

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

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 1998  
 Подписано в печать 15.12.2023

Статьи журнала представлены в Российской универсальной  
 научной электронной библиотеке <https://elibrary.ru>  
 DOI: 10.37586/2949-4745-4-2023

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, Lazorevy 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, Lazorevy 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

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 № 1998 dated 15.12.2023

Full text of our articles are available at  
<https://elibrary.ru>  
 DOI: 10.37586/2949-4745-4-2023

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 нейропатологии 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.

**Mkhitarian 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.

**Рогаев 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 . . . . .	184
<b>Обзоры</b>	
Связь нарушений липидного и углеводного обмена с основными гериатрическими синдромами . . . . .	185
Коняева Е.С., Стражеско И.Д.	
<b>Абстракты</b>	
Роль компонентов сурфеактома внеклеточных везикул в распознавании их клеткой-мишенью . . . . .	193
(Баландин Д.Е., Чуров А.В., Арбатский М.С.)	
Особенности применения препарата габапентин в комплексном лечении невропатических болевых синдромов в нижней части спины у пациентов гериатрического профиля . . . . .	198
(Болотов А.В., Извозчиков С.Б., Шастина В.Р., Горбатенкова С.В.)	
Результаты фотодинамической терапии хронического интерстициального цистита у геронтологических пациентов . . . . .	201
(Борискин А.А., Шастина В.Р., Горин С.Г., Корнев А.И.)	
Современные технологии в лечении гнойных ран геронтологических больных с синдромом диабетической стопы . . . . .	204
(Гусейнов А.И., Раджабов А.А., Горин С.Г., Исмаилов Г.И., Барков Д.И.)	
Старение сосудов и биология теломер: роль дефицита витамина Д3 . . . . .	207
(Дудинская Е.Н.)	
Офтальмогеронтологические аспекты ведения пациентов с декомпенсированной далекозашедшей и терминальной стадиями глаукомы . . . . .	209
(Егоров А.Е., Мовсисян А.Б., Шастина В.Р., Горин С.Г.)	
Ассоциации уровня ИФР-1 с некоторыми показателями гормонально-метаболического статуса и его роль в годовом прогнозе у долгожителей . . . . .	212
(Ильющенко А.К., Мачехина Л.В., Ткачева О.Н., Шелли Е.М., Мамчур А.А., Ерема В.В., Иванов М.В., Каиштанова Д.А., Румянцева А.М., Юдин В.С., Макаров В.В., Кескинов А.А., Краевой С.А., Юдин С.М., Стражеско И.Д.)	
Оценка биологического возраста на основе данных ЭхоКГ . . . . .	215
(Кобеляцкая А.А., Гуватова З.Г., Стражеско И.Д., Москалев А.А.)	
Транскрипционный фактор Nrf2 как регулятор старения млекопитающих . . . . .	219
(Кондратенко Н.Д., Зиновкин Р.А.)	
Лекарственные взаимодействия прямых пероральных антикоагулянтов у гериатрических пациентов . . . . .	223
(Кондрахин А.П., Шастина В.Р., Горбатенкова С.В., Черняева М.С.)	
Оценка факторов риска когнитивных нарушений у гериатрических пациентов в амбулаторной практике . . . . .	226
(Лагутина С.Н., Зуйкова А.А., Есина Е.Ю., Добрынина И.С., Чижков П.А., Скуратова О.С.)	
Изучение взаимосвязи некоторых гормонально-метаболических параметров и наличия гериатрических синдромов у долгожителей . . . . .	229
(Мачехина Л.В.)	
Комплексная геронтологическая оценка . . . . .	232
(Мачехина Л.В.)	

Калькуляторы биологического возраста: сложности трансляции в клиническую практику..... (Мельницкая А.А., Мачехина Л.В.)	234
Разработка часов старения на основе новых аллельных полиморфизмов ..... (Мироненко Я.В., Примак А.Л., Карагаур М.Н., Арбатский М.С.)	237
Возраст не приговор в хирургии сонных артерий..... (Мкртчян А.Н., Шастина В.Р., Горин С.Г.)	240
Значение телемедицинских консультаций для повышения эффективности работы гериатрической службы Воронежской области ..... (Нехаенко Н.Е., Остроушко Н.И., Черкашенко Т.А., Есина Е.Ю.)	244
Эндокринные особенности старения мужчин ..... (Павлова З.Ш.)	247
Резервы роста ожидаемой продолжительности жизни пожилого населения в России..... (Папанова Е.К., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В.)	249
Конечные продукты гликации (КПГ) – маркеры старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний. В чем причина и можно ли с этим бороться? ..... (Садыков Р.Ф., Пак Хо Йонг, Ким Юн Сук, Ли Сан Хун, Ха Санг Кеун, Ли Со Юнг, О Ми Джин)	254
Тип стресс-реализующего ответа определяет регуляцию апоптоза нейронов коры головного мозга в остром периоде ишемического инсульта ..... (Сергеева С.П., Савин А.А., Литвицкий П.Ф., Савин Л.А.)	257
Поиск взаимосвязей между биомаркерами накопления сенесцентных клеток в разных тканях у пациентов пожилого и старческого возраста ..... (Сорокина А.Г., Григорьева О.А., Басалова Н.А., Александрушкина Н.А., Новоселецкая Е.С., Кириллова К.И., Данилова Н.В., Орлова Я.А., Ефименко А.Ю.)	261
Фармакогенетические аспекты применения ривароксабана у пациентов старше 80 лет с фибрилляцией предсердий ..... (Сычев Д.А., Мирзаев К.Б., Шастина В.Р., Горбатенкова С.В., Черняева М.С., Кондрахин А.П.)	265
Вероятная саркопения как маркер старения. .... (Туровинина Е.Ф., Перетягина Н.Р., Клещевникова Т.М., Логинова Н.В., Елфимова И.В.)	268
Корреляции качества жизни с когнитивными и эмоциональными нарушениями у лиц с легкой сосудистой деменцией в зависимости от коморбидности с перенесенной новой коронавирусной инфекцией ..... (Хяникайнен И.В., Дмитрякова А.А.)	272
Критический уровень коморбидности и его влияние на общественное здоровье ..... (Якушин М.А., Бакирова Э.А.)	277
Технология пролонгации врачебной деятельности ..... (Якушин М.А., Воробьева А.В.)	279
МИС «Деменция»..... (Якушин М.А., Карпова О.В.)	280

## TABLE OF CONTENT

<b>Editor's letter</b> .....	184
<b>Reviews</b>	
The Impact of Lipid and Glucose Metabolism Disorders on Geriatric Syndromes .....	185
( <i>Koniaeva E.S., Strazhesko I.D.</i> )	
<b>Abstracts</b>	
Role of Surfactome Components of Extracellular Vesicles in Their Recognition by the Target Cell .....	193
( <i>Balandin D.E., Churov A.V., Arbatskiy M.S.</i> )	
Gabapentin in Complex Treatment of Neuropathic Pain in The Lower Back in Geriatric Patients .....	198
( <i>Bolotov A.V., Izvozchikov S.B., Shastina V.R., Gorbatenkova S.V.</i> )	
Photodynamic Therapy of Chronic Interstitial Cystitis in Geriatric Patients .....	201
( <i>Boriskin A.A., Shastina V.R., Gorin S.G., Kornev A.I.</i> )	
Modern Technologies in the Treatment of Purulent Wounds of Gerontological Patients with Diabetic Foot Syndrome .....	204
( <i>Guseinov A.I., Radzhabov A.A., Gorin S.G., Ismailov G.I., Barkov D.I.</i> )	
Vascular Ageing and Telomere Biology: The Role of Vitamin D3 Deficiency .....	207
( <i>Dudinskaya E.N.</i> )	
Managing Patients with Decompensated Advanced and Terminal Stage Glaucoma: Ophthalmogerontological Aspects .....	209
( <i>Egorov A.E., Movsisyan A.B., Shastina V.R., Gorin S.G.</i> )	
Associations of IGF-1 Level with Some Indicators of Hormonal and Metabolic Status and its Role in the Annual Prognosis in People Aged 90 Years and Older .....	212
( <i>Ilyushchenko A.K., Machechkina L.V., Tkacheva O.N., Shelley E.M., Mamchur A.A., Erema V.V., Ivanov M.V., Kashtanova D.A., Rumyantseva A.M., Yudin V.S., Makarov V.V., Keskinov A.A., Kraevoy S.A., Yudin S.M., Strazhesko I.D.</i> )	
Echocardiography Marks Forecasting Biological Age .....	215
( <i>Kobelyatskaya A.A., Guvatova Z.G., Strazhesko I.D., Moskalev A.A.</i> )	219
Transcription Factor Nrf2 as a Regulator of Mammalian Aging .....	219
( <i>Kondratenko N.D., Zinovkin R.A.</i> )	
Drug-Drug Interaction of Direct Oral Anticoagulants in Geriatric Patients .....	223
( <i>Kondrakin A.P., Shastina V.R., Gorbatenkova S.V., Chernyaeva M.S.</i> )	
Risk Factors Assessment of Cognitive Impairments in Geriatric Patients in Outpatient Practice .....	226
( <i>Lagutina S.N., Zuikova A.A., Esina E.Yu., Dobrynina I.S., Chizhkov P.A., Skuratova O.S.</i> )	
The Association between Some Hormonal and Metabolic Parameters and Geriatric Syndromes in Adults Aged 90 and Older .....	229
( <i>Machechkina L.V.</i> )	
Comprehensive Gerontological Assessment .....	232
( <i>Machechkina L.V.</i> )	
Ageing Clocks: Challenges when Translating into Clinical Practice .....	234
( <i>Melnitskaia A.A., Machechkina L.V.</i> )	

