86,5) балла против 81,3 (IQR: от 65,1 до 92,7) балла у мужчин ( $p < 0,0001$ ) [36]. Наиболее распространенными симптомами у мужчин являются усталость, нарушение сна, одышка в дневное время, головокружение и боль в грудной клетке [8].

Хотя для диагностики ХСН у женщин и мужчин используются одни и те же тесты, результаты могут различаться в зависимости от пола. Так, уровень натрийуретического пептида обычно выше у женщин, чем у мужчин [37]. Точный механизм, который приводит к подобному распределению, не установлен. Было рассмотрено несколько возможных объяснений. Одно из них связано со способностью тестостерона снижать уровень натрийуретического пептида [38].

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Существуют важные половые различия в фармакокинетике и фармакодинамике, приводящие к различным ответам на фармакологическую терапию сердечной недостаточности. Известно, что максимальные концентрации в плазме некоторых ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и бета-блокаторов (ББ) могут быть до 2,5 раза выше у женщин по сравнению с концентрациями, обнаруженными у мужчин, несмотря на введение аналогичных доз [39]. Повышение концентрации в плазме у женщин, связано с важными различиями в составе тела: женщины имеют значительно меньший вес и рост, более высокую долю жира в организме, более низкий объем крови, что приводит к замедлению клиренса лекарств, депонированию липофильных препаратов. Кроме того, некоторые изоферменты цитохрома P450 имеют более низкую экспрессию и активность у женщин, что влияет на метаболизм лекарств [40]. Описанные различия фармакокинетики определяют не только повышение концентрации препаратов в плазме, но и половые различия в терапевтических эффектах препаратов, а также побочных действиях. Так, известно, что женщины испытывают в два раза больше побочных эффектов от лечения ХСН, чем мужчины, среди которых, например, отмечается более частое возникновение кашля при применении иАПФ (в частности, при применении лизиноприла и периндоприла ( $p < 0,0001$ )) [41].

### **Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы**

В ранних многоцентровых исследованиях, таких как CONSENSUS, SAVE и SOLVD, была установлена большая эффективность при применении блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

(РААС) у мужчин, чем у женщин [42, 43, 44]. Однако последующие исследования данной группы лекарственных препаратов AIRE и HOPE показали равную эффективность от применяемой терапии у пациентов обоего пола [45, 46].

Согласно результатам, представленным в ретроспективном анализе BIOSTAT-CHF, женщинам с ХСНФВ могут потребоваться более низкие дозы иАПФ или БРА по сравнению с мужчинами [47]. В 2022 году в ESC Heart Failure Journal был опубликован крупный мета-анализ, включавший 25 исследований и 100 213 пациентов, из которых 23,1% женщины. Обращают внимание критерии включения данного исследования, а именно ХСН с установленной низкой ФВЛЖ. В результате авторы не выявили значимых различий при применении блокаторов РААС между мужским и женским полом [48].

### **Бета-блокаторы**

Известно о выраженном влиянии ББ у женщин [49, 50], которое проявляется в виде большего снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления по сравнению с мужчинами, несмотря на одинаковые применяемые дозы [51]. В мета-анализе, включающем 11 исследований и более 13 000 пациентов, ББ значительно снизили смертность от всех причин по сравнению с плацебо, но о наличии половых различий не сообщалось [52]. Заслуживает внимания исследование 2019 года, в котором проводилась оценка влияния ББ на уровень мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP в плазме крови у пациентов с ХСНсФВ. Было установлено, что терапия ББ ассоциировалась с более высокими значениями NT-proBNP в плазме крови, по сравнению с пациентами, не принимающими данную группу препаратов. Данная особенность была более выражена у женщин, по сравнению с мужчинами, что позволяет сделать вывод об отрицательном эффекте бета-блокаторов у пациентов женского пола с NT-proBNP [53].

### **Диуретические препараты**

Диуретические препараты применяются при лечении ХСН с целью уменьшения симптомов заболевания, обеспечения достойного образа жизни и активно назначаются женщинам, вероятно, из-за наличия одышки, которая значительно снижает качество жизни [54]. Однако влияние на заболеваемость и смертность, а также наличие половых различий в применении препаратов данной группы у пациентов с ХСН активно не изучалось.

Отмечается, что у женщин чаще наблюдались нарушения электролитного баланса, что увеличивало риск развития аритмий, ассоциированных с удлинением интервала QT [54].

Несмотря на имеющиеся половые различия, исследования по предпочтительному назначению тех или иных диуретических препаратов и различию в эффективности дозировок между мужчинами и женщинами не проводились.

### **Антагонисты минералокортикоидных рецепторов**

Относительный риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации от всех причин на фоне применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) не имел статистически значимой разницы между полами (ОР 0,85 [0,67–1,08] у мужчин и ОР 0,81 [0,63–1,05] женщин,  $p=0,12$ ). Эти результаты оставались неизменными после корректировки, независимо от ФВЛЖ. Однако при ХСНсФВ половые различия наблюдались в исследовании TOPCAT, в котором женщины получили большую пользу во всем спектре ФВЛЖ, а мужчины — только при более низкой ФВЛЖ [55]. В течение 22 месяцев наблюдения не было выявлено половых различий в частоте развития гиперкалиемии и снижения почечной функции [56].

### **Дигоксин**

Важные половые различия наблюдались в исследовании DigitalisInvestigationGroup, в котором было показано, что дигоксин значительно снижал количество госпитализаций по поводу ХСН (ОР 0,75; [0,69–0,82];  $p<0,001$ ), но был ассоциирован со значительно более высоким риском смерти у женщин, чем у мужчин (33,1% в группе дигоксина по сравнению с 28,9% в группе плацебо; ОР 4,2%; 95% ДИ [0,5–8,8];  $p=0,034$  для взаимодействия между полом и дигоксином) [57]. Дальнейшие исследования показали, что концентрация дигоксина в плазме была выше у женщин, несмотря на то что мужчины использовали более высокие дозы данного препарата. Продолжающиеся исследования изучают, могут ли более низкие дозы и концентрации дигоксина в плазме приносить пользу как мужчинам, так и женщинам с ХСН [58].

Несмотря на эти тревожные половые различия в терапии ХСН, современные рекомендации не делают различий ни в лечении, ни в подборе дозировки в зависимости от пола пациента [14]. В данный момент лишь рекомендовано с осторожностью назначать дигоксин как мужчинам, так и женщинам, ввиду того что он имеет ограниченный список показаний [54].

### **Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера (SGLT2)**

Исследование, включавшее пациентов с СД 2 типа, зарегистрированных в испытаниях EMPA-REG OUTCOME [59], CANVAS Program [60], DECLARE TIMI-58 [61] и CREDENCE [62], показало, что применение ингибиторов SGLT2 обеспечило защиту от сердечно-сосудистых рисков и смерти, а также от рисков серьезных неблагоприятных событий для женщин и мужчин в равной степени [63]. Ингибиторы SGLT-2 снижают риск первичных неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН независимо от пола, однако преимущества были менее выражены у женщин [64].

### **Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (ARNI)**

Исследование PARAGON-HF показало значительное взаимодействие между полом и лечением,

при котором большая польза наблюдалась у женщин, чем у мужчин. Комбинация сакубитрил/валсартан по сравнению с монотерапией валсартаном снижала вероятность сердечно-сосудистой смерти и общее число госпитализаций по поводу ХСН на 27% у женщин с ХСНсФВ (ОР 0,73 95% ДИ [0,59–0,90]), но без эффекта у мужчин (ОР 1,03 95% ДИ [0,85–1,25]) [65]. Необходимо отметить, что в данном исследовании было рекрутировано больше женщин, чем в других исследованиях ХСН. Несмотря на то что связь пола с эффектом применения сакубитрила/валсартана была значительной, необходимы дальнейшие исследования этого класса препаратов у пациентов обоих полов с различными диапазонами ФВЛЖ сердца.

## **ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Сообщается о том, что женщинам на 40% реже имплантируется кардиовертер-дефибриллятор, в том числе после поправки на известные клинические факторы, такие как возраст и сопутствующие заболевания [66]. Соотношение проведения ресинхронизирующей терапии у женщин и мужчин составило 1:3 [67]. При этом в исследовании MADIT-CRT было установлено, что женщинам свойственен лучший ответ на ресинхронизирующую терапию [68].

Согласно данным Межведомственного регистра механической поддержки кровообращения (INTERMACS) за 2019 год, 78,8% из 18 539 пациентов, получивших устройства для помощи левому желудочку с непрерывным потоком (LVADS) с 2008 по 2017 год, были мужчинами [69]. Различий в смертности по признаку пола после имплантации LVAD выявлено не было [70]. Однако другие исследования продемонстрировали более низкие показатели выживаемости при изолированной поддержке LVAD у женщин (75,5% против 83,2% у мужчин,  $p=0,004$ ) [71], что подчеркивает необходимость более детального анализа интервенционной терапии с учетом пола.

Кроме того, женщинам реже проводится трансплантация сердца (62,3% против 76%;  $p<0,001$ ) и их чаще исключали из списка ожидания в связи с ухудшением клинического состояния [72,73]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить причины имеющегося неравенства, включая направление на лечение и различия в нежелательных явлениях после трансплантации сердца между полами.

## **ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ ХСН**

Вне зависимости от ФВЛЖ женщины с ХСН сообщают о гораздо более низком качестве жизни по сравнению с мужчинами [36]. Женщины с ХСН не только сообщают о более серьезных физических ограничениях, но и о гораздо более высоком уровне тревоги и депрессии, чем мужчины [74]. Между тем в литературе недостаточно данных о том, могут ли психосоциальные программы и программы физических упражнений помочь в улучшении этих тревожных симптомов у женщин

с ХСН. Эти направления следует выделить как область высокого приоритета в будущих исследованиях ХСН.

Лучшая выживаемость у женщин с ХСН по сравнению с мужчинами была показана в Фрамингемском исследовании, где скорректированный по возрасту 5-летний уровень смертности составил 45% у женщин и 59% у мужчин в период 1990–1999 годы [75]. В популяционном исследовании ХСН в период с 2000 по 2010 год скорректированные по возрасту показатели смертности от всех причин были одинаковыми у женщин и мужчин; однако уровень смертности от ССЗ был выше у мужчин, чем у женщин, а уровень госпитализации был ниже у женщин [76]. Исследование I-PRESERVE показало, что у женщин с ХСНсФВ риск смерти или госпитализации был на ~20% ниже как по сердечно-сосудистым, так и по несердечно-сосудистым событиям, даже после поправки на различия в возрасте [77]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять наблюдаемую разницу в прогнозе у пациентов с ХСН между полами и то, как этому способствуют патофизиология и лечение в разных возрастных группах.

## ВЫВОДЫ

Половые и возрастные различия влияют практически на все аспекты ХСН, от эпидемиологии и факторов риска до патофизиологии, реакции на терапию и, в конечном итоге, на исходы. Мужчины предрасположены к ХСНсФВ, тогда как у женщин преобладает ХСНсБВ, на момент поставки данных диагнозов мужчины моложе, чем женщины. Пол модулирует связь некоторых традиционных факторов риска с ХСН; например, ожирение, СД 2 типа, по-видимому, являются более сильными факторами риска для женщин, чем для мужчин, подобная закономерность наблюдается при изучении социально-экономической депривации как фактора риска. Кроме того, факторы риска, специфичные для пола и пожилого возраста, приводят к развитию кардиомиопатии, связанной с раком молочной железы, вызванной химиолучевой терапией. Остается малоизученной разница в терапии ХСН у мужчин и женщин, а современные клинические рекомендации опускают во внимание наличие половых различий. Перечисленные направления следует выделить как области высокого приоритета в будущих исследованиях ХСН.

**Источники финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

### Участие авторов

Т.О. Бродовская — определение концепции и дизайна исследования, отбор источников, редактирование материала.

К.С. Вшивцев — поиск и отбор источников, написание рукописи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153–e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052
2. Riccardi M, Sammartino AM, Piepoli M, et al. Heart failure: an update from the last years and a look at the near future. *ESC Heart Fail*. 2022;9(6):3667–3693. doi: 10.1002/ehf2.14257
3. Savarese G, Becher PM, Lund LH et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272–3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022; 24: 4–131. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
5. Лясникова Е.А., Федотов П.А., Трушкина М.А. с соавт. Менеджмент больных с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации: горизонты и реалии второй декады XXI века. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4658. [Lyasnikova E.A., Fedotov P.A., Trukshina M.A. et al. Management of heart failure patients in Russia: perspectives and realities of the second decade of the XXI century. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4658. (In Russ.)] doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4658
6. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106:3068–3072. doi: 10.1161/01.cir.0000039105.49749.6f
7. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25:1614–1619. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.038
8. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM et al. Sex-Specific epidemiology of heart failure risk and mortality in europe: results from the BiomarcARE consortium. *JACC Heart Fail*. 2019;7:204–213. doi: 10.1016/j.jchf.2018.08.008
9. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(15):1682–1690. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa147
10. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659
11. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606–619. doi: 10.1161/HNF.0b013e318291329a
12. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350
13. Strömberg A, Mårtensson J. Gender differences in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2003;2(1):7–18. doi: 10.1016/S1474-5151(03)00002-1
14. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.)] doi:10.15829/1560-4071-2020-40
15. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7–13. [Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7–13. (In Russ.)] doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
16. Sillars A, Ho FK, Pell GP, et al. Sex differences in the association of risk factors for heart failure incidence and mortality. *Heart*. 2020;106:203–212. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314878

17. Cesaroni G, Mureddu GF, Agabiti N et al. Sex differences in factors associated with heart failure and diastolic left ventricular dysfunction: a cross-sectional population-based study. *BMC Public Health*. 2021;21(1):415. doi: 10.1186/s12889-021-10442-3
18. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974;34:29–34. doi: 10.1016/0002-9149(74)90089-7
19. He J, Ogden LG, Bazzano LA et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001;161:996–1002. doi: 10.1001/archinte.161.7.996
20. Eaton CB, Pettinger M, Rossouw J et al. Risk factors for incident hospitalized heart failure with preserved versus reduced ejection fraction in a multiracial cohort of postmenopausal women. *Circ Heart Fail*. 2016;9(10):e002883. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002883
21. Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei-Jafari H et al. Fat mass changes during menopause: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221:393–409.e50. doi: 10.1016/j.ajog.2019.04.023
22. Mehta LS, Watson KE, Barac A et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: where These Entities Intersect: a Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e30–e66. doi: 10.1161/CIR.0000000000000556
23. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino RJr et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:877–885. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.11.017
24. Chen J, Long JB, Hurria A et al. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2504–2512. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.068
25. Narayan HK, Finkelman B, French B et al. Detailed echocardiographic phenotyping in breast cancer patients: associations with ejection fraction decline, recovery, and heart failure symptoms over 3 years of follow-up. *Circulation*. 2017;135:1397–1412. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023463
26. Saiki H, Petersen IA, Scott CG et al. Risk of heart failure with preserved ejection fraction in older women after contemporary radiotherapy for breast cancer. *Circulation*. 2017;135:1388–1396. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025434
27. Amir E, Seruga B, Niraula S et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1299–1309. doi: 10.1093/jnci/djr242
28. Bairey Merz CN, Nelson MD, Cheng S et al. Sex differences and the left ventricle: morphology matters. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(9):991–993. doi: 10.1093/ehjci/jeaa195
29. Chandramouli C, Teng T-HK, Tay WT et al. ASIAN-HF Investigators. Impact of diabetes and sex in heart failure with reduced ejection fraction patients from the ASIAN-HF registry. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(3):297–307. doi: 10.1002/ehf.1358
30. Pandey A, Omar W, Ayers C et al. Sex and race differences in lifetime risk of heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2018;137(17):1814–1823. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031622
31. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;138:e484–e594. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066
32. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J*. 2018;39:3439–3450. doi: 10.1093/eurheartj/ehy531
33. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN et al. Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade. *Circulation*. 2017;135(11):1075–92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024534
34. Бродовская Т.О., Аребеv Э.В., Гришина И.Ф. соавт. Острый коронарный синдром у женщин. Есть ли особенности? *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):128–139. [Brodovskaya T.O., Arebev E.V., Grishina I.F. et al. Acute coronary syndrome in women. Are there any special features? *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):128–139. (In Russ.)] doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-128-139
35. Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Differences in Heart Failure. *Int J Heart Fail*. 2020;2(3):157–181. doi: 10.36628/ijhf.2020.0004
36. Dewan P, Rorth R, Jhund PS et al. Differential impact of heart failure with reduced ejection fraction on men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:29–40. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.081
37. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1–39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
38. Bachmann KN, Huang S, Lee H et al. Effect of testosterone on natriuretic peptide levels. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1288–96. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.062
39. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:143–157. doi: 10.2165/00003088-200948030-00001
40. Rosano GM, Lewis B, Agewall S et al. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC. *Eur Heart J*. 2015;36:2677–2680
41. Jochmann N, Stangl K, Garbe E et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2005;26:1585–1595. doi: 10.1093/eurheartj/ehi397
42. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429–35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301
43. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moye LA et al. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. SAVE investigators. *Circulation*. 1994;90:1731–1738. doi: 10.1161/01.cir.90.4.1731
44. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD investigators. *N Engl J Med*. 1991;325:293–302. doi: 10.1056/NEJM199108013250501
45. Cleland JG, Erhardt L, Murray G et al. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study investigators. *Eur Heart J*. 1997;18:41–51
46. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145–153. doi: 10.1056/NEJM200001203420301
47. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J et al. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *Lancet*. 2019;394(10205):1254–1263. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31792-1
48. Danielson C, Lileikyte G, Ouwerkerk W, S P Lam C, Erlinge D, Teng TK. Sex differences in efficacy of pharmacological therapies in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2022;9(4):2753–2761. doi: 10.1002/ehf2.13974
49. Eugene AR. Gender based Dosing of Metoprolol in the Elderly using Population Pharmacokinetic Modeling and Simulations. *Int J Clin Pharmacol Toxicol*. 2016 May;5(3):209–215
50. Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Differences in Heart Failure. *Int J Heart Fail*. 2020;2(3):157–181. doi: 10.36628/ijhf.2020.0004
51. Lam CSP, Arnett C, Beale AL et al. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J*. 2019;40(47):3859–3868. doi: 10.1093/eurheartj/ehz835
52. Kotecha D, Manzano L, Krum H et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of  $\beta$  blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i1855. doi: 10.1136/bmj.i1855
53. Harada E, Mizuno Y, Kugimiya F et al. Abstract 13269: Gender Difference of Beta-Blocker Effect in Patients With Heart Failure Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2019;140:A13269

54. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Sex-related differences in the pharmacological treatment of heart failure. *Pharmacol Ther.* 2022;229:107891. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107891
55. Merrill M, Sweitzer NK, Lindenfeld J et al. Sex Differences in Outcomes and Responses to Spironolactone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of TOPCAT Trial. *JACC Heart Fail.* 2019;7(3):228–238. doi: 10.1016/j.jchf.2019.01.003
56. Rossello X, Ferreira JP, Pocock SJ et al. Sex differences in mineralocorticoid receptor antagonist trials: a pooled analysis of three large clinical trials. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(5):834–844. doi: 10.1002/ehf.1740
57. Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5:425–438. doi: 10.1038/nrd2032
58. van Veldhuisen DJ, Rienstra M, van der Meer P. Value of digoxin in patients with heart failure: new pieces to the puzzle. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(7):1146–1147. doi: 10.1002/ehf.1200
59. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
60. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
61. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
62. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744
63. Rådholm K, Zhou Z, Clemens K et al. Effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes in women versus men. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(2):263–266. doi: 10.1111/dom.13876
64. Rivera FB, Tang VAS, De Luna DV et al. Sex differences in cardiovascular outcomes of SGLT-2 inhibitors in heart failure randomized controlled trials: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J Plus.* 2023;26:100261. doi: 10.1016/j.ahjo.2023.100261
65. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609–1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655
66. Klein L, Grau-Sepulveda MV, Bonow RO et al. Quality of care and outcomes in women hospitalized for heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4(5):589–98. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.960484
67. Lund LH, Braunschweig F, Benson L et al. Association between demographic, organizational, clinical, and socio-economic characteristics and underutilization of cardiac resynchronization therapy: results from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1270–1279. doi: 10.1002/ehf.781
68. Koitabashi N, Kass DA. Reverse remodeling in heart failure—mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol.* 2011;9(3):147–57. doi: 10.1038/nrcardio.2011.172
69. Kormos RL, Cowger J, Pagani FD et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs Database Annual Report: Evolving Indications, Outcomes, and Scientific Partnerships. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(2):341–353. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.11.011
70. Blumer V, Mendirichaga R, Hernandez GA et al. Sex-specific outcome disparities in patients receiving continuous-flow left ventricular assist devices: a systematic review and meta-analysis. *ASAIO J.* 2018;64:440–449. doi: 10.1097/MAT.0000000000000695
71. Magnussen C, Bernhardt AM, Ojeda FM, et al. Gender differences and outcomes in left ventricular assist device support: the European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37:61–70. doi: 10.1016/j.healun.2017.06.016
72. DeFilippis EM, Truby LK, Garan AR et al. Sex-Related Differences in Use and Outcomes of Left Ventricular Assist Devices as Bridge to Transplantation. *JACC Heart Fail.* 2019;7(3):250–257. doi: 10.1016/j.jchf.2019.01.008
73. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(10):1042–1055. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.001
74. Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E et al. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(1):83–91. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.10.012
75. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(18):1397–402. doi: 10.1056/NEJMoa020265
76. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM et al. L. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med.* 2015;175(6):996–1004. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0924
77. Lam CS, Carson PE, Anand IS et al. Sex differences in clinical characteristics and outcomes in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail.* 2012;5(5):571–8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.970061

# СТАРЕНИЕ СОСУДОВ И БИОЛОГИЯ ТЕЛОМЕР: РОЛЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D3

DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-143-151

УДК: 57.033

Дудинская Е.Н.<sup>1,2</sup>, Ткачева О.Н.<sup>1,2</sup>, Стражеско И.Д.<sup>1,2</sup>, Браилова Н.В.<sup>2</sup>,  
Шарашкина Н.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра болезней старения ФДПО РНИМУ им. Пирогова, Москва, Россия

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

## Резюме

**Обоснование.** Влияние дефицита витамина D на риск развития и прогноз многих хронических неинфекционных заболеваний в последние годы активно изучается. Исследования последних лет демонстрируют участие витамина D не только в регуляции кальций-фосфорного обмена, но и в улучшении инсулиночувствительности, снижении риска развития сахарного диабета 2 типа (СД 2), ожирения и аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Описывается влияние витамина D на некоторые кардиометаболические факторы риска и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Изучение роли витамина D в развитии изменений стенки магистральных артерий при СД 2 и ИР и их взаимосвязи с биологией теломер представляется довольно актуальным.

**Цель.** Изучить связь дефицита витамина D3 с состоянием сосудистой стенки, биологией теломер у лиц с различной чувствительностью к инсулину.

**Материалы и методы.** В одномоментном исследовании приняли участие 305 пациентов (106 мужчин и 199 женщин) в возрасте  $51,5 \pm 13,3$  года. Всем пациентам проводились лабораторные и инструментальные методы исследования, изучалось морфофункциональное состояние сосудистой стенки. Длина теломер в лейкоцитах и активность теломеразы в мононуклеарах определялись с помощью полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** У 18 пациентов из 248 (7,2%) выявлено нормальное содержание уровня витамина D3 (более 30 нг/мл). У 92,8% исследуемых определялись недостаточность или дефицит витамина D3. По мере нарастания дефицита витамина D3 отмечались увеличение содержания ГПН, HbA1c и его повышенной концентрации, индекса НОМА, нарушения углеводного обмена вплоть до СД 2, более высокие значения СРПВ. Активность теломеразы (АТ) в группе с дефицитом витамина D3 была достоверно ниже, чем в группах с его недостаточностью и нормальным содержанием. Множественный линейный регрессионный анализ выявил, что независимо связаны с уровнем витамина D3 наличие СД 2 ( $B=1,43$ ; ст. ОШ. 0,106;  $p=0,0001$ ), СРПВ ( $B=0,075$ ; ст. ОШ. 2,11;  $p=0,017$ ), ГПН ( $B=0,169$ ; ст. ОШ. 1,62;  $p=0,004$ ), уровень HbA1c ( $B=0,062$ ; ст. ОШ. 7,4;  $p=0,001$ ) и наличие «коротких» теломер ( $B=0,09$ ; ст. ОШ. 1,154;  $p=0,001$ ). ROC анализ выявил взаимосвязи ИМТ (0,634,  $p<0,001$ ), длительности СД 2 (0,651,  $p=0,022$ ), ТКИМ справа (0,614,  $p=0,004$ ), КИМ слева (0,605,  $p=0,008$ ), СРПВ (0,605,  $p<0,001$ ), HbA1c (0,588,  $p=0,022$ ) и наличия дефицита витамина D3.

**Заключение.** У лиц с различными нарушениями углеводного обмена — от наличия инсулинорезистентности до сахарного диабета 2 типа — целесообразно оценивать уровень витамина ДЗ для эффективной профилактики изменений стенки артерий в дополнение к традиционным факторам риска ССЗ. Наличие дефицита витамина Д требует активного проведения профилактики метаболических нарушений и сосудистых изменений.

**Ключевые слова:** старение; инсулинорезистентность; диабет; теломеры; витамин ДЗ.

**Для цитирования:** Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д., Браилова Н.В., Шарашкина Н.В. Старение сосудов и биология теломер: роль дефицита витамина ДЗ. *Проблемы геронауки*. 2023; 3: 143–151. DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-143-151

## VASCULAR AGING AND TELOMERE BIOLOGY: THE ROLE OF VITAMIN D3 DEFICIENCY

Dudinskaya E.N.<sup>1,2</sup>, Tkacheva O.N.<sup>1,2</sup>, Strazhesko I.D.<sup>1,2</sup>, Brailova N.V.<sup>2</sup>, Sharashkina N.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Aging Diseases, Federal Faculty of Postgraduate Education, Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

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

### Annotation

**Rationale.** The impact of vitamin D3 deficiency on the risk and prognosis of numerous chronic diseases has been actively studied for years. Recent research has demonstrated that vitamin D is not merely involved in the control of calcium-phosphorus metabolism, but can also enhance insulin sensitivity, decrease the incidence of type 2 diabetes mellitus (T2DM), obesity and autoimmune destruction of pancreatic  $\beta$ -cells. The influence of vitamin D3 on some cardiometabolic risk factors and cardiovascular disease (CVD) was described. Thus studying the role of vitamin D3 in the development of arteries wall changes in T2DM and IR, and their relationship with biology telomere seems to be quite relevant.

**Aim.** To study the relationship between vitamin D3 deficiency and vascular wall condition, telomere biology in patients with varying insulin sensitivity.

**Materials and methods.** The cross-sectional study involved 305 patients (106 men and 199 women) aged  $51.5 \pm 13.3$  y.o. All patients underwent laboratory and instrumental research methods, study of morphofunctional state vascular wall. Telomere length and telomerase activity were determined using polymerase chain reaction.

**Results.** Totally, 18 patients out of 248 (7.2%) were found to have normal vitamin D3 level (more than 30 ng/ml). In 92.8% of those studied Vitamin D3 insufficiency or deficiency was determined. As increase in vitamin D3 deficiency, an increase in fasting glucose was noted, HbA1c and its elevated concentration, HOMA index, glucose disorders up to T2DM, higher vascular stiffness.

Telomerase activity in group with vitamin D3 deficiency was significantly lower than in groups with vitamin D3 insufficiency and normal content. Multiple linear regression analysis revealed that they are independently associated with vitamin D3 in T2DM ( $B=1.43$ ; st. OR. 0.106;  $p=0.0001$ ), vascular stiffness ( $B=0.075$ ; st. OR. 2.11;  $p=0.017$ ), fasting glucose ( $B=0.169$ ; st. OR 1.62;  $p=0.004$ ), HbA1c level ( $B=0.062$ ; st. OR. 7.4;  $p=0.001$ ) and the presence of “short” telomeres ( $B=0.09$ ; st. OR. 1.154;  $p=0.001$ ). ROC analysis revealed relationships between BMI (0.634,  $p=0.001$ ), duration of T2DM (0.651,  $p=0.022$ ), high intima media thickness (0.614,  $p=0.004$ ), vascular stiffness (0.605,  $p<0.001$ ), HbA1c (0.588,  $p=0.022$ ) and presence of vitamin D3 deficiency.

**Conclusion.** In persons with varying insulin sensitivity — from insulin resistance up T2DM is advisable assess vitamin D3 levels for effective prevention of arterial wall changes in addition to traditional CVD risk factors. Availability Vitamin D3 deficiency requires active prevention metabolic disorders and vascular changes.

**Keywords:** aging; insulin resistance; diabetes; telomeres; vitamin D3.

**For citation:** Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D., Brailova N.V., Sharashkina N.V. Vascular Aging and Telomere Biology: The Role of Vitamin D3 Deficiency. *Problems of Geroscience*. 2023; 3: 143–151. DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-143-151

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из причин и важнейшей проблемой современного мира, помимо старения населения, является увеличение возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет 2 типа (СД 2), который неизбежно рано или поздно приводит к развитию изменений сосудистой стенки и к связанным с этим микро- и макрососудистым осложнениям [1].

Метаболические изменения сосудистой стенки при СД 2 определяются повышением жесткости артерий, увеличением толщины сосудов вследствие утолщения интимы, появлением признаков субклинического атеросклероза и эндотелиальной дисфункции [2]. Вероятно, ключевую роль в изменениях сосудистой стенки играет не только хроническая гипергликемия, но и наличие инсулинорезистентности (ИР), приводящей через активацию и усиление окислительного стресса и хронического воспаления к ускоренным сосудистым изменениям, что формирует основу для развития ССЗ.

Многие экспериментальные и клинические работы указывают на роль нарушений углеводного обмена в ускорении изменений стенки сосудов [3]; скорость и степень выраженности этих изменений зависит не только от средовых и генетических факторов, но и от индивидуальных особенностей метаболизма [4].

Среди множества причин этой различной скорости сосудистых изменений у пациентов с ИР и СД 2 рассматривается исходно различная «генетическая защищенность» артерий от воздействия внешних негативных факторов. Немаловажное значение

в этих процессах играет репликативное старение клеток и его роль в развитии сосудистых изменений. Биомаркерами репликативного клеточного старения считаются длина теломер (ДТ) и активность фермента теломеразы (АТ), которые были названы «молекулярными часами», определяющими продолжительность жизни клеток [5].

В последние годы в мировой научной литературе большой интерес вызывает изучение влияния дефицита витамина D3 в развитии и определении прогноза многих хронических неинфекционных заболеваний. Известно, что витамин D3 участвует в поддержании иммунного гомеостаза, важна его роль в полиморфизме ферментов, участвующих в патогенезе воспалительных процессов. Литературные данные последних лет демонстрируют роль витамина D не только в регуляции уровня кальция, но и в нивелировании хронического системного воспаления, улучшении инсулиночувствительности тканей, снижении риска развития СД 2, ожирения и аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, кардиоваскулярного риска [6]. Изучение роли витамина D в развитии изменений стенки магистральных артерий при СД 2 и ИР и их взаимосвязи с биологией теломер представляется довольно актуальным.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить связь дефицита витамина D3 с состоянием сосудистой стенки, биологией теломер у лиц с различной чувствительностью к инсулину.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментное когортное исследование были включены 305 пациентов из числа обратившихся в ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздрава России) с июня 2012 года по октябрь 2013 года.

Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздрава России (Протокол заседания ЛЭК №08-08/12 от 18.09.2012 г). Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

### Критерии включения:

- женщины и мужчины в возрасте старше 25 лет;
- подписанный участником исследования листок информированного согласия.

### Критерии исключения:

- клинические признаки атеросклеротических заболеваний (ИБС, ИМ; цереброваскулярная болезнь);
- морбидное ожирение ( $\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$ );
- АГ 3-й степени;
- АГ с постоянной гипотензивной терапией;
- хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка ( $\text{ФВ} < 50\%$ );
- тяжелая дыхательная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- хроническая болезнь почек (СКФ менее  $60 \text{ мл/мин/1,73 кгм}^2$ );
- онкологические заболевания, в т.ч. в анамнезе;
- гематологические заболевания;
- СД 1 и 2 (при продолжительности СД 2 более 12 месяцев, если пациент получал сахароснижающую терапию или имеются микроангиопатии средней и тяжелой степени и/или макроангиопатии);
- уровень  $\text{HbA1c}$  более 9% для пациентов с СД 2;
- кетоацидотические, гипогликемические, лактацидозные события в анамнезе для пациентов с СД 2;
- наличие микроваскулярных осложнений у пациентов с СД 2;
- инфекционные заболевания;
- беременность и период лактации;
- отказ от участия в исследовании.