Developing Aging Clocks Based on Novel Allelic Polymorphisms . . . . .	237
( <i>Mironenko I.V., Primak A.L., Karagyaur V.N., Arbatsky M.S.</i> )	
Carotid Artery Surgery in Older and Oldest-Old Patients . . . . .	240
( <i>Mkrtchyan A.N., Shastina V.R., Gorin S.G.</i> )	
The Importance of Telemedical Consultations for Increasing the Efficiency of Geriatric Services in The Voronezh Region. . . . .	244
( <i>Nekhaenko N.E., Ostroushko N.I., Cherkashenko T.A., Esina E.Yu.</i> )	
Endocrine Features of Aging Male. . . . .	247
( <i>Pavlova Z.S.</i> )	
Reserves for Increasing Life Expectancy of Older Population in Russia. . . . .	249
( <i>Papanova E.K., Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V.</i> )	
Glycation End Products (GEPs): Markers of Ageing and Age-Related Diseases.	
What is the Cause and Can It Be Controlled? . . . . .	254
( <i>Sadykov R.F., Park Ho Young, Kim Yoon Sook, Lee Sang Hoon, Ha Sang Keun, Lee So Young, Oh Mi Jin</i> )	
Stress Response Direction Determines the Regulation of Cerebral Cortex Neurons	
Apoptosis in Acute Stroke Brain. . . . .	257
( <i>Sergeeva S.P., Savin A.A., Litvitsky P.F., Savin L.A.</i> )	
Searching for Associations between Biomarkers of Senescent Cells Accumulation	
in Different Tissues in Older and Oldest-Old patients . . . . .	261
( <i>Sorokina A.G., Grigorieva O.A., Basalova N.A., Aleksandrushkina N.A., Novoseletskaya E.S., Kirillova K.I., Danilova N.V., Orlova Y.A., Efimenko A.YU.</i> )	
Pharmacogenetic Aspects of Rivaroxaban Therapy in Patients Over 80 Years Old	
with Atrial Fibrillation . . . . .	265
( <i>Sychev D.A., Mirzaev K.B., Shastina V.R., Gorbatenkova S.V., Chernyaeva M.S., Kondrakhin A.P.</i> )	
Probable Sarcopenia as A Marker of Ageing . . . . .	268
( <i>Turovinina E.F., Peretyagina N. R., Kleshcheynikova T.M., Loginova N. V., Elfimova I.V.</i> )	
The Impact of Coronavirus Infection on the Relationship between Quality of Life	
and Cognitive and Emotional Impairments in Individuals with Mild Vascular Dementia. . . . .	272
( <i>Khyanikyainen I.V., Dmitryakova A.A.</i> )	
Comorbidity Critical Rate and Its Impact on Public Health. . . . .	277
( <i>Yakushin M.A., Bakirova E.A.</i> )	
Aging Doctor: Technology to Prolong Professional Activity . . . . .	279
( <i>Yakushin M.A., Vorobyova A.V.</i> )	
MIS «Dementia» . . . . .	280
( <i>Yakushin M.A., Karpova O.V.</i> )	

## ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Четвертый номер журнала «Проблемы геронавки» приурочен к важному событию года в мире геронавки и содержит материалы **III международного конгресса «Управление старением»**.

Конгресс проходил с 13 по 15 декабря 2023 года в Москве на базе АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» и был организован совместно с Российским геронтологическим научно-клиническим центром РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в рамках стратегического проекта «Институт изучения старения», поддержанного программой «Приоритет 2030».

В этом году конгресс был третьим по счету и впервые в своей истории проходил сразу в онлайн и офлайн форматах. Конгресс «Управление старением» направлен на углубление знаний в области трансляционной медицины, представление современных технологий и инструментов для внедрения в клиническую практику принципов геронавки, а также на привлечение специалистов смежных направлений для взаимодействия в области медицины долголетия.

Конгресс посвящен обсуждению самых последних научных достижений в таких областях, как генетика и эпигенетика возраст-ассоциированных

заболеваний, диагностика заболеваний на основе омиксных технологий, искусственный интеллект и его применение для обработки биологических и клинических данных, применение методов системной биологии в геронтологии, и ряда других вопросов.

В этом году в конгрессе приняли участие ведущие эксперты в области изучения процессов старения и медицины долголетия из более чем 10 стран (в том числе Китая, Бразилии, Италии, Сингапура, Сербии, Австралии). Гостями конгресса были учёные с мировым именем, такие как Брайан Кеннеди, Луиджи Фонтана, Горан Сево, Роберто Алвес Лоренсу, Алексей Москалев, Евгений Рогаев.

Мы выражаем благодарность представителям Московского центра инновационных технологий в здравоохранении за помощь в организации конгресса, участникам конгресса и авторам, приславшим тезисы для публикации в тематическом номере журнала.

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

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

## DEAR COLLEAGUES!

The latest edition of the journal is focused on a significant event in the field of geroscience and features content from the III International Congress "Aging Management".

The Congress took place from December 13 to 15 at the Moscow Center for Healthcare Innovations, in collaboration with the Russian Gerontology Research and Clinical Centre of Pirogov Russian National Medical Research University. It was organized as part of the Aging Institute's initiatives supported by the Priority-2030 Program.

Breaking new ground, this year's "Aging Management" Congress featured a dual format, with both online and offline sessions running side by side. The primary focus of the "Aging Management" Congress is to enhance understanding of translational medicine and showcase cutting-edge technologies for implementing geroscience principles in clinical practice. Furthermore, this event aims to draw in experts from related fields to interact within the sphere of longevity medicine.

The scientific convention highlights the latest advancements in genetics and epigenetics related to age-related

diseases, as well as the utilization of omics technologies for disease detection and the integration of artificial intelligence in biological and clinical processes. Additionally, it covers the application of systems biology methods in gerontology and other relevant topics.

This year, experts in aging processes and longevity medicine from over 10 countries, including China, Brazil, Italy, Singapore, Serbia, and Australia, participated in the congress. Renowned scientists such as Brian Kennedy, Luigi Fontana, Goran Sevo, Roberto Alves Lourenço, Alexey Moskalev, and Evgeniy Rogaev were among the guests at our event.

We extend our gratitude and appreciation to the Moscow Center for Healthcare Innovations for their help in coordinating the Congress, as well as to the participants and authors who submitted their scientific abstracts for publication in the thematic issue of the Problems of Geroscience journal.

**Olga Tkacheva**, MD, PhD, professor, corresponding member of RAS, Editor-in-Chief

**Aleksey Churov**, PhD, Deputy Editor-in-Chief

# СВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА С ОСНОВНЫМИ ГЕРИАТРИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ

DOI: 10.37586/2949-4745-4-2023-185-192

УДК: 616-06

Коняева Е.С.\*<sup>1</sup>, Стражеско И.Д.<sup>1</sup>

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

## Аннотация

Основными спутниками пациентов старше 60 лет являются заболевания сердечно-сосудистой системы и гериатрические синдромы. Бессспорно, нарушения липидного и углеводного обмена увеличивают сердечно-сосудистый риск. Однако вопрос влияния показателей липидного спектра и углеводного обмена на основные гериатрические синдромы остается открытым. Известно, что роль сахарного диабета 2 типа на развитие старческой астении, саркопении, когнитивных нарушений меняется с возрастом. Если наличие хронической гипергликемии в пожилом возрасте является фактором риска развития гериатрических синдромов, то в старческом возрасте это влияние снижается, а у долгожителей приобретает нейтральную роль. Исследования последних лет показали, что среди всех показателей липидного обмена у лиц старше 60 лет низкий уровень ЛПВП ассоциирован с развитием старческой астении, саркопении, когнитивных нарушений.

**Ключевые слова:** дислипидемия; сахарный диабет 2 типа; гипергликемия; старческая астения; саркопения; когнитивные нарушения.

**Для цитирования:** Коняева Е.С., Стражеско И.Д. Связь нарушений липидного и углеводного обмена с основными гериатрическими синдромами. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 185–192. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2023-185-192

## THE IMPACT OF LIPID AND GLUCOSE METABOLISM DISORDERS ON GERIATRIC SYNDROMES

Koniaeva E.S.\*<sup>1</sup>, Strazhesko I.D.<sup>1</sup>

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

## Abstract

In people over 60 years, the most common diseases are the cardiovascular system and geriatric syndromes. Dyslipidemia and hyperglycemia are traditional cardiovascular risk factors. However, their impact on the major geriatric syndromes development among people over 60 years remains unclear.

The relationship between the presence of diabetes mellitus type 2 and the development of frailty, sarcopenia, cognitive impairment depends on age. With increasing age, the influence of chronic hyperglycemia on geriatric syndromes decreases and in centenarians it acquires a neutral role. Recent studies have shown that in people over 60 years old low HDL levels are associated with the development of frailty, sarcopenia, cognitive impairment.

**Keywords:** dyslipidemia; type 2 diabetes mellitus; hyperglycemia; frailty; sarcopenia; cognitive impairment.

**For citation:** Koniaeva E.S., Strazhesko I.D. The impact of lipid and glucose metabolism disorders on geriatric syndromes. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 185–192. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2023-185-192

## ВВЕДЕНИЕ

В основе старения лежат универсальные молекулярно-клеточные механизмы, которые приводят к развитию гериатрических синдромов и возрастно-ассоциированных заболеваний (ВАЗ), в том числе и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Известно, что нарушения липидного и углеводного обмена являются традиционными факторами кардиоваскулярного риска. Однако их влияние в старших возрастных группах на развитие старческой астении (СА), саркопении и когнитивных нарушений мало изучено.

## СВЯЗЬ ДИСЛИПИДЕМИИ СО СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИЕЙ

В одномоментном поперечном исследовании почти 300 жителей столицы Индонезии Джакарты старше 60 лет высокий уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) был ассоциирован со старческой астенией (СА) [1]. В подгруппе лиц с повышенным уровнем ЛПНП ( $\geq 130$  мг/дл) СА встречалась в 3,5 раза выше, чем у лиц с нормальным уровнем ЛПНП ( $< 130$  мг/дл) ( $p < 0,05$ ). Другие показатели липидного спектра, такие как общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), статистически значимых связей с риском СА не показали. В Тайваньском исследовании среди 1839 участников от 50,0 до 92,2 года получили противоположные результаты: повышение уровня ОХ ( $\geq 160$  мг/дл) было связано с меньшей распространенностью СА (ОШ = 0,44,  $p = 0,023$ ) [2]. Уровень же ЛПНП не был связан со СА. В Китае среди 8791 пациентов старше 60 лет повышенный уровень ОХ ( $> 5,20$  ммоль/л) в сравнении с нормальным уровнем ОХ ( $\leq 5,20$  ммоль/л) был связан с меньшим риском как преастении (ОШ = 0,703,  $p < 0,001$ ), так и СА (ОШ = 0,561,  $p < 0,001$ ) [3]. В другом исследовании 130 китайцев, средний возраст которых  $72,80 \pm 8,61$  года, уровень ЛПВП ниже у лиц со СА в сравнении с подгруппой без СА ( $1,20 \pm 0,30$  ммоль/л против  $1,34 \pm 0,32$  ммоль/л,

$p = 0,017$ ) [4]. В данных подгруппах уровни ЛПНП не отличались ( $2,54 \pm 0,86$  ммоль/л против  $2,53 \pm 1,14$  ммоль/л,  $p = 0,985$ ). В Бразилии при обследовании более 200 госпитализированных пациентов в возрасте 60 лет и старше среди всех показателей липидного обмена только повышенный уровень ЛПНП  $> 100$  мг/дл реже встречался у лиц со СА, чем в группе без СА (29,6% против 44,4%,  $p = 0,028$ ) [5]. При многофакторном анализе ни ЛПВП, ни ЛПНП не были связаны со СА.

Если говорить о когорте долгожителей, то существуют лишь единичные исследования связи дислипидемии со СА. В проспективном исследовании 359 пациентов со СА 80 лет и старше, включая долгожителей, при двухлетнем наблюдении высокий уровень холестерина ЛПВП связан с лучшей выживаемостью [6]. Средний уровень холестерина ЛПВП у выживших мужчин составил  $43,4 \pm 10,3$  мг/дл, а у умерших составил  $36,7 \pm 7,6$  мг/дл ( $p = 0,001$ ). Аналогично и у женщин: средний уровень ЛПВП у выживших составил  $49,3 \pm 14,9$  мг/дл против  $42,2 \pm 11,5$  мг/дл у умерших ( $p = 0,001$ ). Среди более трех тысяч российских долгожителей уровень аполипопротеина A1 и ЛПВП был достоверно ниже в группе лиц со СА по сравнению с группой без СА ( $p < 0,01$ ) [7]. При этом повышение аполипопротеина A1 на каждые 10 мг/дл снижало шансы наличия СА на 8% ( $p = 0,002$ ).

В поперечном исследовании долгожителей Китая изучалась связь уровня ОХ с базовой и инструментальной функциональной активностью [8]. У мужчин значимых корреляционных связей не обнаружено. Среди женщин при увеличении ОХ на 1 ммоль/л риск полной зависимости от посторонней помощи уменьшался на 21,1%, а умеренной и полной зависимости от посторонней помощи на 27,8% ( $p < 0,05$ ). В российском исследовании супердолгожителей г. Москвы, средний возраст которых составил  $98,3 \pm 1,9$  года, показано, что среди показателей липидного спектра (ОХ, ТГ, ЛПНП, ЛПВП) только два достоверно связаны с функциональным статусом [9]. ОХ положительно

коррелировал с индексом инструментальной активности IADL ( $r = 0,834$ ;  $p < 0,05$ ). В подгруппе лиц с ОХ  $> 5,0$  ммоль/л индекс инструментальной активности IADL выше, чем у лиц с ОХ  $\leq 5,0$  ммоль/л (20 баллов против 13 баллов,  $p < 0,05$ ). ЛПНП также положительно коррелировал с индексом инструментальной активности IADL ( $r = 0,732$ ;  $p < 0,05$ ) и баллами по краткой шкале оценки питания ( $r = 0,634$ ;  $p < 0,05$ ). В подгруппе с ЛПНП  $\leq 3,0$  ммоль/л индекс инструментальной активности IADL ниже, чем у участников с ЛПНП  $> 3,0$  ммоль/л (12,5 балла против 17 баллов,  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Неоднородные результаты получены в исследованиях связи ОХ и ЛПНП со СА. Наиболее сильно со СА среди лиц пожилого, старческого возраста и долгожителей связан именно уровень ЛПВП. В частности, высокий уровень ЛПВП ассоциирован с лучшей выживаемостью у лиц старше 80 лет.