Всем пациентам проводились следующие обследования:

- сбор анамнеза и жалоб пациента;
- изучение и анализ медицинской документации;
- антропометрическое обследование (измерение роста, массы тела, индекс массы тела (ИМТ), измерение уровня артериального давления (АД);
- общеклинический анализ крови;
- определение уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) глюкозооксидазным методом. Гипергликемия натощак диагностировалась при  $\text{ГПН} \geq 6,1 \text{ ммоль/л}$ . Повышенным уровнем ГПН при анализе считалось содержание глюкозы  $\geq 6,1$  и  $< 7,0 \text{ ммоль/л}$ ;

- оценка уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) с помощью метода хемилюминесценции. Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) вычислялся по формуле:  $\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$ . Выделялись пациенты с инсулинорезистентностью при индексе  $\text{НОМА-IR} > 2,5$  [7];

- лица с высоким риском развития СД 2 проводили пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). К факторам высокого риска относились возраст  $> 45$  лет, наличие АГ, сахарный диабет в семейном анамнезе, ГСД в анамнезе, уровень ГПН =  $6,1\text{--}6,9 \text{ ммоль/л}$ , уровень  $\text{HbA1c} = 6,0\text{--}6,5\%$ . Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) определялась при уровне постпрандиальной глюкозы (ППГ)  $\geq 7,8 \text{ ммоль/л}$  и  $< 11,0 \text{ ммоль/л}$  [8];

- гликированный гемоглобин ( $\text{HbA1c}$ ) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (Bio Rad); метод сертифицирован NGSP (The National Glycohemoglobin Standardization Program);

- диагноз СД 2 устанавливался при уровне ГПН  $\geq 7 \text{ ммоль/л}$ , уровне ППГ  $\geq 11,1 \text{ ммоль/л}$ ; и/или при уровне  $\text{HbA1c} \geq 6,5 \text{ ммоль/л}$  [9];

- уровень витамина D3 ( $25(\text{OH})\text{D}_3$ ) определялся с помощью твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Недостаточный уровень витамина D3 определялся при следующих значениях в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «Дефицит витамина D у взрослых» (2016 год): ( $25(\text{OH})\text{D}_3$ ) =  $20\text{--}30 \text{ нг/мл}$ , дефицит витамина D3 определялся при значениях ( $25(\text{OH})\text{D}_3$ ) [10];

- определение ДТ в лейкоцитах крови на геномной ДНК проводилось на базе лаборатории ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» методом ПЦР в реальном времени. Единица измерения — условные единицы [11];

- анализ АТ на чисто изолированной моноцитарной фракции клеток крови проводился на базе лаборатории ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» методом теломерной полимеразной реакции с последующей амплификацией ПЦР в реальном времени с использованием усилителя Mastercycler (Eppendorf, Германия). Единица измерения — условные единицы;

- для оценки состояния сосудистой стенки проводилось измерение каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) с помощью прибора SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия) методом аппланационной тонометрии согласно рекомендациям по измерению степени жесткости артерий 2012 г. [12]. Повышенной СРПВ считалось значение  $< 10 \text{ м/с}$  [13];

- оценка комплекса интима-медиа (КИМ) проводилась с помощью дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий в В-режиме при параллельной записи кривой ЭКГ с помощью специального приложения программы Q-LAB (Philips). ТКИМ измеряли как расстояние между просветом сосуда и адвентией. Нормальным показателем ТКИМ считалось менее  $0,9 \text{ мм}$  [14].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием статистической программы SPSS 23.0 (SPSS Inc., США). Вид распределения количественных признаков анализировали при помощи теста Колмогорова—Смирнова. Для сравнения групп использовали критерии Манна—Уитни или Краскела—Уоллиса — для количественных переменных, двусторонний точный тест Фишера или  $\chi^2$  Пирсона — для качественных. Взаимосвязи между количественными переменными анализировали при помощи корреляционного анализа по Спирмену; между качественными и порядковыми — при помощи бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов и 95% доверительного интервала. Многофакторный регрессионный анализ выполняли с поправкой на возраст и пол; использовали метод прямого пошагового отбора переменных. Статистически значимыми считали различия при двустороннем  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам оценки состояния углеводного обмена все 305 пациентов были разделены на три группы в зависимости от степени нарушения углеводного обмена: здоровые (без нарушений углеводного обмена,  $n = 175$ ), лица с ИР (индекс НОМА-IR  $\geq 2,5$ ),  $n = 80$  и пациенты с СД 2 ( $n = 50$ ). Средний возраст пациентов без нарушений углеводного обмена составил  $48,82 \pm 13,87$  года, у лиц с ИР —  $53,04 \pm 12,8$  года, а в группе с СД 2 —  $58,4 \pm 7,90$  года. Длительность СД 2 у пациентов с диабетом составила  $0,9 \pm 0,09$  года.

Из 305 пациентов исследуемых групп у 248 было проведено исследование уровня витамина D3 (25(OH)D3).

Отмечается достоверное снижение уровня витамина D3 по мере нарастания нарушений углеводного обмена (Таблица 1).

Далее пациенты были разделены на 3 группы: лица с нормальным уровнем витамина D3 ( $\geq 30$  нг/мл), группа с недостаточностью витамина D3 (20–30 нг/мл) и группа с дефицитом витамина D3 (0–20 нг/мл). Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту ( $p = 0,478$ ). Соотношение мужчин/женщин в группах статистически достоверно не различалось ( $p = 0,470$ ). Клиническая характеристика групп представлена в Таблице 2.

По мере нарастания дефицита витамина D3 отмечались увеличение содержания ГПН, HbA1c и его повышенной концентрации, индекса НОМА, нарушений углеводного обмена вплоть до СД 2, более высокие значения СРПВ. АТ в группе с дефицитом витамина D3 была достоверно ниже, чем в группах с его недостаточностью и нормальным содержанием.

В Таблице 3 представлены результаты корреляционного анализа связи уровня витамина D3 с другими параметрами для обеих групп. Выявлены достоверные положительные корреляционные взаимосвязи уровня витамина D с ДТ и АТ, достоверные

отрицательные корреляционные взаимосвязи уровня витамина D и СРПВ, ТКИМ, с показателями углеводного обмена, ИМТ, ОТ и ОБ, с уровнями САД и ДАД, длительностью СД 2, возрастом и СРБ. Не выявлено взаимосвязей с АСБ, показателями окислительного стресса.

Однофакторный регрессионный анализ показал:

- увеличение длительности СД на 1 год достоверно повышает риск выраженного дефицита витамина D3 в 1,4 раза (на 40%) (95% ДИ 1,61–1,69;  $p < 0,001$ );
- повышение уровня HbA1c достоверно повышает риск выраженного дефицита витамина D3 в 1,72 раза (на 72%) (95% ДИ 1,16–2,56;  $p = 0,007$ );
- повышенный уровень ГПН увеличивает риск дефицита витамина D в 1,47 раза (на 47%) (95% ДИ 1,17–1,85;  $p = 0,001$ );
- факт наличия СД 2 увеличивает риск дефицита витамина D3 в 4,5 раза (95% ДИ 1,78–11,7;  $p = 0,002$ );
- дефицит витамина D3 увеличивает риск повышения СРПВ в 2,7 раза (95% ДИ 1,72–11,3;  $p = 0,001$ );
- дефицит витамина D3 увеличивает риск выявления «коротких» теломер в 3,6 раза (95% ДИ 1,76–10,4;  $p = 0,001$ ), (Таблица 4).

В дальнейшем был проведен множественный линейный регрессионный анализ с взаимодействием факторов, где в качестве зависимой переменной использовался уровень витамина D3, а наличие СД 2, СРПВ, ГПН и HbA1c — как независимые переменные. В результате выявлено, что из всех указанных параметров независимо связаны с уровнем витамина D3 лишь наличие СД 2, СРПВ, уровень HbA1c и наличие «коротких» теломер (Таблица 5).

ROC анализ выявил взаимосвязи ИМТ (0,634,  $p < 0,001$ ), длительности СД 2 (0,651,  $p = 0,022$ ), ТКИМ справа (0,614,  $p = 0,004$ ), КИМ слева (0,605,  $p = 0,008$ ), СРПВ (0,605,  $p < 0,001$ ), HbA1c (0,588,  $p = 0,022$ ) и наличия дефицита витамина D3.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Считается, что одним из важнейших факторов риска снижения синтеза холекальциферола в коже является географическая широта проживания. У людей, проживающих выше  $37^\circ$  северной широты и ниже  $37^\circ$  южной широты, не происходит образования холекальциферола в коже как минимум на протяжении 3–4 месяцев в году [15]. Исходя из этого практически вся территория России, благодаря своему географическому положению, является зоной высокой распространенности дефицита витамина D3.

В нашем исследовании всего у 18 пациентов из 248 (7,2%) выявлено нормальное содержание уровня витамина D3 (более 30 нг/мл). У 92,8% исследуемых определялись недостаточность или дефицит витамина D3, что согласуется с данными эпидемиологических исследований. Недостаточность и дефицит витамина D3 являются довольно распространенной проблемой как в мире, так и в России [16, 17].

Таблица 1

**Уровень витамина D3 в зависимости от степени инсулиночувствительности в исследуемых группах**

Показатель	Здоровые (n = 138)	ИР (n = 69)	СД 2 (n = 41)	P*
25(ОН)D3, нг/мл	19,7 [16,0; 25,1]	16,0 [13,25; 21,2]	12,3 [10,1; 18,4]	<0,001

\*p — критерий Краскела — Уоллиса

Таблица 2

**Клиническая характеристика участников в исследуемых группах в зависимости от уровня витамина D3**

Показатель	Норма (≥30 нг/мл), n = 18	Недостаточность (20–30 нг/мл) n = 74	Дефицит (<20 нг/мл), n = 156	P*
Мужской пол	33,3%	28,4%	28,6%	0,470
Возраст, лет	41,4	49,5	52,1	0,478
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,2	26,8	28,8	0,399
ОТ, см	83,5	87,6	91,6	0,793
ОТ/ОБ	0,83	0,84	0,86	0,582
ТКИМ справа, мм	0,64	0,67	0,78	0,067
ТКИМ слева, мм	0,63	0,68	0,74	0,227
Макс ТКИМ, мм	0,65	0,70	0,80	0,095
Наличие АСБ, %	25%	43,5%	60%	0,076
СРПВ, м/с	9,9	10,1	11,5	0,527
СРПВ более 10 м/с, %	47,1%	52,9%	68,4%	<b>0,004</b>
НbA1c, %	5,2%	5,2%	6,03%	<b>0,008</b>
НbA1c≥6,5%	0	5,6%	45%	<b>&lt;0,001</b>
Глюкоза исх, ммоль/л	5,3	5,2	6,9	<b>0,01</b>
ИРИ исх, мЕд/л	7,7	8,1	10,3	0,517
ППГ, ммоль/л	6,3	5,3	6,3	0,352
Индекс НОМА	1,79	1,98	3,43	0,16
НОМА>2,5, %	16,7%	23,3%	42,9%	<b>0,022</b>
ДТ, усл. ед	9,98	9,83	9,81	0,575
АТ, усл. ед	0,62	0,62	0,36	<b>0,038</b>
ИР, %	16,7%	13,5%	4%	0,504
ПреСД, %	0	9,5%	19%	0,172
СД, %	5,6%	5,4%	42,9%	<b>&lt;0,001</b>

\*p — критерий Краскела — Уоллиса

Таблица 3

**Взаимосвязь уровня витамина D3 с другими параметрами в исследуемой группе**

Показатель	25(ОН)D3, нг/мл	P
Возраст, годы	-0,187	<b>0,003</b>
Длительность СД, годы	-0,312	<b>&lt;0,001</b>
САД, мм рт. ст.	-0,146	<b>0,022</b>
ДАД, мм рт. ст.	-0,138	<b>0,029</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-0,246	<b>&lt;0,001</b>
ОТ, см	-0,197	<b>0,002</b>
ОБ, см	-0,129	<b>0,042</b>
ОТ/ОБ	-0,176	<b>0,006</b>
ГПН, ммоль/л	-0,371	<b>&lt;0,001</b>
НbA1c, %	-0,212	<b>0,001</b>
Длина теломер	0,178	<b>0,005</b>
АТ	0,262	<b>0,001</b>
НОМА	-0,270	<b>&lt;0,001</b>
СРПВ, м/с	-0,264	<b>&lt;0,001</b>
ТКИМ справа, мм	-0,222	<b>0,001</b>
ТКИМ слева, мм	-0,185	<b>0,004</b>
Сумма АСБ	-0,121	0,06

Значение коэффициента корреляции Спирмена

Таблица 4

**Однофакторный линейный регрессионный анализ зависимости уровня витамина D3 от наличия и длительности СД 2, HbA1c, с повышенным уровнем ГПН, СРПВ и наличием «коротких» теломер как независимых переменных**

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Длительность СД 2	1,4	1,61–1,69	<0,001
HbA1c ≥ 6,5%	1,72	1,16–2,56	0,007
ГПН ≥ 6,1 ммоль/л	1,47	1,17–1,85	0,001
Наличие СД 2	4,70	1,78–11,7	0,002
СРПВ ≥ 10 мм/с	2,7	1,72–11,3	0,001
ДТ ≤ 9,52	3,6	1,76–10,4	0,001

Таблица 5

**Множественный линейный регрессионный анализ зависимости уровня витамина D3 от СД 2, СРПВ, ГПН и HbA1c как независимых переменных**

Параметр	B	Стандартная ошибка	P
СД	1,431	0,11	0,0001
СРПВ, м/с	0,075	2,11	0,017
ГПН, ммоль/л	0,169	1,62	0,004
HbA1c, %	0,062	7,40	0,001
ДТ ≤ 9,52	1,154	0,09	0,0001

Физиологические уровни витамина D3 необходимы не только для регуляции кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма. В мировой литературе имеются неоспоримые убедительные доказательства его потенциальной роли в патогенезе и предупреждении различных хронических неинфекционных заболеваний — от онкологических до сердечно-сосудистых, аутоиммунных и метаболических нарушений [18, 19, 20].

Снижение концентрации витамина D3 менее 20 нг/мл определяет повышенный риск развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, СД 2, ожирения, а также дислипидемии [21].

Немногие работы были посвящены изучению роли дефицита витамина D3 в развитии нарушенной толерантности к глюкозе или диабета. Но в ходе данных исследований было показано: дефицит витамина D играет важную роль в патогенезе ИР, СД 2 через воздействие на инсулиночувствительность в клетках-мишенях (печень, скелетные мышцы и адипоциты) или через улучшение функциональной активности β-клеток [22]. Кроме того, адекватная концентрация витамина D ассоциирована с защитой β-клеток от иммунных атак не только напрямую, но и косвенно — путем воздействия на различные иммунные клетки [23]. Синергическая взаимосвязь витамина D и адипонектина также значительно улучшает инсулиночувствительность как исходно [24], так и на фоне дополнительно приема добавок с витамином D [25].

В ходе изучения процессов старения артериальной стенки многие исследователи сошлись на ключевых особенностях: изменения на органном уровне заключаются в расширении диаметра аорты, утолщении сосудистой стенки за счет утолщения интимы

и в увеличении жесткости артерий [26]. На тканевом уровне отмечается снижение эластичности артерий в результате нарушения функции стволовых клеток, накопления кальция и конечных продуктов гликирования, развития дисфункции эндотелия. В некоторых случаях эти изменения развиваются ускоренно, в других — гораздо медленнее.

Несомненно, основную роль в развитии инволютивных возрастных изменений сосудов играет кальцинирование. Установлена определенная обратная взаимосвязь между кальцинированием сосудистой стенки и степенью минерализации костной ткани. Это явление получило название кальцификационного парадокса [27]. Одним из ключевых участников этого парадокса является наличие дефицита витамина D3. В условиях недостаточности витамина D происходит фенотипическая трансформация гладкомышечной клетки и клеток эндотелия в условиях гиперфосфатемии в остеобластоподобные клетки, которые усиленно экспрессируют маркеры остеорезорбции и остеогенеза [28]. Однако этот механизм еще мало изучен при «успешном» старении, что является предметом будущих исследований.