## СВЯЗЬ ДИСЛИПИДЕМИИ СО САРКОПЕНИЕЙ

В Корее среди более полутора тысяч пациентов  $\geq 65$  лет обнаружено, что индекс отношения массы аппендикулярных скелетных мышц к массе тела отрицательно коррелирует с ОХ ( $r = -0,233$ ;  $p < 0,001$ ) и положительно коррелирует с уровнем ЛПВП ( $r = 0,062$ ,  $p = 0,039$ ) [10]. Уровни ЛПНП в подгруппах с саркопенией и без нее не различались. Среди участников без ожирения уровень ЛПВП был достоверно выше у здоровых лиц в сравнении с подгруппой с саркопенией ( $46,7 \pm 0,5$  против  $44,2 \pm 0,9$  мг/дл,  $p = 0,006$ ), а уровень же ТГ, напротив, достоверно ниже ( $133,0 \pm 3,8$  против  $156,2 \pm 5,4$  мг/дл,  $p < 0,001$ ). В другом южнокорейском исследовании среди более 12 тысяч человек, возраст которых составил 20 лет и старше, метаболический синдром встречался у 51,1 % лиц с саркопенией, а в группе без саркопении только у 21,9% ( $p < 0,001$ ) [11]. Наличие метаболического синдрома примерно в 2 раза повышает риск саркопении среди всех возрастов: 20–39 лет (ОШ 2,13,  $p < 0,05$ ), 40–64 лет (ОШ 2,13,  $p < 0,05$ ) и  $\geq 65$  лет (ОШ 1,98,  $p < 0,05$ ). Распространенность высокого уровня ТГ ( $\geq 150$  мг/дл) и низких значений ЛПВП (у мужчин  $< 40$  мг/дл; у женщин  $< 50$  мг/дл) выше в подгруппе пациентов с саркопенией, чем у лиц без нее ( $p < 0,001$ ). В китайском исследовании 84 пациентов  $\geq 65$  лет в группе с саркопенией уровень ОХ, ТГ, ЛПНП, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП) был выше в сравнении с группой без саркопении ( $p < 0,05$ ) [12]. При многофакторном анализе ЛПОНП и остаточный липопротеин достоверно отрицательно коррелировали со скелетно-мышечным индексом.

На сегодняшний день соотношение триглицеридов к липопротеидам высокой плотности (ТГ/ЛПВП) является одним из показателей резистентности к инсулину в клинической практике. Среди корейских мужчин в возрасте 60 лет и старше соотношение ТГ/ЛПВП положительно коррелировало с риском

саркопении [13]. Распространенность саркопении постепенно росла в соответствии с увеличением соотношения ТГ/ЛПВП ( $p < 0,001$ ): встречалась у 14,8% участников при ТГ/ЛПВП  $\leq 1,4$ , у 22,1% — при ТГ/ЛПВП = 1,5 — 2,4, у 27,6% при ТГ/ЛПВП = 2,5 — 3,8 и 38,6% при ТГ/ЛПВП  $\geq 3,9$ . После поправки на все сопутствующие факторы (возраст, ИМТ, курение и т. д.) самый высокий шанс иметь саркопению был в группе ТГ/ЛПВП  $\geq 3,9$  (ОШ = 2,10,  $p = 0,001$ ). В Китае при обследовании 752 пациентов старше 60 лет с диабетом получены противоположные результаты: высокое соотношение ТГ/ЛПВП  $> 4,71$  в сравнении с низким ТГ/ЛПВП  $< 1,41$  у мужчин и ТГ/ЛПВП  $> 5,61$  в сравнении с ТГ/ЛПВП  $< 2,07$  у женщин коррелировало с большей мышечной массой у обоих полов ( $p < 0,001$  для мужчин,  $p = 0,003$  для женщин) [14]. Риск саркопении был меньше в группах с высоким соотношением ТГ/ЛПВП как у мужчин, так и у женщин ( $p \leq 0,001$ ).

**Заключение.** Наиболее важными показателями липидного обмена в оценке вероятности развития саркопении являются ТГ и ЛПВП, а также их соотношение, как известно, связанное с инсулинерезистентностью.

## СВЯЗЬ ДИСЛИПИДЕМИИ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

В китайском исследовании у более 700 долгожителей Китая не было выявлено существенных различий в показателях липидного спектра между субъектами с когнитивными нарушениями (КН) и группой без КН [15]. Сразу в нескольких исследованиях было показано, что КН связаны только с уровнями ЛПВП и не зависят от уровней ОХ, ТГ и ЛПНП. Среди 387 долгожителей Италии только у мужчин уровень ЛПВП был положительно связан с баллами по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) ( $p = 0,037$ ), а у женщин такой связи не обнаружено [16]. В другом исследовании пациентов 85 лет показатели MMSE были достоверно ниже у пациентов с низким уровнем ЛПВП (медиана 0,93 ммоль/л) и составляли 25 баллов против 27 баллов в подгруппе с высоким уровнем ЛПВП (медиана 1,65 ммоль/л) ( $p < 0,001$ ) [17]. КН в 2,5 раза чаще встречались у лиц с низким уровнем ЛПВП, чем у лиц с высоким уровнем ЛПВП ( $p = 0,003$ ). Среди 140 супердолгожителей уровень ЛПВП положительно коррелировал с баллами по MMSE ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,0001$ ) [18]. В группе лиц с результатами по MMSE 25–30 баллов концентрация ЛПВП выше, чем у участников с результатами по MMSE  $< 25$  баллов, вне зависимости от пола (для мужчин  $p = 0,046$ , для женщин  $p = 0,0003$ ). В другом исследовании — 540 жителей штата Нью-Йорк в возрасте от 60 до 98 лет без деменции и инсульта в анамнезе — получены схожие результаты [19]. Лица с уровнем ЛПВП  $\geq 60$  мг/дл по сравнению с группой с ЛПВП  $< 40$  мг/дл имели более высокие баллы по комплексной оценке когнитивных функций (все  $p < 0,05$ ). Показатели ОХ, ЛПНП, ТГ не были

связаны с когнитивными функциями. В работе Benito-León, Julián et al. среди более двух тысяч жителей Испании пожилого и старческого возраста показатели когнитивных тестов у лиц с гиперхолестеринемией ( $\text{ОХ} > 200 \text{ мг/дл}$ ) снижались медленнее, чем у их сверстников без гиперхолестеринемии ( $\text{ОХ} \leq 200 \text{ мг/дл}$ ) [20]. В течение трехлетнего периода наблюдения MMSE снижался на  $0,7 \pm 4,3$  балла у участников без гиперхолестеринемии и на  $0,3 \pm 3,9$  балла у участников с гиперхолестеринемией ( $p = 0,007$ ). Скорость снижения когнитивных функций составила  $0,2 \pm 1,3$  балла в год для участников без гиперхолестеринемии и  $0,1 \pm 1,2$  балла в год для участников с гиперхолестеринемией ( $p = 0,028$ ). В Японии при обследовании 1186 человек в возрасте  $\geq 70$  лет долгожители составили 5,2%, диагноз дислипидемии устанавливался на основании показателей ЛПНП  $\geq 140 \text{ мг/дл}$ , ЛПВП  $< 40 \text{ мг/дл}$ , ТГ  $\geq 150 \text{ мг/дл}$  или приеме гиполипидемических препаратов на момент включения [21]. Высокий уровень холестерина ЛПВП был ассоциирован с лучшими показателями по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MOCA) в группе с артериальной гипертонией (АГ) и дислипидемией ( $p < 0,05$ ), но в группе с АГ, в группе с дислипидемией и группе без гипертонии и дислипидемии такой связи не обнаружено.

**Заключение.** Наиболее значимым показателем липидного обмена для когнитивных функций у лиц пожилого, старческого возраста и долгожителей является уровень ЛПВП.

## СВЯЗЬ ДИСЛИПИДЕМИИ С ПРОГНОЗОМ

Расстройства липидного обмена — одна из главных причин сердечно-сосудистых катастроф. Однако динамика факторов риска ССЗ и их вклад среди старших возрастных групп малоизучены. При 5-летнем наблюдении пациентов 85 лет уровень ОХ, ЛПВП были достоверно ниже у не доживших до 90 лет в сравнении с достигшими возраста 90 лет и более ( $p < 0,005$ ) [28]. Среди более тысячи китайцев  $\geq 100$  лет повышение уровней как ОХ, ЛПВП, так и ТГ, ЛПНП связано с более высоким качеством жизни [22]. Так, индекс EQ-5D положительно коррелировал с уровнями ОХ ( $p = 0,001$ ), ТГ ( $p = 0,05$ ), ЛПНП ( $p = 0,004$ ) и ЛПВП ( $p < 0,0001$ ). В российском исследовании москвичей  $\geq 95$  лет уровни ОХ, ЛПНП, ЛПВП не влияли на риск умереть в течение трех лет [23]. Уровни ОХ и ЛПНП положительно коррелировали с функциональным статусом, что говорит о лучшем качестве жизни долгожителей с более высокими уровнями ОХ и ЛПНП.

В ретроспективном исследовании 485 пациентов старше 60 лет из Саудовской Аравии выявлено: у участников с ЛПВП  $< 1,1 \text{ ммоль/л}$  риск смерти от всех причин в 2 раза выше, чем у лиц с высоким ЛПВП  $\geq 1,6 \text{ ммоль/л}$  [24]. Уровни ЛПНП, ОХ и ТГ не влияли на смертность. В проспективном отечественном исследовании 379 пациентов  $\geq 65$  лет, не принимавших статины, при трехлетнем наблюдении установлена U-образная связь между уровнем ОХ и смертностью от всех причин [25]. Интервал ОХ  $5,4\text{--}7,2 \text{ ммоль/л}$

ассоциирован с наименьшей смертностью. По сравнению с этой группой шанс умереть в подгруппе ОХ  $< 5,4 \text{ ммоль/л}$  выше в 5,78 раза ( $p < 0,001$ ), а в подгруппе ОХ  $> 7,2 \text{ ммоль/л}$  — в 6,24 раза ( $p = 0,027$ ).

**Заключение.** Вопрос влияния показателей липидного обмена на прогноз у долгожителей, а также лиц пожилого и старческого возраста остается открытым.

## СВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА С СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИЕЙ

У людей пожилого возраста с гипергликемией, в том числе с сахарным диабетом 2 типа (СД2), риск развития СА выше, чем в группе с нормальными показателями глюкозы. По данным García-Esquinas, Esther et al. [26], среди пациентов старше 60 лет частота развития синдрома СА выше при наличии СД2, чем у людей без СД2, при наблюдении в течение 3,5 года (11,3% и 5,4%, соответственно,  $p < 0,05$ ). Наличие СД2 в 2 раза увеличивало шанс СА ( $p < 0,05$ ). В проспективном исследовании в США среди 1848 пациентов  $\geq 65$  лет риск развития СА у пациентов с СД2 был выше, чем у пациентов без СД2 ( $OP = 1,52$ ;  $p < 0,001$ ) [27]. При 9-летнем наблюдении женщин в возрасте 70–79 лет наличие высокого уровня гликированного гемоглобина ( $\geq 8,0\%$ ) троекратно повышает риск развития СА в сравнении с нормальным уровнем гликированного гемоглобина ( $< 5,5\%$ ) ( $p < 0,05$ ) [28]. С другой стороны, и гипогликемия у лиц пожилого и старческого возраста является фактором риска неблагоприятных событий: развитие СА и КН, повышение сердечно-сосудистого риска, увеличение частоты падений и переломов. В отечественном исследовании А.А. Шаровой и А.У. Мурсалова у почти 1000 пациентов пожилого возраста, страдающих СД 2, распространенность СА в подгруппе с гипогликемическими эпизодами в анамнезе составляла 56,5 %, а в подгруппе без таких эпизодов лишь 12,7 % ( $p < 0,05$ ) [29]. Сочетание СД 2 и СА значительно ухудшает прогноз в отношении смертности. В проспективном исследовании 1213 пациентов от 60 до 101 года, при 11-летнем наблюдении было обнаружено, что медиана выживаемости у тех, кто страдает одновременно СД2 и СА, была самой короткой и составляла всего 57,2 месяца, что ниже, чем у тех, кто страдает только СА (83,78 месяца) или только СД2 (119,93 месяца) ( $p < 0,001$ ) [30]. По сравнению с лицами без СД2 и СА в подгруппе с СД2 и СА был самый высокий риск смерти ( $OP = 1,760$ ;  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** У лиц старше 60 лет как гипергликемия, так и эпизоды гипогликемии повышают риск развития СА. Сочетание СД2 и СА связано с увеличением смертности среди пожилых, лиц старческого возраста и долгожителей.

## СВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА С САРКОПЕНИЕЙ

Среди пациентов пожилого и старческого возраста СД2 и саркопения широко распространены. Можно

ли говорить об односторонности связи СД2 и саркопении? Люди пожилого и старческого возраста с СД2 имеют повышенный риск развития саркопении. Среди более 1000 китайцев  $\geq 60$  лет частота саркопении в подгруппе с СД2 значительно выше, чем у лиц без СД2 (14,8% против 11,2%,  $p = 0,035$ ) [31]. Аналогично риск саркопении среди мужчин пожилого возраста был достоверно выше в группе СД2 по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,05$ ) [32]. В другом исследовании Kim, Kyung-Soo et al. приняли участие 414 корейцев старше 65 лет. Шанс иметь низкую мышечную массу был примерно в два-четыре раза выше у лиц с СД2, чем у лиц без СД2 ( $p < 0,05$ ) [33]. У пожилых мужчин низкая мышечная масса ( $< 7,40$  кг/м<sup>2</sup>) встречалась у 57,6% участников с СД2 и у 41,5% мужчин без СД2 ( $p = 0,040$ ). Аналогично у пожилых женщин с СД2 распространенность низкой мышечной массы ( $< 5,14$  кг/м<sup>2</sup>) была выше, чем у женщин без СД2 (25,9% против 15,0%,  $p = 0,044$ ). Вероятно, СД2 может ускорять потерю мышечной массы и силы, главным образом, из-за резистентности к инсулину и повышению уровня воспалительных цитокинов [34]. При трехлетнем наблюдении 1840 пациентов от 70 до 79 лет у лиц с СД2 снижение мышечной силы разгибателей колена и качества мышц происходило быстрее примерно на 50%, чем у лиц без СД2 [35]. Продолжительность и уровень контроля СД2 также влияют на течение саркопении. Среди 485 корейцев в возрасте 70–79 лет при длительности СД2 более 6 лет или уровне гликемированного гемоглобина более 8,0% показатели функциональной способности мышц (качество мышц) достоверно ниже в сравнении с длительностью СД2 менее 6 лет или уровне гликемированного гемоглобина менее 8,0% ( $p < 0,05$ ) [36]. В Японии среди 588 пациентов с СД2, средний возраст которых  $70,0 \pm 8,9$  лет, снижение уровня HbA1c на  $\geq 1\%$  в течение года приводило к увеличению массы скелетных мышц по скелетно-мышечному индексу до 5% ( $p = 0,027$ ) [37].

Интересно, что не только СД2 может способствовать мышечной атрофии, но и его осложнения. Так, в исследовании Fung, Foon Yin et al. среди 387 жителей Сингапура от 60 до 89 лет с СД2 риск саркопении увеличивался в 2,5 раза при наличии диабетической нефропатии по сравнению с лицами с сохранной функцией почек ( $p = 0,006$ ) [38].

**Заключение.** Гипергликемия ассоциирована с саркопенией. У лиц старше 60 лет наличие СД2 увеличивает риск саркопении. Функциональное состояние мышц обратно пропорционально связано с длительностью и тяжестью течения СД2.

## СВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Существует достаточно много исследований, изучающих связь гипергликемии с когнитивными нарушениями и деменцией. СД2 является фактором риска

развития деменции. В израильском проспективном исследовании наличие СД2 в среднем возрасте повышает риск КН в пожилом и старческом возрасте. При 30-летнем наблюдении 1892 пациентов среднего возраста деменция развилась у 34,8% больных СД2 и у 17,4% лиц, не страдающих СД2. В группе пациентов с СД2 шанс развития деменции был выше в 2,83 раза, чем в группе контроля ( $p = 0,006$ ) [39]. При 9-летнем наблюдении более 800 пациентов 55 лет и старше обнаружено, что СД2 повышал риск развития болезни Альцгеймера (БА) на 65% по сравнению с лицами без СД2 (ОР = 1,65; 95% ДИ 1,10 – 2,47) [40].