Основным патоморфологическим признаком сосудистого старения считается увеличение сосудистой жесткости за счет трансформации молодых и здоровых, как эластичный воздушный шар, сосудов — в старые и потенциально больные, напоминающие жесткую автомобильную шину. Неоспоримую роль в эти изменения вносят все описанные выше патологические процессы: кальцинирование сосудов, отложение конечных продуктов гликирования, с образованием неразрушимых перемычек между волокнами коллагена, фрагментация и уменьшение количества эластина.

То есть повышенная жесткость артерий является кульминацией возрастных и/или патологических нарушений и приводит к серьезным гемодинамическим осложнениям. Результатом снижения эластичности артерий и увеличения их жесткости является увеличение СРПВ, как показано в данном исследовании.

Ранее роль дефицита витамина D3 широко обсуждалась в утолщении КИМ. Результаты нашего исследования приносят вклад в понимание патогенетической роли дефицита витамина D3 и развития артериосклероза.

В рамках данного исследования полученные результаты свидетельствуют о том, что дефицит витамина D3 вносит самостоятельный вклад в нарушения углеводного обмена и процессы старения сосудов. Однако причинно-следственная связь остается неясной. Одна из доминирующих теорий в настоящее время — теломерная теория старения. Роль витамина D3 в процессах репликативного клеточного старения является следствием его многочисленных функций в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза и регуляции длины теломер и активности теломеразы.

Richardts и соавт. были первыми, кто продемонстрировал положительную корреляцию между сыровоточным 25(OH)D3 и ДТ у людей, которая оставалась значимой и после поправки на возраст. В своем исследовании они проанализировали 2160 женщин из группы Twins UK. После множественных корректировок по возрасту, сезону измерения витамина D3, менопаузальному статусу, применению гормонозаместительной терапии и физической активности разница в ДТ между самым высоким ( $124 \pm 37,3$  нмоль/л) и самым низким ( $40,9 \pm 11$  нмоль/л) уровнем концентрации 25(OH)D3 был эквивалентен 5-летнему теломерному старению [29].

Эти первоначальные результаты были подтверждены последующим исследованием, выполненным Liu и соавт. [30]. В этом исследовании были проведены анализы 1424 женщин из исследования Nurses' Health Study, и результаты показали положительную корреляцию между ДТ и концентрациями 25(OH)D3. Логистический регрессионный анализ доказал зависимость от концентрации витамина D3.

Это обосновано в работе L. Yu и соавт. [31], которые доказывают, что предыдущие исследования показали противоречивые результаты для ассоциаций между витамином D и нарушениями углеводного обмена [32, 33, 34].

В нашей работе благодаря множественному линейному регрессионному анализу была установлена независимая связь между уровнем витамина D3 только лишь с наличием СД 2, СРПВ и уровнем HbA1c.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выраженность ИР ассоциирована со степенью снижения уровня витамина D3. Дефицит витамина D3 ( $\leq 20$  нг/мл) связан с наличием сахарного диабета 2 типа (ОШ 1,43;  $p < 0,001$ ), повышенным уровнем

гликированного гемоглобина (ОШ 7,41;  $p = 0,001$ ) и увеличивает риск повышения СРПВ в 2,7 раза и риск выявления «коротких» теломер в 3,6 раза.

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

**Благодарности.** Коллектив авторов благодарит Кругликову А.С., Плохову Е.В., Пыхтину В.С., Гомыранову Н.В., Выгодина В.А., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Скворцова Д.А., Институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского (является одним из важнейших научных и образовательных подразделений Московского государственного университета им М.В. Ломоносова) за помощь в проведении исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Научные исследования в целях достижения всеобщего охвата населения медицинскими услугами, 2013: Доклад о состоянии здравоохранения в мире. / ВОЗ. 2013. — 205 с. ISBN: 978 92 4 156459 5
2. Gardner, J.P. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition / J.P. Gardner, S. Li, S.R. Srinivasan et al // Circulation. — 2005. — Vol. 111(17). — P. 2171–21717. doi: 10.1161/01.CIR.0000163550.70487.0
3. Facchini, F.S. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases / F.S. Facchini, N. Hua, F. Abbasi et al. // J Clin Endocrinol Metab. — 2001. — Vol. 86(8). — P. 3574–3578. doi: 10.1210/jcem.86.8.7763.
4. Nilsson, P.M. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention / P. Nilsson, P. Boutouyrie, P. Cunha et al. // J Hypertens. — 2013. — Vol. 31(8). — P. 1517–1526. doi: 10.1097/HJH.0b013e328361e4b
5. Blackburn, E.H. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging / E.H. Blackburn, C.W. Greider, J.W. Szostak // Nat Med. — 2006. — Vol. 12(10). — P. 1133–8. doi: 10.1038/nm1006-1133
6. Wimalawansa, S.J. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome / S.J. Wimalawansa // J Steroid Biochem Mol Biol. — 2018. — Vol. 175. — P. 177–189. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.017
7. Madeira, I.R. Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) avaliado pela curva Receiver Operating Characteristic (ROC) na detecção de síndrome metabólica em crianças pré-púberes com excesso de peso [Cut-off point for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established from Receiver Operating Characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight pre-pubertal children]. / I.R. Madeira, C.N. Carvalho, F.M. Gazolla, et al. // Arq Bras Endocrinol Metabol. — 2008. — Vol. 52(9). — P. 1466–73. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-27302008000900010.
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Издание одиннадцатое. / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. // 2022. — Москва.
9. Gaede, P. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. / P. Gaede, P. Vedel, N. Larsen, et al. // N Engl J Med. — 2003. — Vol. 348(5). — P. 383–93. doi: 10.1056/NEJMoa021778.
10. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита

витамина D у взрослых. Проблемы Эндокринологии. 2016;62(4):60-84. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>

11. Cawthon, R.M. Telomere measurement by quantitative PCR. / R.M. Cawthon // *Nucleic Acids Res.* — 2002. — Vol. 30(10). — P. e47. doi: 10.1093/nar/30.10.e47.

12. Van Bortel, L.M. Artery Society, European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. / L.M. Van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie, et al. // *J Hypertens.* — 2012. — Vol. 30(3). — P. 445–8. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0

13. Nandakumar, J. Finding the end: recruitment of telomerase to telomeres. / J. Nandakumar, T.R. Cech. // *Nat Rev Mol Cell Biol.* — 2013. — Vol. 14(2). — P. 69–82. doi: 10.1038/nrm3505.

14. Mancia, G. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, et al. // *J Hypertens.* — 2013. — Vol. 31(7). — P. 1281–357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc

15. Hagenau, T. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. / T. Hagenau, R. Vest, T.N. Gissel, et al. // *Osteoporos Int.* — 2009. — Vol. 20(1). — P. 133–40. doi: 10.1007/s00198-008-0626-y.

16. Торопцова, Н.В. Профилактика первичного остеопороза с помощью различных препаратов кальция. / Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская, Л.И. Беневоленская. // Научно-практическая ревматология. — 2005. — № 43(1). — С. 36–39. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2005-554>

17. Каронова, Т.Л. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей Санкт-Петербурга и Петрозаводска. / Т.Л. Каронова, Е.Н. Гринева, И.Л. Никитина и др. // Остеопороз и остеопатии. — 2013 – № 16(3). — С. 3–7. <https://doi.org/10.14341/osteo201333-7>

18. Stojanovic, O.I. Association between atherosclerosis and osteoporosis, the role of vitamin D. / O.I. Stojanovic, M. Lazovic, M. Lazovic et al. // *Arch Med Sci.* — 2011. — Vol. 7(2). — P. 179–88. doi: 10.5114/aoms.2011.22066

19. Summerday, N.M. Vitamin D and multiple sclerosis: review of a possible association. / N.M. Summerday, S.J. Brown, D.R. Allington et al. // *J Pharm Pract.* — 2012. — Vol. 25(1). — P. 75–84. doi: 10.1177/0897190011421839.

20. Székely, J.I. Effects of vitamin D on immune disorders with special regard to asthma, COPD and autoimmune diseases: a short review. / J.I. Székely, A. Pataki. // *Expert Rev Respir Med.* — 2012. — Vol. 6(6). — P. 683–704. doi: 10.1586/ers.12.57

21. Дудинская, Е.Н. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии. / Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — Т. 11. № 4. — С. 93–100.

22. Chiu, K.C. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. / K.C. Chiu, A. Chu, V.L. Go, M.F. Saad. // *Am J Clin Nutr.* — 2004. — Vol. 79(5). — P. 820–5. doi: 10.1093/ajcn/79.5.820.

23. Егшатын Л.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Каштанова Д.А. Роль витамина D в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний. Остеопороз и остеопатии. 2014; 17(3):27-30. <https://doi.org/10.14341/osteo2014327-30>

24. Pittas, A.G. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. / A.G. Pittas, S.S. Harris, P.C. Stark, B. Dawson-Hughes. // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30(4). — P. 980–6. doi: 10.2337/dc06-1994.

25. Walsh, K. Adipokines, myokines and cardiovascular disease. / K. Walsh, // *Circ J.* — 2009. — Vol. 73(1). — P. 13–8. doi: 10.1253/circj.cj-08-0961.

26. Capri, M. The genetics of human longevity / M. Capri, S. Salvioli, F. Sevini et al. // *Ann N Y Acad Sci.* — 2006. — Vol. 1067. — P. 252–263. doi: 10.1196/annals.1354.033

27. Стражеско, И. Д. Старение сосудов: основные признаки и механизмы / И. Д. Стражеско, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — Vol. 11(4). — P. 93–100

28. Baños, G. Insulin resistance and the metabolic syndrome. In: Yao EB, editor. *Insulin Resistance: New Research* / G. Baños, M. El Hafidi, I. Pérez-Torres et al // USA: Nova Biomedical Books Publishers. — 2009. — P. 49–97.

29. Richards, J.B. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. / J.B. Richards, A.M. Valdes, J.P. Gardner, et al. // *Am J Clin Nutr.* — 2007. — Vol. 86(5). — P. 1420–5. doi: 10.1093/ajcn/86.5.1420.

30. Liu, J.J. Plasma vitamin D biomarkers and leukocyte telomere length. / J.J. Liu, J. Prescott, E. Giovannucci et al. // *Am J Epidemiol.* — 2013. — Vol. 177(12). — P. 1411–7. doi: 10.1093/aje/kws435.

31. Yu, L. Association between vitamin D and prediabetes: A PRISMA-compliant meta-analysis. / L. Yu, Y. Zhai, S. Shen. // *Medicine (Baltimore).* — 2020. — Vol. 99(8). — P. e19034. doi: 10.1097/MD.00000000000019034.

32. Szymczak-Pajor, I. The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders. / I. Szymczak-Pajor, J. Drzewoski, A. Śliwińska. // *Int J Mol Sci.* — 2020. — Vol. 21(18). — P. 6644. doi: 10.3390/ijms21186644.

33. Sacerdote, A. Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance and Vitamin D. / P. Dave, V. Lokshin, et al. / A. Sacerdote // *Curr Diab Rep.* — 2019. — Vol. 19(10). — P. 101. doi: 10.1007/s11892-019-1201-y

34. de Jongh, R.T. Changes in vitamin D endocrinology during aging in adults. / R.T. de Jongh, N.M. van Schoor, P. Lips // *Mol Cell Endocrinol.* — 2017. — Vol. 453. — P. 144–150. doi: 10.1016/j.mce.2017.06.005.

# БИОБАНК ИНСТИТУТА ИЗУЧЕНИЯ СТАРЕНИЯ РГНКЦ РНИМУ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА — ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-152-159

УДК: 577.24

**Кубрикова А.А., Королев Д.Е., Стражеско И.Д., Чуров А.В., Ткачева О.Н.**

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

## **Резюме**

Статья описывает создание и первые результаты работы биобанка Института изучения старения РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Биобанк был создан для хранения и использования образцов разнообразных биологических материалов, таких как кровь, сыворотка, плазма, слюна, микробиота кишечника и др. Эти образцы используются для проведения исследований возрастных изменений и связанных с ними заболеваний. В статье детально описывается процесс сбора и хранения образцов, который проходит в строгом соответствии с международными стандартами и рекомендациями. За каждым этапом работы биобанка следит профессиональная команда специалистов, контролирующих качество биологических материалов, чтобы снизить риски ошибок и повреждений в момент сбора и хранения. Также в статье приводятся первые результаты исследований, которые были проведены с использованием материала, хранящегося в биобанке. Они представляют собой важный вклад в научное понимание процесса старения и различных аспектов связанных с ним возраст-ассоциированных заболеваний. Данные исследования могут помочь выявить и проанализировать механизмы возрастных изменений, что может привести к разработке новых методов профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний. Создание биобанка и его работа также способствуют улучшению качества медицинской помощи и развитию науки в области изучения возрастных заболеваний.

**Ключевые слова:** биобанк; биобанкирование; возраст-ассоциированные заболевания.

**Для цитирования:** Кубрикова А.А., Королев Д.Е., Стражеско И.Д., Чуров А.В., Ткачева О.Н. Биобанк Института изучения старения РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова — первые результаты деятельности. *Проблемы геронауки*. 2023; 3: 152–159. DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-152-159

## AGING RESEARCH BIOBANK: FIRST RESULTS — RUSSIAN GERONTOLOGY RESEARCH AND CLINICAL CENTRE, PIROGOV RUSSIAN NATIONAL RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY

Kubrikova A.A., Korolev D.E., Strazhesko I.D., Churov A.V., Tkacheva O.N.

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

### Abstract

This article describes the creating and first results of Aging Research Biobank affiliated with the Institute for Research on Aging, Pirogov Russian National Research Medical University. The Biobank was created to preserve, store and use of various biological species — such as blood, serum, plasma, saliva, gut microbiota and others. These samples are used to conduct research on age-related changes and associated diseases. The article represents in detail the sample collection and storage process, carried out in strict compliance with international standards and recommendations. Each stage of the Biobank operation is supervised by a team of professionals, controlling the quality of biological materials to reduce the risk of errors and damage when collecting and storing of samples. The paper also presents the first results from studies using biological material stored in the Biobank. They make important contributions to the scientific understanding of various aspects of the aging process and age-related diseases. These studies can help identify and analyze the mechanisms of age-related changes, thereby developing new methods to prevent and treat age-related diseases. The creation of the Biobank and its operation also contribute to improving the quality of healthcare and scientific developments in the field of age-related disease research.

**Keywords:** biobank; biobanking; age-associated diseases.

**For citation:** Kubrikova A.A., Korolev D.E., Strazhesko I.D., Churov A.V., Tkacheva O.N. Aging Research Biobank: First Results — Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University. *Problems of Geroscience*. 2023; 3: 152–159. DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-152-159

### ВВЕДЕНИЕ

Сегодня перед здравоохранением и медицинской наукой Российской Федерации стоят высокие задачи, такие как увеличение продолжительности жизни до 78 лет в ближайшее десятилетие, разработка и введение в практику программ борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также создание ряда профилактических программ. Достижение этих целей возможно благодаря разработке новых средств диагностики, профилактики и лечения заболеваний.

В 2013 году приказом Минздрава России «Об утверждении научных платформ медицинской науки» была определена роль биобанков как

необходимого сегмента медицинских технологий России. Современные медицинские разработки основываются на больших коллекциях биоматериалов, которые должны храниться в течение длительного времени с соблюдением всех необходимых условий. В области биомедицины с каждым годом предъявляются все более высокие требования к качеству биоматериала, используемого в научных целях.

Мировой опыт показывает, что биобанки играют важную роль в исследованиях в области генетики, эпидемиологии и молекулярной медицины. Благодаря хранению и сохранности биологического материала, биобанки предоставляют исследователям доступ

к огромным объемам данных, необходимых для проведения исследований генетических маркеров, факторов риска заболеваний и влияния генетических вариаций на здоровье и развитие болезней, что способствует разработке персонализированной медицины и индивидуальных подходов к пациентам. Этот опыт стал важным фундаментом для прогресса в различных научных областях и способствует улучшению медицинской практики и здравоохранения [1, 2].

В качестве успешно реализованных проектов биобанков можно привести такие, как EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition/Европейское проспективное исследование взаимосвязи рака и питания). В рамках данного проекта на образцах, сконцентрированных в биобанке, было проведено несколько масштабных исследований. Так, установлена связь инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) и риска развития инвазивного рака яичников [3], показана взаимосвязь особенностей образа жизни и риска развития рака молочной железы (РМЖ) у женщин в менопаузе [4].