В исследовании Gao, Yuxia et al. среди 8213 китайцев от 65 до 99 лет распространенность умеренных КН и деменции достоверно выше у лиц с СД2 в сравнении со здоровыми участниками (умеренные КН: 13,5% против 9,7%; деменция: 2,34% против 1,34%,  $p < 0,001$ ) [41]. Однако такая связь сохранялась лишь в возрасте от 65 до 84 лет, а в группе 85 лет и старше не было разницы в распространенности КН. При исследовании более 600 китайских долгожителей нарушение гликемии натощак или СД2 существенно не влияли на риск когнитивных нарушений [42].

В крупном рандомизированном исследовании ACCORD с участием почти трех тысяч пациентов среднего и пожилого возраста с СД2 увеличение гликемированного гемоглобина на 1% было связано со снижением на 1,43 балла результатов теста на замещение цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, DSST) ( $p < 0,0001$ ), на 0,14 балла по MMSE ( $p = 0,001$ ) и теста Рея на 0,09 балла ( $p = 0,02$ ) [43]. В Китайском исследовании пациентов старше 60 лет уровень гликемированного гемоглобина, продолжительность течения СД2 и тяжелая гипогликемия в анамнезе были связаны с повышенным риском КН у пациентов с СД (ОШ = 1,40; ОШ = 1,67 и ОШ = 2,72 соответственно, для всех  $p < 0,05$ ) [44].

**Заключение.** Гипергликемия ассоциирована с риском развития КН и у лиц без СД2. При наблюдении в течение 6 лет более 2000 когнитивно-сохранных пациентов, средний возраст которых составил 76 лет, вне зависимости от наличия или отсутствия СД2, более высокие уровни глюкозы являются фактором риска развития деменции в обеих группах [45]. Среди лиц с СД2 при среднем уровне глюкозы натощак 10,5 ммоль/л по сравнению с 8,9 ммоль/л риск деменции увеличивается в 1,4 раза ( $p = 0,002$ ). В группе участников без СД2 при среднем уровне глюкозы натощак 6,4 ммоль/л по сравнению с 5,5 ммоль/л риск развития деменции был выше на 18% ( $p = 0,01$ ).

**Заключение.** Роль СД2 как фактора риска КН с возрастом ослабевает. У лиц среднего возраста наличие СД2 повышает риск развития КН в пожилом возрасте. У лиц  $\geq 60$  лет наличие СД2 увеличивает риск развития КН, а у лиц старше 85 лет наличие СД2 не влияет на риск КН. Плохой гликемический контроль связан с когнитивными дисфункциями.

## СВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА С ПРОГНОЗОМ

В метанализе 14 исследований изучалась смертность от всех причин пациентов с началом СД2 в 60 лет и старше в сравнении с контрольной группой без СД2 [46]. Относительный риск смерти для мужчин в группе с дебютом СД2 от 60 до 70 лет составляет 1,38 и 1,13 для дебюта в возрасте 70 лет и старше по сравнению с группой контроля. Среди женщин с СД2 в аналогичных возрастных группах риск составлял 1,40 и 1,19 соответственно. Несомненно, СД увеличивает смертность в любом возрасте, однако степень этого влияния разная. В датском исследовании среди лиц от 40 до 79 лет СД2 увеличивает риск смерти в 1,5–2,5 раза ( $p < 0,05$ ) в сравнении с общей популяцией в соответствующих возрастных группах. А у пациентов  $\geq 80$  лет такой связи не обнаружено: уровень смертности у лиц с СД2 не отличается от подгруппы без СД2 ( $p = 0,3$ ) [47].

При 5-летнем наблюдении пациентов 85 лет, при сравнении подгрупп умерших до 90 лет и достигших возраста 90 лет и более, разницы в исходном уровне глюкозы не было [48]. Среди 232 долгожителей Грузии СД2 не был связан с 12-месячным увеличением смертности от всех причин [49]. В отечественном исследовании при трехлетнем наблюдении за долгожителями при сравнении выживших и умерших среди долгожителей не обнаружено различий в уровнях гликированного гемоглобина ( $p < 0,005$ ) [23]. В другом отечественном исследовании у долгожителей г. Саратова с возрастом выявлено прогредиентное снижение ОХ, ТГ, глюкозы и креатинина [50]. Уровень глюкозы в возрастной группе 90–99 лет составлял  $6,1 \pm 2,1$  ммоль/л и был достоверно выше, чем у пациентов  $\geq 100$  лет —  $4,8 \pm 2,2$  ммоль/л.

**Заключение.** Связь СД2 со смертностью отличается в разных возрастных группах. У пациентов 60–79 лет наличие СД увеличивает риск смерти. У пациентов 80 лет и старше, включая долгожителей, наличие СД2 не влияет на смертность.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль нарушений углеводного обмена в развитии гериатрических синдромов с возрастом меняется. Если у людей от 60 до 79 лет они повышают риск развития СА, саркопении и КН, то в возрасте старше 80–85 лет играют нейтральную роль. Среди показателей липидного обмена наибольшее влияние имеет уровень ЛПВП. В развитии основных гериатрических синдромов он играет протективную роль.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Handajani YS, Turana Y, Widjaja NT, Hengky A. Demographic and cardiovascular risk factors associated with pre-frailty and frailty among community-dwelling older adults in Jakarta, Indonesia: Active Aging Study. *Malays Fam Physician*. 2023;18:36. Published 2023 Jun 14. doi:10.51866/oa.267.
2. Hwang AC, Liu LK, Lee WJ, et al. Association of Frailty and Cardiometabolic Risk Among Community-Dwelling Middle-Aged and Older People: Results from the I-Lan Longitudinal Aging Study. *Rejuvenation Res*. 2015;18(6):564–572. doi:10.1089/rej.2015.1699.
3. Yin M, Zhang X, Zheng X, et al. Cholesterol alone or in combination is associated with frailty among community-dwelling older adults: A cross-sectional study. *Exp Gerontol*. 2023;180:112254. doi:10.1016/j.exger.2023.112254.
4. Ma L, Sha G, Zhang Y, Li Y. Elevated serum IL-6 and adiponectin levels are associated with frailty and physical function in Chinese older adults. *Clin Interv Aging*. 2018;13:2013–2020. Published 2018 Oct 15. doi:10.2147/CIA.S180934.
5. Tavares DM, Colamego CG, Pegorari MS, Ferreira PC, Dias FA, Bolina AF. Cardiovascular risk factors associated with frailty syndrome among hospitalized elderly people: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2016;134(5):393–399. doi:10.1590/1516-3180.2016.0028010616.
6. Landi F, Russo A, Pahor M, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol levels and mortality in frail, community-living elderly. *Gerontology*. 2008;54(2):71–78. doi:10.1159/000111381.
7. Мачехина Л.В., Остапенко В.С., Ткачева О.Н и др. Изучение взаимосвязи гормонально-метаболического статуса с синдромом старческой астении среди долгожителей. // Русский медицинский журнал. – 2023. – № 5 – С.32–38. [Machekhina L.V., Ostapenko V.S., Tkacheva O.N. et al. Study of the hormonal and metabolic condition association with senile asthenia syndrome among long-living persons. *Russian medical journal*.2019;(5):32–38. (In Russ.)]
8. Wang S, Jia W, Yang S, et al. The Role of BMI and Blood Pressure in the Relationship Between Total Cholesterol and Disability in Chinese Centenarians: A Cross-Sectional Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:608941. Published 2021 Feb 16. doi:10.3389/fmed.2021.608941.
9. Ерусланова К.А., Мачехина Л.В., Дудинская Е.Н. и др. Состояние липидного и углеводного обмена у столетних пациентов: фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и синдрома старческой астении. // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020-4 – С.294–304. [Eruslanova K.A., Matchekhina L.V., Dudinskaya E.N., Kotovskaya Yu.V., Gudkov D.A., Govorun V.M., Tkacheva O.N. Lipid and glucose metabolism in centenarians: risk factors of cardiovascular diseases and frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(4):294–304. (In Russ.)] <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2020-294-304>
10. Chin SO, Rhee SY, Chon S, et al. Sarcopenia is independently associated with cardiovascular disease in older Korean adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) from 2009. *PLoS One*. 2013;8(3):e60119. doi:10.1371/journal.pone.0060119.
11. Park SJ, Ryu SY, Park J, Choi SW. Association of Sarcopenia with Metabolic Syndrome in Korean Population Using 2009–2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019;17(10):494–499. doi:10.1089/met.2019.0059.
12. Gong H, Liu Y, Lyu X, Dong L, Zhang X. Lipoprotein subfractions in patients with sarcopenia and their relevance to skeletal muscle mass and function. *Exp Gerontol*. 2022;159:111668. doi:10.1016/j.exger.2021.111668.
13. Chung TH, Kwon YJ, Shim JY, Lee YJ. Association between serum triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and sarcopenia in elderly Korean males: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Chim Acta*. 2016;463:165–168. doi:10.1016/j.cca.2016.10.032.
14. Lin Y, Zhong S, Sun Z. Association between serum triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and sarcopenia among elderly patients with diabetes: a secondary data analysis of the China Health and Retirement Longitudinal Study. *BMJ Open*. 2023;13(8):e075311. Published 2023 Aug 31. doi:10.1136/bmjopen-2023-075311.
15. Huang CQ, Dong BR, Wu HM, et al. Association of cognitive impairment with serum lipid/lipoprotein among Chinese nonagenarians and centenarians. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(2):111–116. doi:10.1159/000194660.
16. Pancani S, Sofi F, Cecchi F, Macchi C. HDL Cholesterol Is Independently Associated with Cognitive Function in Males But

- Not in Females within a Cohort of Nonagenarians: The MUGELLO Study. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(6):552–557. doi:10.1007/s12603-019-1203-0.
17. Van Exel E, de Craen AJ, Gussekloo J, et al. Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old. *Ann Neurol.* 2002;51(6):716–721. doi:10.1002/ana.10220.
18. Atzmon G, Gabriely I, Greiner W, Davidson D, Schechter C, Barzilai N. Plasma HDL levels highly correlate with cognitive function in exceptional longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57(11):M712–M715. doi:10.1093/gerona/57.11.m712.
19. Crichton GE, Elias MF, Davey A, Sullivan KJ, Robbins MA. Higher HDL cholesterol is associated with better cognitive function: the Maine-Syracuse study. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014;20(10):961–970. doi:10.1017/S1355617714000885.
20. Benito-León J, Vega-Quiroga S, Villarejo-Galende A, Bermejo-Pareja F. Hypercholesterolemia in elders is associated with slower cognitive decline: a prospective, population-based study (NEDICES). *J Neurol Sci.* 2015;350(1–2):69–74. doi:10.1016/j.jns.2015.02.016.
21. Nakamura Y, Kabayama M, Godai K, et al. Longitudinal association of hypertension and dyslipidemia with cognitive function in community-dwelling older adults: the SONIC study. *Hypertens Res.* 2023;46(8):1829–1839. doi:10.1038/s41440-023-01271-5.
22. Wang S, Yang S, Jia W, et al. Relationships of Lipids Profile with Health-Related Quality of Life in Chinese Centenarians. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(4):404–411. doi:10.1007/s12603-020-1340-5.
23. Ерусланова К.А., Мачехина Л.В., Дудинская Е.Н. и др. Состояние липидного и углеводного обмена у столетних пациентов: фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и синдрома старческой астении. // Российский журнал геронтологической медицины. — 2020. — №4 — С.294–304. [Eruslanova K.A., Matchekhina L.V., Dudinskaya E.N., Kotovskaya Yu.V., Gudkov D.A., Govorun V.M., Tkacheva O.N. Lipid and glucose metabolism in centenarians: risk factors of cardiovascular diseases and frailty. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;(4):294–304. (In Russ.)] <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2020-294-304>
24. Almahmoud QF, Alhaidar SM, Alkhenizan AH, Basudan LK, Shafiq M. Association Between Lipid Profile Measurements and Mortality Outcomes Among Older Adults in a Primary Care Setting: A Retrospective Cohort Study. *Cureus.* 2023;15(2):e35087. Published 2023 Feb 16. doi:10.7759/cureus.35087.
25. Turusheva A, Vaes B, Degryse JM, Frolova E. Low cholesterol levels are associated with a high mortality risk in older adults without statins therapy: An externally validated cohort study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020;90:104180. doi:10.1016/j.archger.2020.104180.
26. García-Esquinas E, Graciani A, Guallar-Castillón P, López-García E, Rodríguez-Mañas L, Rodríguez-Artalejo F. Diabetes and risk of frailty and its potential mechanisms: a prospective cohort study of older adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(9):748–754. doi:10.1016/j.jamda.2015.04.008.
27. Zaslavsky O, Walker RL, Crane PK, Gray SL, Larson EB. Glucose Levels and Risk of Frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(9):1223–1229. doi:10.1093/gerona/glw024.
28. Kalyani RR, Tian J, Xue QL, et al. Hyperglycemia and incidence of frailty and lower extremity mobility limitations in older women. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(9):1701–1707. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04099.x.
29. Шарова А.А., Мурсалов А.У. Возраст-ориентированная тактика профилактики синдрома старческой астении у пациентов с гипогликемическими состояниями при сахарном диабете второго типа // Современные проблемы науки и образования. — 2017. — № 5. [Sharova A.A., Mursalov A.U. Age-oriented tactics of prevention of the frailty syndrome in the patients with hypoglycemic state in diabetes of the second type. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2017;(5) (In Russ.)].
30. Shi J, Tao Y, Wang L, et al. Combined effect of diabetes and frailty on mortality among Chinese older adults: A follow-up study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1105957. Published 2023 Jan 16. doi:10.3389/fendo.2022.1105957.
31. Wang T, Feng X, Zhou J, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risks of sarcopenia and pre-sarcopenia in Chinese elderly. *Sci Rep.* 2016;6:38937. Published 2016 Dec 13. doi:10.1038/srep38937.
32. Lin CC, Ou HY, Hsu HY, et al. Beyond Sarcopenia: older adults with type II diabetes mellitus tend to experience an elevated risk of poor dynamic balance—a case-control study. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):138. Published 2022 Feb 18. doi:10.1186/s12877-022-02826-w.
33. Kim KS, Park KS, Kim MJ, Kim SK, Cho YW, Park SW. Type 2 diabetes is associated with low muscle mass in older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14 Suppl 1:115–121. doi:10.1111/ggi.12189.
34. Han P, Yu H, Ma Y, et al. The increased risk of sarcopenia in patients with cardiovascular risk factors in Suburb-Dwelling older Chinese using the AWGS definition. *Sci Rep.* 2017;7(1):9592. Published 2017 Aug 29. doi:10.1038/s41598-017-08488-8.
35. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, et al. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1507–1512. doi:10.2337/dc06-2537.
36. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, et al. Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes.* 2006;55(6):1813–1818. doi:10.2337/db05-1183.
37. Sugimoto K, Ikegami H, Takata Y, et al. Glycemic Control and Insulin Improve Muscle Mass and Gait Speed in Type 2 Diabetes: The MUSCLES-DM Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22(4):834–838.e1. doi:10.1016/j.jamda.2020.11.003.
38. Fung FY, Koh YLE, Malhotra R, et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia among multi-ethnic ambulatory older Asians with type 2 diabetes mellitus in a primary care setting. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):122. Published 2019 Apr 29. doi:10.1186/s12877-019-1137-8.
39. Schnaider Beeri M, Goldbourt U, Silverman JM, et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology.* 2004;63(10):1902–1907. doi:10.1212/01.wnl.0000144278.79488.dd.
40. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol.* 2004;61(5):661–666. doi:10.1001/archneur.61.5.661.
41. Gao Y, Xiao Y, Miao R, et al. The prevalence of mild cognitive impairment with type 2 diabetes mellitus among elderly people in China: A cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;62:138–142. doi:10.1016/j.archger.2015.09.003.
42. Yan-Ling Z, Chang-Quan H, Li Y, Bi-Rong D. Association of fasting serum insulin and fasting serum glucose levels with cognitive impairment in Chinese nonagenarians/centenarians. *Age (Dordr).* 2014;36(1):427–434. doi:10.1007/s11310-013-9547-6.
43. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care.* 2009;32(2):221–226. doi:10.2337/dc08-1153.
44. Liu S, Lu Y, Cai X, et al. Glycemic Control is Related to Cognitive Dysfunction in Elderly People with Type 2 Diabetes Mellitus in a Rural Chinese Population. *Curr Alzheimer Res.* 2019;16(10):950–962. doi:10.2174/1567205016666191023110712.
45. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, et al. Glucose levels and risk of dementia [published correction appears in N Engl J Med. 2013 Oct 10;369(15):1476]. *N Engl J Med.* 2013;369(6):540–548. doi:10.1056/NEJMoa1215740.
46. Barnett KN, McMurdo ME, Ogston SA, Morris AD, Evans JM. Mortality in people diagnosed with type 2 diabetes at an older age: a systematic review. *Age Ageing.* 2006;35(5):463–468. doi:10.1093/ageing/afl019.
47. Hansen LJ, Olivarius Nde F, Siersma V. 16-year excess all-cause mortality of newly diagnosed type 2 diabetic patients: a cohort study. *BMC Public Health.* 2009;9:400. Published 2009 Oct 31. doi:10.1186/1471-2458-9-400.
48. Van Vliet P, Westendorp RG, van Heemst D, de Craen AJ, Oleksik AM. Cognitive decline precedes late-life longitudinal changes in vascular risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(9):1028–1032. doi:10.1136/jnnp.2009.182519.
49. Davey A, Lele U, Elias MF, et al. Diabetes mellitus in centenarians. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(3):468–473. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03836.x.