Весьма показателен пример «спасения» препарата с МНН гефитиниб. В 2004 году он не прошел международное клиническое исследование ISEL. Но апостериорный анализ выявил эффективность препарата у азиатов. К счастью, производитель систематически собирал и хранил в биобанках образцы опухолей участников исследования, в результате генотипирования которых была впервые установлена связь между ответом на гефитиниб и мутациями в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), чаще встречающимися у азиатов. К 2009 году препарат был одобрен для пациентов с мутациями EGFR и сейчас является одним из блокбастеров фармкомпаний [5].

Другим примером успешно реализованного проекта можно считать изучение взаимосвязей между биомаркерами накопления СК в тканях и клетках, выделенных из этих тканей в культуру, а также выраженной клинических биомаркеров старения, проведенное в рамках государственного задания МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова и Междисциплинарной научно-образовательной школы «Молекулярные технологии живых систем и синтетическая биология» МГУ [6].

В связи с этим организация биобанков как структурных подразделений научно-исследовательских и клинических медицинских центров становится общемировой тенденцией. Ключевым отличием современных биобанков является строгое соблюдение правовых и этических норм при сборе биоматериала, использование стандартизованных процедур обработки и хранения биообразцов, а также наличие структурированного биоинформационного поля, сопровождающего коллекцию хранилища.

С целью реализации амбициозных научно-клинических проектов в области геронауки и в соответствии с лучшими мировыми практиками был создан биобанк Российского геронтологического научно-клинического центра РНИМУ им. Н.И. Пирогова (РГНКЦ),



который на сегодняшний день уже играет важную роль в развитии медицинской науки в России. Благодаря использованию биологических образцов из биобанка, ученые могут проводить научные исследования, направленные на совершенствование существующих, разработку новых методов диагностики и лечения возрастных заболеваний, что является важным вкладом в развитие медицинской науки и здравоохранения.

Сохранение и использование биологических образцов из биобанка РГНКЦ также позволяет оптимизировать затраты на научные исследования, дает возможность научным сотрудникам использовать биологические образцы для проведения научных исследований в области геронтологии. Благодаря биобанку исследователи имеют доступ к качественным биологическим образцам, что позволяет проводить более точные и качественные исследования в области геронтологии.

Цель данной статьи состоит в кратком анализе первых результатов работы биобанка РГНКЦ. В статье рассматриваются подходы, используемые при работе с различными исследовательскими проектами, а также представлены результаты работы биобанка за несколько лет. Описывается структура биобанка и его коллекций, а также обсуждаются перспективы его развития и использования.

## ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ БИОБАНКА

Биобанк РГНКЦ основан в 2019 году и стал первым интегрированным биобанком в России с геронтологическим уклоном, объединяющим возможности биобанка, исследовательской молекулярно-генетической лаборатории и медицинского центра. Биобанк представляет собой специализированное хранилище, где собраны биологические образцы, такие как кровь и ее компоненты, слюна, моча, образцы кала и другие биоматериалы. РГНКЦ является одним из ведущих научных центров в России, занимающихся изучением процессов старения. Биобанк РГНКЦ реорганизован в 2022 году и вошел как отдельное структурное подразделение в структуру Института изучения старения,

созданного в РГНКЦ в рамках программы «Приоритет 2030». На сегодняшний день биобанк является важной частью центра и позволяет сохранять и использовать биологические образцы для проведения научных и клинических исследований.

Основной задачей биобанка является сохранение биологических образцов, которые могут быть использованы для проведения научных исследований в будущем. Для этого в биобанке созданы оптимальные условия для хранения, позволяющие сохранить свойства и качество биоматериала на длительный период времени. При этом все образцы хранятся в соответствии с международными стандартами и требованиями.

После открытия биобанка его главной задачей стало структурирование и хранение биообразцов, полученных в рамках исследования долгожителей и супердолгожителей.

До создания биобанка биоматериал хранился в разрозненных помещениях без единого регламента условий хранения. Это приводило к несоответствующему хранению биоматериала и могло негативно повлиять на результаты исследований. После решения о создании биобанка было выделено временное помещение для хранения биоматериала и назначено ответственное лицо за его хранение. Одновременно с этим начался ремонт основных помещений для установки биобанка, в которых были созданы необходимые условия для хранения биоматериала. Для этого были установлены системы приточно-вытяжной вентиляции, кондиционирования и изоляции от других помещений центра.

Важным вопросом являлась организация электропитания для обеспечения бесперебойной работы морозильного оборудования. Была проведена работа по организации электроснабжения и установке резервных источников питания, что обеспечило бесперебойную работу морозильного оборудования. Была организована система мониторинга температуры в холодильниках и помещениях биобанка, а также система сигнализации при выходе температур за пределы заданных значений. Это позволило оперативно реагировать на любые отклонения температурного режима и предотвращать порчу биоматериала.

В работе биобанка РГНКЦ было обеспечено качественное информированное сопровождение биообразцов коллекции. База данных содержит подробную клиническую, социально-демографическую и лабораторную информацию, что позволяет проводить лонгитюдные исследования в динамике. Биобанк РГНКЦ проводит сбор и хранение биологического материала в рамках разнообразных научных и клинических проектов, используя международные стандарты и обеспечивая обучение исследователей и персонала проектов.

Для выполнения этой задачи были разработаны схемы взаимодействия с персоналом на местах, чтобы обеспечить качество стандартизированных процедур взятия крови, подготовки, маркировки и транспортировки биообразцов. Были разработаны пробные инструкции по каждому этапу работы, проведены

тренинги всех участвующих сотрудников, а также подготовлены комплекты для сбора биообразцов, специальные формы информированного согласия, создано программное обеспечение для ввода данных на местах сбора биоматериала и пробоподготовки.

## **РОЛЬ БИОБАНКА В ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ПРОЕКТАХ ИНСТИТУТА ИЗУЧЕНИЯ СТАРЕНИЯ И РГНКЦ**

Совместно с коллорабораторами и коллегами из других подразделений РНИМУ им. Н.И. Пирогова биобанк занимается секвенированием таргетных панелей, экзомов, полного генома и транскриптома. Эти исследования позволяют выявлять генетические факторы, связанные с возрастными и другими заболеваниями, а также разрабатывать новые методы диагностики и лечения.

В 2020 году на базе биобанка РГНКЦ было проведено исследование факторов риска и факторов, способствующих укреплению здоровья пожилых людей. Результаты этого исследования были опубликованы в журнале *International Journal of Environmental Research and Public Health* в июле 2022 года.

В биобанке РГНКЦ также проводится проект по созданию методики определения биологического возраста. В рамках проекта изучаются различные биологические параметры, такие как уровень гормонов, функциональное состояние органов и тканей, генетические маркеры и другие факторы, которые могут отражать индивидуальную скорость старения организма. Представление об индивидуальном биологическом возрасте может помочь в выборе оптимальной стратегии профилактики и лечения возрастных заболеваний, улучшить планирование личного здравоохранения и принятие решений о стиле жизни. Благодаря этому проекту будет возможно повысить качество жизни населения, продлить ее продолжительность и снизить затраты на лечение возрастных заболеваний.

Для создания такой методики используются образцы биоматериала, хранящиеся в биобанке. Данные, полученные в ходе исследования, в будущем планируется использовать для создания алгоритмов и методов, которые позволят определять биологический возраст на основе генетических и метаболических маркеров. Для создания методики определения биологического возраста используются биоматериалы, такие как моча, кровь, слюна, которые могут содержать множество молекулярных маркеров, связанных со старением и возрастными заболеваниями. На сегодняшний день проводится работа по созданию алгоритма определения биологического возраста. С этой целью обследовали более 2500 пациентов разных возрастных групп. Материал, полученный от участников этого исследования, хранится в биобанке геронтологического центра.

Биобанк РГНКЦ является важным компонентом научной деятельности Института изучения старения. Это подразделение занимается разработкой

и внедрением технологий управления процессами старения, снижения бремени возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов для достижения инновационного результата в области обеспечения здорового долголетия. В рамках своей деятельности Институт изучения старения проводит исследования различных возрастных заболеваний. Биобанк РГНКЦ предоставляет ценный материал для исследований Института, такой как образцы крови, микробиоты, мочи и слюны, которые содержат множество молекулярных маркеров, связанных со старением и возрастными заболеваниями. С помощью этих образцов исследователи могут выявлять генетические и молекулярные факторы, связанные с возрастными заболеваниями, и разрабатывать новые методы диагностики, лечения и профилактики этих заболеваний. Биобанк РГНКЦ является надежной основой для научной деятельности Института изучения старения и способствует разработке инновационных методов и технологий в области медицины и генетики.

## **СИСТЕМА МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА. РАЗРАБОТКА СОПОВ И ПРОТОКОЛОВ**

Биобанк РГНКЦ занимается выполнением комплексных биомедицинских исследовательских проектов в области здоровья человека и его долголетия. Данные исследования могут иметь большое влияние на лечение и качество жизни пациентов, поэтому достоверность результатов очень важна. Для каждого типа образцов и проекта биобанк разрабатывает протоколы и операционные процедуры для сбора, обработки, хранения и исследования образцов, обеспечивая стабильность и качество всех этапов работы.

Качество исследования зависит от многих факторов, включая контаминацию, ошибки, возникающие на преаналитическом, аналитическом и постаналитическом этапах. Преаналитический этап, который включает сбор биологического материала, маркирование, транспортировку, аликвотирование и хранение, является наиболее критическим, так как более 60% ошибок возникают именно на этом этапе. Поэтому введение стандартов и стандартных операционных процедур (СОП) является основным инструментом в обеспечении качества генетического исследования. СОП соответствуют общебиобанковским документам, за исключением особых требований к обработке персональных данных.

Регламент работы биобанка РГНКЦ стал важным этапом для его функционирования. Он был разработан на основе международных рекомендаций «Передовые практики ISBER» и адаптирован к реалиям центра. Регламент описывает основные положения, функции, цели, задачи, правила пользования коллекциями, требования к материально-технической базе и персоналу. Кроме того, были разработаны стандартные операционные процедуры и формы, необходимые для работы биобанка. Все эти меры позволили обеспечить высокое качество работы биобанка и успешное выполнение научных проектов в области геронтологии.

## **СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ ТРЕБОВАНИЙ**

В биобанкировании сохранение этических принципов является крайне важным аспектом. В РГНКЦ этический комитет контролирует соблюдение ряда важных требований, таких как добровольность предоставления биологических образцов, информированное согласие доноров, безопасность процедур забора биоматериала, а также идентификация и деидентификация персональных данных.

Строгий контроль, осуществляемый локальным этическим комитетом, гарантирует стандартизованное и ответственное хранение биологического материала в соответствии с международными стандартами. Это позволяет обеспечить высокую безопасность и конфиденциальность хранения биоматериалов и личной информации доноров. Благодаря такому подходу к биобанкированию, исследователи получают доступ к качественным биоматериалам, что способствует реализации проектов по разработке новых методов диагностики, профилактики и лечения различных заболеваний.

## **СБОР И ХРАНЕНИЕ БИОМАТЕРИАЛА**

Сегодня биобанк РГНКЦ работает стабильно благодаря созданным алгоритмам работы подразделений исследовательских и клинических групп (рис. 1). Эти алгоритмы включают в себя сбор клинической информации и биологического материала, пробоподготовку, контроль качества биообразцов, хранение и соблюдение правовых норм и правил, связанных с конфиденциальностью пациентов. Благодаря этому биобанк может предоставлять качественные и надежные биообразцы для исследований и клинических испытаний, что является важным фактором для продвижения науки и медицины вперед.

Первичный контакт с пациентом осуществляет врач, который объясняет цели исследования и предлагает пройти процедуру информированного согласия. Если пациент соглашается, то врач делает назначение на взятие образцов крови или другого биоматериала для биобанкирования и предупреждает сотрудников биобанка о предстоящем заборе. Забор крови производят процедурные медсестры, которые прошли специальную подготовку по передаче биоматериала в биобанк. Медсестры осуществляют забор крови в необходимые пробирки, отмечают точное время забора и закладывают их в холодильник. Если пациент находится в стационаре, то забор крови производится в процедурном кабинете отделения, а у амбулаторных пациентов — в амбулаторно-процедурном кабинете.

Сотрудники биобанка выполняют пробоподготовку и аликвотирование плазмы и сыворотки крови в лаборатории биобанка, после чего помещают их в свободные ячейки хранилища. Эти действия производятся согласно стандартам ISBER, которые гарантируют качественную пробоподготовку и хранение образцов. Информация о процедурах пробоподготовки, времени, температуре и других параметрах

заносится в специальный журнал и программу, обеспечивающую информационное сопровождение биообразцов.

Качественное хранение образцов является важным условием для последующего анализа ДНК. Некачественное хранение может привести к деградации ДНК и ошибочным результатам анализа. Поэтому образцы хранятся при низких температурах и в отсутствие света.

Биобанк хранит различные форматы биологических образцов, включая образцы цельной крови, сыворотки и плазмы крови, а также образцы кала, слюны и зубного налета.



Рисунок 1 — Схема работы биобанка

## ПРОЦЕДУРА СБОРА, ТРАНСПОРТИРОВКИ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ

В Российском геронтологическом центре, как и во многих других медицинских учреждениях, используются пробирки с К2ЭДТА для сбора крови для общего анализа, определения группы крови и генетических исследований.

Использование пробирок с К2ЭДТА имеет множество преимуществ в сравнении с другими методами

сбора крови. К2ЭДТА предотвращает свертываемость крови, что позволяет сохранять высокое качество ДНК для дальнейшего анализа. Кроме того, использование пробирок с К2ЭДТА позволяет легко хранить и транспортировать образцы крови, так как кровь сохраняется в жидком состоянии и не требует дополнительных условий хранения. Раствор К2ЭДТА сохраняет клетки и ингибирует активность ДНКазы; его применение дает более высокие концентрации ДНК, сохраняя качество образцов. Несмотря на то что гепариновые пробирки широко используются для определения уровней гормонов или холестерина в повседневной клинической практике, они не являются предпочтительными для молекулярных анализов.

Наряду с цельной кровью для молекулярных и биохимических исследований используют сыворотку и плазму крови для анализов внеклеточной ДНК, белков или гормонов, антител к вирусным инфекциям. Также проводится исследование уровня металлов в крови, определяется окислительный статус. Сыворотка содержит множество белков и других молекул, которые могут использоваться в медицинских исследованиях. Сбор сыворотки производится путем сбора крови в пробирку без добавок (пробирка с гелем для разделения крови) и последующего разделения ее на плазму и сыворотку. Сбор плазмы производится путем сбора крови в пробирку с антикоагулянтом, который предотвращает свертывание крови. Затем кровь центрифугируется, чтобы разделить плазму от форменных элементов крови. Сбор сыворотки и плазмы используется для исследований в области диагностики и лечения различных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, рак, инфекционные заболевания и другие.

Все образцы крови и ее элементов в РГНКЦ хранятся при температуре от -75°C.

## ОБРАЗЦЫ МОЧИ

Образцы мочи являются ценным материалом для исследований метаболитов, таких как белки, глюкоза, кетоны, электролиты и другие, которые могут свидетельствовать о наличии или отсутствии заболеваний, таких как диабет, заболевания почек, инфекции мочевыводящих путей и другие. Кроме того, анализ мочи может использоваться для мониторинга состояния здоровья пациента и эффективности лечения. Моча содержит РНК, ДНК, белки и метаболиты, которые могут быть использованы для различных медицинских исследований и диагностики заболеваний. Более того, сбор и хранение мочи для анализа всех указанных молекул — относительно простой процесс, который может быть выполнен в домашних условиях или в медицинских учреждениях. ДНК и РНК содержатся в клетках мочевого тракта, которые могут быть выведены в мочу. ДНК может использоваться для генетических исследований, таких как определение генетической предрасположенности к различным заболеваниям, а РНК — для изучения экспрессии генов

и диагностики заболеваний на основе изменений уровня экспрессии генов. Белки и метаболиты также могут быть обнаружены в моче и использоваться для диагностики и мониторинга различных заболеваний. Белки могут свидетельствовать о наличии инфекции, воспаления или других заболеваний, а метаболиты — о нарушениях обмена веществ и функционирования организма в целом.

Для проведения вышеуказанных исследований на базе биобанка РГНКЦ для сбора мочи используют специальные контейнеры, которые предотвращают загрязнение мочи и сохраняют ее качество. После сбора мочу центрифугируют, а надосадочную жидкость аликвотируют в криопробирки и хранят при  $-75^{\circ}\text{C}$ . Центрифугирование необходимо, чтобы исключить влияние клеточных компонентов. Сбор образца проводится средней порции первой мочи или второй утренней мочи, а время сбора и сроки выдерживания регистрируются. Это помогает обеспечить согласованность образцов и исключить влияние внешних факторов на результаты анализа. Для протеомного или метаболомного анализа мочи важно учитывать физиологические изменения, которые могут повлиять на ее свойства и состав, такие как время суток и уровень обезвоживания донора. Нормализация образца позволяет получить более точный результат анализа.

## МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ДЛЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Изучение микробиоты может помочь в понимании влияния микроорганизмов на процессы старения и возрастные заболевания. Некоторые исследования показывают, что микробиота может играть важную роль в возрастных изменениях, а также в развитии заболеваний, связанных со старением, таких как болезни сердца, диабет, болезнь Альцгеймера и другие. Например, исследования показывают, что состав микробиоты может изменяться с возрастом, что может влиять на функционирование организма. Некоторые микроорганизмы могут помочь улучшить пищеварение, а другие — уменьшить воспаление, которое может быть связано со старением. Для исследования микробиоты в геронтологии также могут быть использованы методы секвенирования ДНК, метагеномика, культура микроорганизмов и другие методы.

При отборе образцов для исследований важно минимизировать время забора биоматериала и использовать асептическую лабораторию, чтобы избежать загрязнения образцов изменениями температуры, влажности или другими факторами. Состав микробов в образцах нестабилен с момента взятия, поэтому для забора необходимо использовать специальные пробирки с консервантом. Исследование фекальной микробиоты человека показало, что быстрое охлаждение при  $-80^{\circ}\text{C}$  и добавление криоконсерванта позволяют сохранить разнообразие микробиоты, которое

значительно изменяется при хранении в сухом виде при  $4^{\circ}\text{C}$  [1, 2].

На базе биобанка сформирована коллекция из 200 образцов микробиоты. После забора биоматериала образцы хранят при  $+4^{\circ}\text{C}$  в течение 24 часов, а затем замораживают при  $-70^{\circ}\text{C}$  в криоконсерванте, для длительного хранения. Такой подход позволяет сохранить разнообразие микробиоты и обеспечить качественное хранение образцов для последующих исследований.

## СЛЮНА И ЗУБНОЙ НАЛЕТ

Для более детализированного изучения микробиоты в геронтологии часто проводят анализ слюны и зубного налета. Сбор образцов слюны и зубного налета проводится с использованием стерильных пластиковых пробирок, содержащих стабилизаторы, разработанные с учетом правил преаналитического этапа. Это включает в себя правильную подготовку материалов и оборудования, а также правильный сбор, транспортировку и хранение образцов. После сбора образцов слюны и зубного налета их маркируют и отправляют в лабораторию для дальнейшего анализа. Обработка и анализ образцов проводятся с использованием специальных методов, таких как метагеномный анализ, который позволяет выявлять разнообразные микроорганизмы и определять их функциональные возможности. Результаты анализа микробиоты полости рта могут быть использованы для анализа возрастных изменений в составе микробиоты, а также для выявления связи между составом микробиоты и различными заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, диабет и другие возрастные заболевания. Таким образом, изучение микробиоты полости рта имеет большое значение для понимания физиологических и патологических процессов, происходящих в организме в процессе старения, и для разработки новых методов профилактики и лечения возрастных заболеваний.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биобанк РГНКЦ был создан за короткий период времени и с минимальными затратами ресурсов, но он быстро стал ключевым сегментом в кластере научно-клинического центра. Банк биологического материала объединил отделения и лаборатории центра, способствуя повышению стандартизации сбора, пробоподготовки и хранения биоматериала. Это в свою очередь привело к улучшению качества популяционных фундаментальных и клинических научных исследований. Благодаря возможности качественного длительного хранения биоматериала, биобанк позволяет возвращаться к этим образцам с новыми идеями и прогнозами, что стимулирует научные исследования и снижает нагрузку на пациентов-доноров. Создание биобанка является стратегически важным шагом, который способствует прогрессу биомедицинской науки и возможности проверки новых научных идей. Биобанк

РГНКЦ стал необходимым звеном в исследовательских проектах, обеспечив стандартизацию преаналитического этапа работы с биообразцами. Это создало надежную основу для проведения аналитического этапа исследований, что в свою очередь обеспечило качественные исследования. Биобанк РГНКЦ сыграл и будет играть важную роль в обеспечении проведения более точных и масштабных научных исследований в области геронтологии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карандашов И.В. и др. Принципы биобанкирования и биобанки опухолей нервной системы в мировой практике. — 2022.
2. Grizzle W. E. et al. Quality management of biorepositories // *Biopreservation and biobanking*. — 2015. — Т. 13. — №. 3. — С. 183-194.
3. Ose J, Fortner RT, Schock H et al. Bueno-de-Mesquita H B et al. Insulin-like growth factor-I and risk of epithelial invasive ovarian cancer by tumour characteristics: results from the EPIC cohort. *Br J Cancer* 2015; 112 (1): 162–6. DOI: 10.1038/bjc.2014.566
4. McKenzie F, Ferrari P, Freisling H et al. Healthy life style and risk of breast cancer among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort study. *Int J Cancer* 2015; 136 (11): 2640–8. DOI: 10.1002/ijc.29315
5. Herbst R. S., Fukuoka M., Baselga J. Gefitinib—a novel targeted approach to treating cancer // *Nature Reviews Cancer*. — 2004. — Т. 4. — №. 12. — С. 956-965.
6. Сорокина А. Г. и др. Создание коллекции биологических образцов разного типа, полученных от пожилых пациентов, для изучения взаимосвязей клинических, системных, тканевых и клеточных биомаркеров накопления сенесцентных клеток при старении // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2021. — Т. 20. — №. 8. — С. 165-176.

# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОЗДАНИЮ КЛИНИКИ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ

DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-160-171

УДК: 658.5.011

**Арбатский М.С., Чуров А.В.**

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

## Резюме

**Обоснование.** В данной статье в сжатой форме приведена важная информация, которая может быть использована при планировании клиники активного долголетия. В работе дается краткий обзор текущего состояния отрасли, перечислены меры государственной поддержки.

**Цель.** Обобщение и систематизация информации об организации и управлении клиникой активного долголетия

**Материалы и методы.** Использованы свободные источники, публикации, посвященные вопросам организации и управления, статистические данные, информация о мерах государственной поддержки, анализ конкурентной среды, SWAT-анализ, финансовый и производственный планы, организационная структура.

**Результаты.** Собраны, обобщены и структурированы данные по организации и управлению клиникой активного долголетия.

**Заключение.** Клиника активного долголетия принципиально отличается от существующих на рынке предложений по антивозрастной терапии. Основной целью клиники является продление активного долголетия. Для этого используются известные на сегодняшний день методики и врачебные практики.

**Ключевые слова:** клиника активного долголетия; управление; бизнес-планирование.

**Для цитирования:** Арбатский М.С., Чуров А.В. Рекомендации по созданию клиники активного долголетия. *Проблемы геронауки*. 2023; 3: 160–171. DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-160-171

## RECOMMENDATIONS FOR ESTABLISHING AN ACTIVE LONGEVITY CLINIC

**Arbatskiy M.S., Churov A.V.**

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

## Abstract

**Background.** This article summarizes important information that can be used when planning an active aging clinic. The paper provides a brief overview of the current state of the industry, lists government support measures. The main content of the article is an express business plan that covers all standard sections, with the author including only the most essential and sought-after information within them.

**Aim.** Generalization and systematization of information about the organization and management of the active aging clinic

**Materials and methods.** For the advisory review, free sources, publications on organization and management, statistical data, information on state support measures, analysis of the competitive environment, SWAT analysis, financial and production plans, organizational structure were used

**Results.** Collected, summarized and structured data on the organization and management of the active aging clinic

**Conclusion.** The Active Aging Clinic is fundamentally different from the existing anti-aging therapy offers on the market. The main goal of the clinic is to prolong active longevity. For this, currently known methods and medical practices are used.

**Keywords:** longevity clinic; management; business planning.

**For citation:** Arbatskiy M.S., Churov A.V. Recommendations for Establishing an Active Longevity Clinic. *Problems of Geroscience*. 2023; 3: 160–171. DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-160-171

## ОБОСНОВАНИЕ

Необходимость продления активной полноценной жизни в последнее время не требует доказательств. Продление жизни важно не только с точки зрения сохранения здоровья для каждого гражданина, но и с экономической точки зрения [1, 2]. На начало 2022 года население г. Москвы, по данным Росстата [3], составляло 12 635,5 (тыс. чел.), из них в возрасте старше трудоспособного (мужчины в возрасте 62 года и более, женщины — 57 лет и более) — 3331,3 (тыс. чел.), что составляет около четверти всего населения. Учитывая то, что этот показатель увеличивался в последние годы, эта тенденция может привести к значительному увеличению нагрузки на бюджет.

На сегодняшний день у общества существует запрос на продление активного долголетия и улучшение качества жизни, в связи с чем создание клиник долголетия имеет значение не только для здравоохранения, но и для экономики. Особенность концепции активного долголетия в том, что она изначально разрабатывалась как политический конструкт, элемент политического дискурса, призванный уйти от узкого понимания старения как тормоза экономического развития и разрушителя государственного

благополучия и показать политикам, что активизация некоторых стратегических направлений социальной политики «может принести высокую экономическую и социальную отдачу» в условиях стареющего общества [4]. В данный момент не существует профильных клиник долголетия, а услуги, которые там должны оказываться, включены в перечень услуг салонов красоты, центров здоровья и т.д. В процессе создания клиники активного долголетия (лечебно-профилактического учреждения) должны быть учтены требования профильных контролирующих организаций, соответствие государственным программам развития направления активного долголетия. Данная статья содержит рекомендации, которые могут стать руководством для менеджеров, планирующих открытие клиники активного долголетия.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Управление и организация гериатрического центра и клиники активного долголетия

#### Описание бизнеса, продукта или услуги

В клинике активного долголетия должен быть реализован индивидуальный комплексный подход

к пациенту, который предполагает тщательную диагностику с изучением потребностей организма и путей улучшения качества жизни, что в свою очередь способствует замедлению старения. Однако на сегодняшний день клиник, в которых такой подход реализован, не существует, что связано с трудностями во внедрении геропротективных технологий в работу клиники. Поэтому при проведении конкурентного анализа был выполнен обзор технологий, которые в том числе могут быть включены в список услуг клиник долголетия.

Клиники, предлагающие программы антистарения, проводят процедуры по следующим направлениям:

- 1) медицинская диагностика (биохимический анализ крови, гормональные исследования, генетическое исследование, ультразвуковое исследование);
- 2) детокс-диета и обучение правильному питанию;
- 3) физическая нагрузка и упражнения;
- 4) детокс и нейтрализация воздействия свободных радикалов — популярны антиоксидантные капельницы (состав: глутатион, альфа-липоевая, витамин С (возможен цинк), озонотерапия, колонотерапия;

5) иммуностимулирующие процедуры: капельницы (аминокислоты, витамины, минералы, экзосомы), криоэнергетические процедуры, контрастный душ, инфра-сауны, криотерапия, кислородные камеры;

6) психологическая поддержка, борьба со стрессом, психотехники, образовательные лекции и семинары, life coaching;

7) клеточное омоложение (особенно популярны фибробласты и стволовые клетки жировой ткани); некоторые клиники предлагают специализированные направления: снижение давления, борьба с диабетом 2 типа, снижение веса, улучшение сна, борьба со стрессом.

В таблице 1 перечислены самые известные клиники, предлагающие услуги по антивозрастной терапии.

Для успешного формирования и дальнейшего развития любого направления используются методики изучения внешних и внутренних факторов, обуславливающих возможности и ограничения такого развития. Одним из таких методов является SWAT-анализ. SWAT-анализ для клиники активного долголетия приведен в таблице 2.

Таблица 1

Клиники, оказывающие услуги омоложения

№	Название клиники	URL
1	Palace Merano (Италия)	<a href="https://www.palace.it/ru/">https://www.palace.it/ru/</a>
2	Life Co (Турция)	<a href="https://www.thelifeco.com/en/">https://www.thelifeco.com/en/</a>
3	Rhana (Россия)	<a href="https://rhanaclinic.ru/">https://rhanaclinic.ru/</a>
4	Sha wellness clinic (Испания)	<a href="https://shawellnessclinic.com/en/sha-integrative-method/">https://shawellnessclinic.com/en/sha-integrative-method/</a>
5	Chiva-som (Таиланд)	<a href="https://www.chivasom.com/">https://www.chivasom.com/</a>
6	LANSERHOF (Австрия)	<a href="https://lanserhof.com/en/our-history/">https://lanserhof.com/en/our-history/</a>

Таблица 2

SWAT-анализ

<b>Strengths (сильные стороны)</b> Команда высококвалифицированных специалистов Узкая специализация клиники Полный комплекс услуг клиники Расположение клиники Формирование и сохранение репутации Регулярное повышение квалификации Система скидок Работа специалистов в воскресенье Собственный сайт компании	<b>Weaknesses (слабые стороны)</b> Негативные отзывы о работе Негибкий подход к ценообразованию Неправильно поставленный диагноз Переход востребованного специалиста в конкурентную клинику
<b>Opportunities (возможности)</b> Меры государственной поддержки Заключение партнерского договора Возможность открытия филиала Расширение перечня принимающих специалистов Заключение договора со страховыми компаниями Заключение договора с крупным предприятием	<b>Threats (угрозы)</b> Увеличение конкуренции Повышение уровня оказания услуг Снижение реальных доходов населения Ужесточение государственного регулирования Расторжение договора аренды на помещение

При проведении SWAT-анализа важным пунктом в разделе «Возможности» являются меры государственной поддержки, так как они являются основным фактором, оказывающим долгосрочное влияние. В государственную программу РФ «Развитие здравоохранения» [5], в подпрограмме «Развитие и внедрение инновационных методов диагностики, профилактики и лечения, а также основ персонализированной медицины», включена федеральная программа «Медицинская наука для человека». Одним из ее структурных элементов является «Создание системы трансляции результатов исследований в производство и их внедрение в практику».

Согласно описанию данного элемента, планируется сделать первые шаги в направлении создания медицинских генетических паспортов для подбора максимально эффективного лечения. Конечным результатом федерального проекта должно стать использование передовых технологий, и как результат — для граждан сохраненные годы жизни, снижение инвалидизации. На текущий момент в РФ действуют два национальных проекта — «Демография» [6] и «Здравоохранение» [7]. Инициатива социально-экономического развития «Медицинская наука для человека» [8] стала самостоятельным федеральным проектом. Заинтересованность государства в увеличении продолжительности жизни и улучшении качества здоровья пожилых людей отражается не только на уровне федеральных программ. Так, в систему ОМС в 2016 году был внесен профиль «гериатрия». Медицинская помощь по профилю «гериатрия» представляет собой систему мер по оказанию медицинской помощи пациентам пожилого (60–74 года) и старческого (75 лет и старше) возраста при наличии старческой астении с целью сохранения или восстановления их способности к самообслуживанию, физической и функциональной активности, автономности (независимости от посторонней помощи в повседневной жизни).

По Приказу Министерства здравоохранения РФ от 29 января 2016 г. N 38н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия» (с изменениями и дополнениями) были внесены изменения в тариф ОМС на лечение старческой астении в 2018 году [9]. В перечень клинических статистических групп (далее КСГ) вошли «соматические заболевания, осложненные старческой астенией». КСГ st38.001 «Соматические заболевания, осложненные старческой астенией» формируется с учетом двух классификационных критериев — основного диагноза пациента (из установленного Расшифровкой групп перечня) и сопутствующего диагноза пациента (R54 Старческая астения).

Медпомощь при старческой астении, согласно рекомендациям ФФОМС, может быть оплачена по ОМС только в том случае, если у медорганизации есть лицензия по профилю «гериатрия».

В письме ФФОМС от 21.02.2020 N 2493/26-1/и «О дополнении к Методическим рекомендациям по способам оплаты медицинской помощи за счет средств

обязательного медицинского страхования» сформулированы условия лечения гериатрического пациента за счет средств обязательного медицинского страхования [10].

4.1. Случаи лечения пациента при наличии у него старческой астении.

Для применения соответствующего КСЛП (коэффициент сложности лечения пациента) необходимо выполнение следующих условий:

- 1) основной диагноз пациента не включен в перечень диагнозов, определенных КСГ st38.001 «Соматические заболевания, осложненные старческой астенией»;
- 2) дополнительный диагноз пациента — старческая астения (R54);
- 3) лечение осуществляется на геронтологической профильной койке.

### Описание целевого рынка

Перед тем как приступить к обсуждению вопросов, непосредственно связанных с организацией и развитием клиники, необходимо получить информацию об объеме рынка. В данном случае предполагается, что в основном услугами клиники будут пользоваться пациенты в возрасте от 60 лет. Распределение населения по возрастным группам представлено в таблице 3.

Таблица 3

### Распределение населения по возрастным группам [11] (все население)

Возрастная группа	На 1 января 2022 года (тысяч человек)
60–64	10 320
65–69	8558
70 и более	14 793
Итого:	33 671

Пациентами клиники могут быть:

- Относительно здоровые люди любого возраста, желающие поддержать свое физическое и психическое здоровье, качество жизни, предупредить развитие возраст-ассоциированных заболеваний, замедлить старение.
- Пациенты любого возраста с возраст-ассоциированными заболеваниями.
- Пациенты пожилого и старческого возраста с возраст-ассоциированными заболеваниями и гериатрическими синдромами.

Для формирования клиентской базы и привлечения новых клиентов могут быть применены стандартные практики: продажи и маркетинг, создание профессионального сайта компании, распространение флаеров, популярные журналы, развернутое интервью с главным врачом клиники, работником регистратуры клиники, анализ эффективности каждого

из рекламных каналов и создание группы клиники в социальных сетях.

Обязательным этапом формирования нового направления деятельности является создание финансового плана. Как показывает практика, опыт и субъективные ощущения понимания объема расходов далеко

не всегда соответствуют действительному развитию событий. С этой целью подготавливают финансовый план, куда вносят основные постоянные и переменные, прямые и косвенные, контролируемые и неконтролируемые издержки. Пример такого плана приведен в таблице 4.

## ФИНАНСОВЫЙ ПЛАН

Таблица 4

Структура финансового плана

1	Доходы	Выручка от продаж
2	Затраты	Затраты подготовительного периода (стартовые) — Capital Expenditures (CAPEX)
		Текущие затраты: переменные/ постоянные — Operational Expenditures (OPEX)
		План погашения кредита
		Налоговые выплаты: выбор системы налогообложения
3	Результирующие формы	План доходов и расходов = отчет о финансовых результатах = Master Budget = Profit&Loss plan
		План денежных поступлений и выплат = денежный поток проекта (Cash flow plan)
4	Оценка эффективности	Инвестиционная привлекательность проекта

Стартовые затраты (CAPEX) в случае открытия клиники гериатрического профиля будут состоять из регистрации юрлица, ремонта и отделки помещения, аренды помещения в период ремонта, фирменного стиля и сайта, регистрации торгового знака, получения медицинской лицензии, обучения генерального директора, приобретения мебели, IT-оборудования, программного обеспечения, оснащения клиники.

## ТЕКУЩИЕ ЗАТРАТЫ (ЕЖЕМЕСЯЧНЫЕ)

Для планирования расходов и издержек необходимо иметь информацию обо всех возможных расходах. К таким расходам можно отнести в том числе расходные материалы — бахилы, маски, перчатки, ватные диски, хлоргексидин, спирт и т.д. Перед включением результатов расчетов в финансовый план необходимо актуализировать приведенную стоимость на дату составления плана.

Как уже было сказано выше, в структуре затрат и издержек всегда есть постоянные и переменные расходы. К постоянным относится все то, без чего невозможна деятельность предприятия: канцтовары, коммунальные расходы, хозтовары, охранная сигнализация, интернет, телевидение, связь, реклама, бухгалтерия, банковское обслуживание. К переменным расходам относятся разовые платежи, транспортные расходы.

## ПЛАНИРОВАНИЕ ВЫРУЧКИ ОТ ПРОДАЖ

Выручка = цена за 1 ед. товара (услуги)\*, количество проданных товаров (услуг).

Этапы планирования: 1. Прогноз производства (ед.): в т.ч. по разным наименованиям. 2. Цена за 1 ед. (руб.). 3. План выручки (руб.). При разработке бюджета выручки от продаж важно оценить: возможную динамику цен на сопоставимую продукцию, эластичность спроса по цене, допустимый уровень цен на готовую продукцию компании для удовлетворения требований собственников.

Часто оценка бюджета бывает излишне оптимистична, связана с переоценкой возможностей и, как правило, является невыполнимой. С другой стороны, постоянное занижение исходных условий в относительно стабильных компаниях и, как следствие, занижение выручки, прибыли, денежных средств в планах ведет к появлению резервов, неэффективному распределению средств, их недоиспользованию на приоритетные направления.

При планировании доходов очень важно проанализировать конкурентную среду и сравнить стоимость услуг, которые планируется оказывать в клинике. При этом важно учитывать влияние различных факторов на эффективность работы клиники. Например, это могут быть название центра, расположение (станция метро, адрес), наличие сайта, число пользователей клиники в социальных сетях, позиционирование клиники и уровень цен на услуги.

### Нахождение точки безубыточности

Существуют несколько точек безубыточности: точка операционной безубыточности, при которой операционная прибыль равна нулю; точка финансовой безубыточности, при которой чистая прибыль равна нулю: вся операционная прибыль идет на погашение выплат по заемному капиталу, уплату налогов, прочие платежи; точка операционной безубыточности денежных потоков.

При определении точки безубыточности необходимо учитывать несколько основных предположений: **переменные и постоянные издержки** должны быть определены с большой аккуратностью; предполагается, что не происходит **изменений цен на сырье** и продукцию за период, на который осуществляется планирование; **постоянные издержки** остаются неизменными в ограниченном диапазоне объема продаж; **переменные издержки** на единицу продукции не изменяются при изменении объема продаж; **продажи** осуществляются достаточно равномерно.

## ИНВЕСТИЦИОННАЯ ОЦЕНКА ПРОЕКТА

Начинающие предприниматели или опытные предприниматели, начинающие деятельность в новой для них сфере, редко используют инвестиционную

оценку проекта. Оценка позволяет смоделировать работу предприятия на несколько периодов вперед с учетом сезонных особенностей и сформировать инструменты для преодоления периодов со сниженным доходом. В случае значительного отставания действительных показателей от плановых необходимо изучить причины снижения количества продаж (рис. 2).

При снижении количества продаж услуг вначале можно попробовать небольшое увеличение стоимости услуги (рис. 3).

## ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПЛАН

В первую очередь необходимо определиться с тем, из чего будет состоять перечень услуг вашей клиники, а это возможно только после выбора специализации вашей клиники.

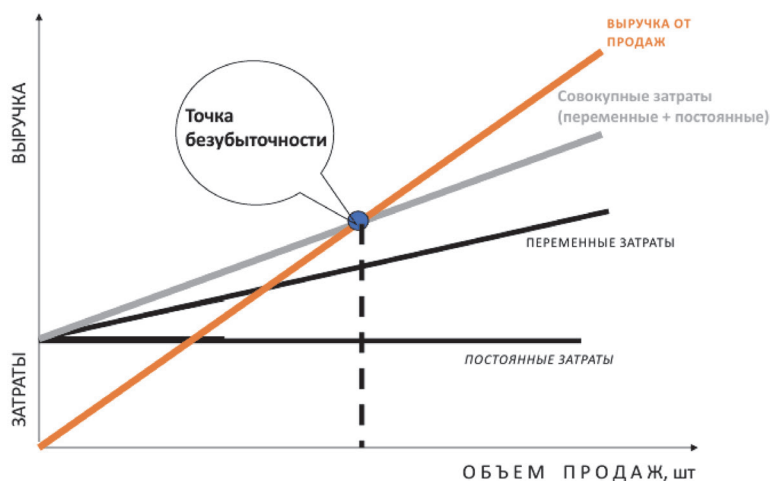


Рисунок 1 — График определения точки безубыточности

Стоимость услуг	Руб./ед.												
1 Прием врача-гериатра первичный	2000												
2 Прием врача-гериатра повторный	1200												
3 Комплексное обследование	12000												
Продажи, ед.	Янв.	Февр.	Март	Апр.	Май	Июнь	Июль	Авг.	Сент.	Окт.	Нояб.	Дек.	
1 Прием врача-гериатра первичный	10	10	12	15	17	20	30	40	25	17	15	10	
2 Прием врача-гериатра повторный	5	5	5	7	7	7	10	15	7	5	5	5	
3 Комплексное обследование	3	3	5	5	5	5	7	10	5	3	3	3	
Годовые продажи	Год 1	Год 2	Год 3	Год 4									
1 Прием врача-гериатра первичный	221	400	450	560									
2 Прием врача-гериатра повторный	83	150	170	200									
3 Комплексное обследование	57	85	100	120									

Рисунок 2 — Планирование продаж

Бюджет выручки, руб.	Янв.	Февр.	Март	Апр.	Май	Июнь	Июль	Авг.	Сент.	Окт.	Нояб.	Дек.	
1 Прием врача-гериатра первичный	10	10	12	15	17	20	30	40	25	17	15	10	
2 Прием врача-гериатра повторный	5	5	5	7	7	7	10	15	7	5	5	5	
3 Комплексное обследование	3	3	5	5	5	5	7	10	5	3	3	3	
<b>Итого:</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>22</b>	<b>27</b>	<b>29</b>	<b>32</b>	<b>47</b>	<b>65</b>	<b>37</b>	<b>25</b>	<b>23</b>	<b>18</b>	
Годовые продажи	Год 1	Год 2	Год 3	Год 4									
1 Прием врача-гериатра первичный	442000	800000	900000	1120000									
2 Прием врача-гериатра повторный	99600	180000	204000	240000									
3 Комплексное обследование	684000	1020000	1200000	1440000									
<b>Итого:</b>	<b>1225600</b>	<b>2000000</b>	<b>2304000</b>	<b>2800000</b>									

Рисунок 3 — Планирование выручки от продаж

### Подбор помещения

Например, для клиники, которая специализируется в области геронтологии и гериатрии, вам нужно ориентироваться на следующую площадь помещения:

Таблица 5

#### Площадь основных помещений клиники

Название помещения	Площадь помещения (кв. м.)
Холл и зона ресепшена	12
Гардероб	6
Санузел	8
Зона ожидания приема	10–12
Кабинет для осмотра	16–18
Кабинет ультразвуковых исследований	20–22
Процедурный кабинет	16–18
Комната для персонала	14–16
Стерилизационная	6
Комната для хранения уборочного инвентаря	3
Кабинет директора	10
Кабинет главного врача	10
<b>Итого:</b>	150

Расходы на ремонт помещения необходимо включить в финансовый план в постоянные расходы, так как и в случае аренды помещения, и в случае использования собственного помещения необходимо будет осуществлять плановый и капитальный ремонт (табл. 6).

Таблица 6

#### Расходы на ремонт помещения

Мероприятие	Стоимость (руб.)
Отделка помещения	500 000
Коммунальные расходы	3500
<b>Итого:</b>	503 500

### Юридическое лицо и система налогообложения

Неизбежными первоначальными расходами являются расходы на регистрацию юридического лица (табл. 7).

Таблица 7

#### Расходы на регистрацию юридического лица

Юридическая услуга	Стоимость (руб.)
ООО «Под ключ»	4000
Уставный капитал	10 000
Госпошлина	4000
Печать ООО	1200
<b>Итого:</b>	19 200

Для клиники лучше выбрать следующую организационно-правовую форму: ООО (общество с ограниченной ответственностью). Код ОКВЭД — 85.11.1 (Деятельность больничных учреждений широкого профиля и специализированных). В целях экономии времени для процедуры регистрации фирмы лучше воспользоваться услугами юриста со стажем и опытом работы в сфере медицины. Предпочтительный режим налогообложения — УСН 15% «доходы минус расходы». Однако при выборе системы налогообложения обратите внимание на расходную часть вашего бюджета. Если помещение медицинского центра находится у вас в собственности, возможно, ваши расходы будут сравнительно небольшими. Следовательно, вам лучше платить 6% с валового дохода организации.

### Подбор медицинского персонала

С главным врачом клиники и главным бухгалтером придется заранее заключить трудовые договоры, поскольку их копии необходимо приложить к пакету документов на получение лицензии. Кроме того, главный врач вашей клиники должен сам определиться с тем оборудованием, которое необходимо иметь в наличии. Можно привлечь к работе врача с хорошим профессиональным опытом, многолетней практикой, а также собственной клиентской базой.

В правилах организации деятельности гериатрического отделения (кабинета) медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в **амбулаторных условиях**, указывается (табл. 8), что **гериатрическое отделение** рекомендуется создавать в медицинской организации (ее структурном подразделении) при численности прикрепленного населения пожилого и старческого возраста 20 000 человек и более, а **гериатрический кабинет** — менее 20 000 человек [12]. В **стационарных условиях** потребность в гериатрических койках субъекта Российской Федерации определяется из расчета 1 койка на 2000 населения 70 лет и старше.

### Оборудование и мебель

Список необходимого оборудования является ориентиром для расчета точки безубыточности и начала получения дохода, так как для достижения статуса начала получения прибыли необходимо достичь окупаемости — формального возвращения вложенных средств. После этого для приобретенного оборудования и мебели необходимо будет рассчитывать амортизацию — износ оборудования и мебели с постепенным снижением стоимости и увеличением стоимости планового обслуживания, ремонта или покупки нового оборудования или мебели (табл. 9).

Получение лицензии является ответственным этапом организации будущей медицинской клиники (табл. 10). Количество лицензируемых видов деятельности определяет количество услуг и, соответственно, обеспечивает разнообразие и гибкость при формировании плана лечения.

Таблица 8

**Рекомендуемые штатные нормативы гериатрического отделения (за исключением палаты интенсивной терапии) [13] (с модификациями автора)**

№ п/п	Наименование должности	Количество должностей, ед.	Зарплата* (руб.)
1.	Заведующий отделением — врач-гериатр	1 на 40 коек	120 000
2.	Врач-гериатр	1 на 20 коек	70 000
3.	Специалист по социальной работе	1	55 000
4.	Старшая медицинская сестра	1	65 000
5.	Медицинская сестра палатная (постовая)	4,75 на 15 коек (для обеспечения круглосуточной работы)	55 000
6.	Медицинская сестра процедурная	1	70 000
7.	Младшая медицинская сестра по уходу за больными	4,75 на 15 коек (для обеспечения круглосуточной работы)	50 000
8.	Сестра-хозяйка	1	40 000
<b>Итого:</b>			525 000

\*По данным сайта hh.ru

Таблица 9

**Стандарт оснащения гериатрического отделения медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в стационарных условиях (за исключением палаты интенсивной терапии) (с модификациями автора)**

№ п/п	Наименование	Требуемое количество, шт.	Стоимость (руб.)
1.	Кровати функциональные 2-3-секционные	по количеству коек	40 000
2.	Прикроватный столик	по количеству коек	10 000
3.	Прикроватная тумба	по количеству коек	50 000
4.	Кушетка медицинская	не менее 3	10 000
5.	Шкаф для хранения лекарственных препаратов, не являющихся наркотическими и психотропными лекарственными препаратами	не менее 1	42 000
6.	Система наблюдения за температурой воздуха	не менее 2	12 000
7.	Манипуляционный столик	не менее 3	15 000
8.	Холодильник для лекарственных препаратов	не менее 2	23 000
9.	Негатоскоп	не менее 1	7000
10.	Измеритель артериального давления, сфигмоманометр	не менее 3	2000
11.	Стетофонендоскоп	по количеству врачей-гериатров и медицинских сестер палатных (постовых)	500
12.	Отоскоп	не менее 1	5000
13.	Аудиометр	по требованию	300 000
14.	Устройство для усиления звука	1 на 1 врача-гериатра	10 000

№ п/п	Наименование	Требуемое количество, шт.	Стоимость (руб.)
15.	Таблица Розенбаума	не менее 1 на 1 врача-гериатра	2000
16.	Лупа ручная	не менее 3	5000
17.	Трость телескопическая	не менее 1 на 6 коек	2000
18.	Ходунки	не менее 1 на 3 койки	5000
19.	Коляска инвалидная	не менее 1 на 6 коек	20 000
20.	Молоток неврологический	не менее 3	2000
21.	Камертон	не менее 1	2000
22.	Рабочее место медицинской сестры процедурной	1	20 000
23.	Рабочее место медицинской сестры палатной (постовой)	не менее 1	20 000
24.	Электрокардиограф многоканальный	не менее 2	40 000
25.	Пульсоксиметр (оксиметр пульсовой)	не менее 1 на 3 койки	2000
26.	Весы медицинские (с перилами)	1	100 000
27.	Ростомер	1	5000
28.	Спирометр	1	100 000
29.	«Тревожная кнопка»	1 на 1 койку	1500
30.	Концентратор кислорода	не менее 2	50 000
31.	Ингалятор аэрозольный компрессорный (небулайзер) портативный	не менее 2	5000
32.	Дефибриллятор бифазный с функцией синхронизации	1	400 000
33.	Матрас противопролежневый	не менее 1 на 6 коек	15 000
34.	Бактерицидный облучатель/ очиститель воздуха/ устройство для обеззараживания и (или) фильтрации воздуха и (или) дезинфекции поверхностей	не менее 1	2000
35.	Секундомер	не менее 1	15 000
36.	Персональный компьютер или автоматизированное рабочее место (АРМ)	по числу рабочих мест	100 000
37.	Принтер или многофункциональное устройство: принтер-копировальный аппарат-сканер	не менее 1	20 000
38.	Шкаф для документов	не менее 1	10 000
39.	Контейнер для замачивания одноразовых насадок, мундштуков	не менее 1	1000
40.	Скамейки, стулья для душа	не менее 1 в санузле палаты	12 000
41.	Держатели, поручень для ванн комнат	не менее 2 в санузле палаты	1000
42.	Держатели, поручни в коридорах и холлах	по всему маршруту самостоятельного передвижения пациента	1000
43.	Лифты-держатели для пациентов	не менее 1	20 000
44.	Подъемники для пациентов	не менее 1	100 000
45.	Транспортные тележки/каталки	не менее 1	25 000
46.	Тренажеры реабилитационные	1 комплект	500 000
<b>Итого:</b>			<b>2 130 000</b>

\* По данным сайтов медицинского оборудования

## Получение лицензии

Таблица 10

## Расходы на медицинскую лицензию

Статья	Стоимость (руб.)
Разработка и оформление документов на помещение	35 000
Формирование, подача документов в Роспотребнадзор	30 000
Сопровождение проверки дезинфекционного отдела	15 000
Сопровождение проверки Роспотребнадзора	30 000
Проверка документов, формирование лицензионного дела	80 000
Подбор главного врача	15 000
Подбор среднего и младшего медицинского персонала	10 000
Проходной договор на обслуживание медицинской техники	15 000
Аренда медицинской техники без медицинской мебели	30 000
<b>Итого:</b>	<b>260 000</b>

## ОРГАНИЗАЦИОННАЯ СТРУКТУРА

Организационная структура предопределяет бизнес-модель будущей медицинской клиники. Бизнес-модель, в свою очередь, является параметром

успешности и доходности. Также наличие четко прописанных параметров в бизнес-модели позволяет корректировать ее при значительных отклонениях уровня действительных доходов от планируемых (табл. 11).

Таблица 11

## Бизнес-модель частного медицинского центра [14] (с модификациями автора)

№	Бизнес-модель клиники Критерии классификации	Узкоспециализированная бизнес-модель (по заболеваниям или методам лечения) (референтная)
1	Наличие стационаров: 84% не имеют	Наличие дневного — 13%, круглосуточного — 6%
2	Модель участия в системе ДМС и ОМС (участие в вертикальной интеграции)	Участие в ОМС — 1%, участие в ДМС — 15%
3	Наличие собственных помещений	Владение — 30%, аренда — 70%
4	Структура издержек	Заработная плата — 35%, расходные материалы — 20%, медицинское оборудование — 20%, маркетинг — 15%, прочее — 10%
5	Уровень аутсорсинга в добавленной стоимости	30%: диагностика — 5%, маркетинг — 15%, клининг — 2%, подбор персонала — 2%, закупка оборудования и расходных материалов — 6%
6	Наличие полнотавовочного медицинского персонала (в %)	50
7	Расположение	Наличие удобной транспортной развязки, при этом географическая удаленность от клиента не имеет существенного значения
8	Целевая аудитория	Основной возраст покупателя услуги от 60 лет, средний уровень платежеспособности, врачи из клиник других типов бизнес-моделей
9	Структура потребительской ценности	Уникальность услуг — 40%, расходные материалы — 20%, сервис — 10%, бренд — 10%, скорость обслуживания — 10%, последняя надежда на выздоровление — 10%, цена — 0%
10	Модель прибыли	Модель прибыли от общей специализации (качественное оказание уникальных услуг с низкими издержками и коротким циклом продаж)

Тарифы на услуги в частных клиниках или клиниках с государственным участием традиционно формируются руководством компании. Как правило, они отличаются от тарифов ОМС, что обусловлено расходами

на аренду, оплату труда медицинского персонала и т.д. Для представления разницы стоимости разных услуг можно использовать ежегодно обновляемые и публикуемые тарифы на оказание медицинских услуг (табл. 12).

Таблица 12

**Тарифы на оплату медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях в рамках  
Территориальной программы ОМС [15]**

№ п/п	Код услуги	Наименование услуги	УЕТ*1	УЕТ 2	Тариф, (руб.)
121	1511	Прием врача-гериатра лечебно-диагностический, первичный, амб.	2	2	172,56
122	1512	Прием врача-гериатра лечебно-диагностический, повторный, амб.	1,5	1,5	117,07
123	1513	Прием врача-гериатра на дому	3	0	158,24
124	1514	Прием врача-гериатра диспансерный, амб.	1,5	1,5	117,07

\* Условная единица трудоемкости

## ОБСУЖДЕНИЕ

Организация и управление в любой отрасли имеют много общего, однако для некоторых видов деятельности существуют достаточно объективные отличия, которые могут определять особенности развития такого направления. Так, в России завоевали свое место на рынке частные медицинские клиники, посвященные различным аспектам здоровья — косметологии, здоровому питанию, биоревитализации, anti-age терапии, антивозрастной медицине и т.д. Необходимо отметить, что ни одно из этих направлений не решает проблем старения, не стимулирует регенерацию и не продлевает продолжительность жизни [16]. Все перечисленные выше меры воздействия лишь улучшают общее самочувствие и внешний вид. На сегодняшний день не существует комплексных подходов для продления активного долголетия или увеличения продолжительности жизни.

Связана такая ситуация прежде всего с тем, что на сегодняшний день не существует ответов на вопросы, касающиеся причин и механизмов старения. Все имеющиеся концепции являются лишь гипотезами. В связи с развитием медицины и биологии появляется все больше информации о найденных способах замедления старения, продления активного долголетия и увеличения абсолютной продолжительности жизни. Это формирует социальный запрос на подобные услуги. На рынке антивозрастной терапии на текущий момент не существует клиник с подтвержденными результатами лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появляющиеся технологии в биомедицине формируют спрос на инновационные услуги от общества. Население узнает о новых технологиях, об их внедрении в современные медицинские учреждения. Особенно этот интерес проявляется к услугам, связанным с продлением активного долголетия, так как этот подход является наиболее реализуемым на данный момент, в отличие от увеличения абсолютной продолжительности жизни или омоложения, которые воспринимаются обществом как инструменты активного маркетинга. Появляющиеся данные о механизмах старения, факторах, коррелирующих с основными клиническими показателями крови

и объективного осмотра, подтверждают возможность продления активного долголетия. Постепенная трансформация рынка частных медицинских услуг будет постепенно вытеснять с рынка клиники, использующие пропагандируемые отраслевыми учеными методы продления активного долголетия в качестве инструмента маркетинга, клиниками, способными в полном объеме и качественно оказать такие услуги своим пациентам.

**Источники финансирования.** Источники финансирования отсутствуют.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

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

**Благодарности.** Благодарность журналу «Проблемы геронауки» за возможность публикации статьи «Рекомендации по созданию клиники активного долголетия».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ильницкий А.Н. и др. Экономический анализ внедрения антивозрастных программ (пилотный проект) // Вестник восстановительной медицины. — 2016. — №. 1. — С. 43–47. [Il'nitskiy A.N., Gorelik S.G., Prashchayev K.I., Beletskaya O.A., Porunova T.V., Kyrilo I.N. Economic analysis of anti-aging programs implementation (Pilot project), Bulletin of rehabilitation medicine. — 2016. — №. 1. — С. 43–47.]
2. Шетинина И.В. Увеличение пенсионного возраста: аргументы «за» и «против» // Всероссийский экономический журнал ЭКО. — 2018. — №. 11 (533). — С. 96–115. [Shchetinina I.V., Increasing the Retirement Age: Points for and Against, ECO. — 2018. — №. 11 (533). — pp. 96–115.]
3. Росстат. Официальная статистика — Население — Старшее поколение — Демографические показатели — 1.1 Численность населения Российской Федерации [Rosstat. Oficial'naya statistika — Naselenie — Starshee pokolenie — Demograficheskie pokazateli — 1.1 Chislennost' naseleniya Rossijskoj Federacii]
4. Zaidi A., Gasior K., Hofmarcher M.M., Lelkes O., Marin B., Rodrigues R., Schmidt A.E., Vanhuysse P., Zolyomi E. (2013) Active Ageing Index 2012. Concept, Methodology and Final Results. Research Memorandum. European Centre Vienna.
5. Постановление Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017 г. № 1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» [Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 26 dekabrya 2017 g. № 1640 «Ob utverzhdenii gosudarstvennoj programmy Rossijskoj Federacii «Razvitie zdravooxraneniya»]

6. Паспорт национального проекта «Демография» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 N 16) [Pasport nacional'nogo proekta «Demografiya» (utv. prezidiumom Soveta pri Prezidente Rossijskoj Federacii po strategicheskomu razvitiyu i nacional'nym proektam, protokol ot 24.12.2018 N 16)]
7. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. N 16) [Pasport nacional'nogo proekta «Zdravooohranenie» (utv. prezidiumom Soveta pri Prezidente Rossijskoj Federacii po strategicheskomu razvitiyu i nacional'nym proektam, protokol ot 24 dekabrya 2018 g. N 16)]
8. Постановление Правительства РФ от 29.03.2019 N 377 (ред. от 09.12.2022) «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 29.03.2019 N 377 (red. ot 09.12.2022) «Ob utverzhdenii gosudarstvennoj programmy Rossijskoj Federacii «Nauchno-tehnologicheskoe razvitie Rossijskoj Federacii»]
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 января 2016 г. N 38н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия» [Prikaz Ministerstva zdravooohraneniya RF ot 29 yanvarya 2016 g. N 38n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilu «geriatriya»]
10. Письмо ФФОМС от 21.02.2020 N 2493/26-1/и «О дополнении к Методическим рекомендациям по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования» [Pis'mo FFOOMS ot 21.02.2020 N 2493/26-1/i «O dopolnenii k Metodicheskim rekomendaciyam po sposobam oplaty medicinskoj pomoshchi za schet sredstv obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya»]
11. Росстат. Официальная статистика — Население — Демография — Численность и состав населения — Распределение населения по возрастным группам [Rosstat. Oficial'naya statistika — Naselenie — Demografiya — CHislennost' i sostav naseleniya — Raspredelenie naseleniya po vozrastnym gruppam]
12. Приложение N 1 к Порядку оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия», утвержденному приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 января 2016 г. N 38н [Prilozhenie N 1 k Poryadku okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilu «geriatriya», utverzhdennomu prikazom Ministerstva zdravooohraneniya RF ot 29 yanvarya 2016 g. N 38n]
13. Приложение N 6 к Порядку оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия», утвержденному приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 января 2016 г. N 38н [Prilozhenie N 6 k Poryadku okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilu «geriatriya», utverzhdennomu prikazom Ministerstva zdravooohraneniya RF ot 29 yanvarya 2016 g. N 38n]
14. Уварина, Ю.А., & Шушкин, М.А. (2016). Инновационные бизнес-модели медицинских центров: маркетинговый инструмент анализа реализации бизнес-процессов. *Инновации*, (1 (207)), 99–108. [Yu. A. Uvarina, M. A. Shushkin, Innovative business-models of medical centers: the analysis of realization the business-process marketing tools, *Innovations*, (1 (207)), 99–108.]
15. Приложение № 6 к Тарифному соглашению на 2022 год от «30» декабря 2021 года. [Prilozhenie № 6 k Tarifnomu soglasheniyu na 2022 god ot «30» dekabrya 2021 goda.]
16. Баженова С.А., Данилова Л.Г., Четошников Л.А. Маркетинг антивозрастных медицинских услуг в эстетической медицине // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2019. — Т. 27. — №. 4. — С. 424–428. [Bajenova S. A., Danilova L.G., Chetoshnikova L.A. The marketing of anti-aging services in aesthetic medicine. *Problemy sotsialnoy gigieny, zdravooohraneniya i istorii meditsiny*. 2019;27(4):424–428 (In Russ.)] DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-4-424-428>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Андрианова Надежда Владимировна**, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории структуры и функций митохондрий НИИ ФХБ им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова.  
**Andrianova Nadezda V.**, PhD in Biology, research, Laboratory of Structure and Function of Mitochondria, Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.  
E-mail: andnadya12@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0003-2720-4575

**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

**Бродовская Татьяна Олеговна**, д-р. мед. наук, доцент, и.о. заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней Уральского государственного медицинского университета.  
**Brodovskaya Tatyana O.**, MD, PhD, professor, Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Ural State Medical University.  
E-mail: tbrod80@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-2847-4422

**Браилова Наталья Васильевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории возрастных и метаболических нарушений, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.  
**Brailova Nataliya V.**, MD, PhD, research, Age-related Endocrine and Metabolic Disorders Laboratory, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia.  
E-mail: n.kokshagina@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0002-1216-0787  
eLibrary SPIN: 2900-8384

**Буян Марина Игоревна**, младший научный сотрудник ФББ МГУ им. М.В. Ломоносова.  
**Buyan Marina I.**, Junior researcher, Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Lomonosov Moscow State University.

E-mail: marinanenart@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-9853-9850

**Вшивцев Кирилл Сергеевич**, врач по медицинской профилактике Центральной городской клинической больницы № 6 г. Екатеринбурга.  
**Vshivtsev Kirill S.**, Preventive medicine physician, Central City Clinical Hospital № 6, Ekaterinburg.  
E-mail: vshivtsev.k.12@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0001-5200-9662

**Дудинская Екатерина Наильевна**, д-р мед. наук, заведующая лабораторией возрастных метаболических и эндокринных нарушений ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.  
**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.  
E-mail: katharina.gin@gmail.com  
Телефон: +7(903)191-46-90  
ORCID ID: 0000-0001-7891-6850  
eLibrary SPIN: 4985-6315

**Королев Денис Евгеньевич**, бакалавр ИТ, со-основатель банка биологических образцов Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, участник биопроектов МГУ РОССИИ.  
**Korolev Denis E.**, IT bachelor, co-founder of RGRCC Biobank, co-founder in MSU RUSSIA biology projects.  
ORCID ID: 0000-0003-3576-0256

**Кубрикова Алена Андреевна**, руководитель банка биологических образцов Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.  
**Kubrikova Alena A.**, Head of RGRCC Biobank.  
ORCID ID: 0009-0003-9457-6085

**Плотников Егор Юрьевич**, д-р биол. наук, профессор РАН, заведующий лабораторией структуры и функций митохондрий НИИ ФХБ имени А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова.  
**Plotnikov Egor Y.**, MD, Ph.D., professor, Professor of RAS, Head of Laboratory of Structure and Function of Mitochondria, Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.  
E-mail: egrplotnikov@mail.ru

Телефон: +7(495)939-59-44  
ORCID ID: 0000-0003-2838-3704

**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, Deputy Director for translational medicine, Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre. Leading Researcher at the Department of Age-related diseases, Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University.

E-mail: [istrazhesko@gmail.com](mailto:istrazhesko@gmail.com)

Телефон: +7(903)520-41-54

ORCID ID: 0000-0002-3657-0676

**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](mailto:tkacheva@rgnkc.ru)

Телефон: +7(499)187-64-67

ORCID ID: 0000-0002-4193-688X

**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](mailto:churov_av@rgnkc.ru)

ORCID ID: 0000-0002-3920-7581

**Шарашкина Наталья Викторовна**, канд. мед. наук, заведующая лабораторией общей гериатрии, доцент кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

**Sharashkina Natalia V.**, MD, PhD, Head of Geriatrics Laboratory, Associate Professor, Age-related Diseases Department Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre.

E-mail: [sharashkina\\_nv@rgnkc.ru](mailto:sharashkina_nv@rgnkc.ru)

Телефон: +7(903)244-27-50

ORCID ID: 0000-0002-6465-4842

# 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=bgn>.

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., Machekhina 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>.