50. Денисова Т.П., Малинова Л.И., Череватова О.М. Возрастзависимая динамика скрининговых метаболических параметров у долгожителей и ее биофизическая оценка. // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2015. — Т. 11. — №1 — С.28-31.

[Denisova TP, Malinova LI, Cherevatova OM. Age-dependent dynamics of screening metabolic parameters in long-livers and its biophysical estimation. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2015;11(1):28-31. (In Russ).].

**\*Автор, ответственный за переписку:** Коняева Екатерина Сергеевна.  
E-mail: konyaeva\_es@rgnkc.ru

# РОЛЬ КОМПОНЕНТОВ СУРФЕАКТОМА ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ В РАСПОЗНАВАНИИ ИХ КЛЕТКОЙ-МИШЕНЬЮ

Баландин Д.Е., Чуров А.В., Арбатский М.С.

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

Наиболее значимым компонентом секретома мезенхимных стромальных клеток (МСК) считаются внеклеточные везикулы (ВВ). В своем составе везикулы несут набор белков, биоактивных липидов, нуклеиновых кислот, защищая их липидным бислоем, а при поглощении клетками-мишениями могут демонстрировать стойкие регенеративные эффекты. Однако многие исследователи показывают, что и другие компоненты кондиционированной среды, кроме ВВ, также участвуют в функции МСК. Таким образом, для выяснения механизмов регенеративных эффектов МСК важно оценить вклад ВВ в эти процессы.

ВВ участвуют в межклеточной коммуникации, передавая от одной клетки к другой белки, биоактивные липиды и нуклеиновые кислоты. ВВ, производимые стволовыми клетками, могут доставлять клеткам-мишениям важную информацию для регенерации тканей после повреждения [1].

В подавляющем большинстве статей, изученных при написании этого обзора, раскрыты схожие вопросы, такие как биогенез везикул, их содержимое, классификация по размеру, участие в межклеточном взаимодействии. Также достаточно подробно рассмотрены вопросы слияния лиганд-рецепторного взаимодействия везикул с клеткой-реципиентом. Лишь в нескольких статьях упоминается о специфичности взаимодействия везикул с клетками. Однако при рассмотрении приведенных примеров можно заметить, что в конечном итоге подробное описание механизма распознавания везикулы клеткой сводится к описанию взаимодействия лиганд-рецепторных пар.

Поднимая вопрос специфичности взаимодействия везикул с клетками, мы решили подробно изучить лиганд-рецепторные пары, упоминаемые в большинстве статей. Возможно, специфичность взаимодействия везикулы с клетками/тканями определяется не их биогенезом, составом мембран и внутренним составом, а всего лишь особым электростатическим полем ткани, привлекающим везикулы с соответствующими характеристиками заряда [2, 3, 4].

Исходя из этого, можно предположить, что специфичности как таковой не существует, а существует объемное распределение разнозаряженных везикул в электростатическом поле тканей [5].

Чтобы ответить на вопрос о возможности распределения везикул, предлагается создать модель, предсказывающую биораспределение ВВ в зависимости от ее суммарного заряда поверхности. Для этого необходимо подготовить обучающую и тестовую (валидационную) выборки.

Для анализа будут использоваться табличные данные, где объектом для каждой записи будет молекулярный компонент мембранных внеклеточных

везикулы, а атрибутом — место ее распределения, подтвержденное открытыми данными (количество атрибутов может меняться) (табл. 1). Сбор данных осложняется отсутствием готовых массивов. Таблица формируется вручную из объема заранее подготовленной выборки литературы по данной тематике. Ориентировочный размер таблицы 2 (или больше) \* 1000.

Для непосредственного обучения модели обучающая (тренировочная) выборка, по которой производится оптимизация параметров алгоритма, будет включать все случаи предсказания распределения на знаниях об электрофоретической подвижности частиц в заряженном поле и электростатических эффектах. Для создания данной выборки будет использовано 70% полученных данных (90% — при недостаточном объеме данных). Для проверки точности модели и контроля переобучения модели тестовая выборка будет состоять из экспериментально подтвержденных примеров распределения везикул. Для создания данной выборки будет использовано 30% полученных данных (10% — при недостаточном объеме данных). Следующим этапом является определение наиболее подходящего алгоритма машинного обучения. После изучения публикаций, посвященных подобным задачам, было решено использовать алгоритм машинного обучения Random Forest (RF) как наиболее подходящего для решения данного типа задач. Планируется использовать архитектуру случайного леса, где каждое дерево в качестве критерия качества ветвления дерева имеет индекс Gini, глубину каждого дерева будем считать гиперпараметром, оптимум которого подберем с помощью ранней остановки, ограничением глубины дерева, заданием минимально допустимого числа или отсечением ветвей.

Исследовать данные перед обучением, проверять наличие связи между целевым показателем и признаками объектов, оценивать природу и качество данных, а также интерпретировать результат работы случайного леса будем с помощью метода Exploratory Data Analysis (EDA) и для этого в Python будем использовать библиотеку SHAP (SHapley Additive exPlanations). Это позволит нам выявить наиболее значимые признаки в наборе данных.

После получения модели будут проверены имеющиеся данные о составе внеклеточных везикул МСК, культивируемых в лаборатории. Результат предсказания будет затем подтверждаться экспериментально.

**Таблица 1.**  
**Лиганд-рецепторные пары**

Donor cell	Ligand	Receptor	Recipient cell	Effect
B-cell [6]	tetraspan proteins (CD37, CD53, CD63, CD81, CD82)	tetraspan proteins (CD37, CD53, CD63, CD81, CD82)	Follicular dendritic cells	Fine tuning of the immune response
intestinal epithelial cell line T84 [7]	HLA-DR4-specific peptide H-HSA 64-76	HLA-DR4	T-cell	Induce T-cell activation
Dendritic cells [8]	ICAM-1	LFA-1	T-cells	Regulation of immune responses

Donor cell	Ligand	Receptor	Recipient cell	Effect
Cortical neurons [9]	CD63	MAP2	Neurons and glial cells	Interneuronal communication
4175-LuT cells [10]	ITG $\alpha$ 6 $\beta$ 4 and ITG $\alpha$ 6 $\beta$ 1		Lung-resident fibroblasts and epithelial cells	Src phosphorylation and proinflammatory S100 gene expression
Pancreatic BxPC-3-LiT exosomes	ITG $\alpha$ v $\beta$ 5		F4/80+ macrophages in fibronectin-rich liver microenvironments	Src phosphorylation and proinflammatory S100 gene expression
Myeloma cell-derived exosomes [11]	Fibronectin	heparan sulfate	Tumor cells or with marrow stromal cells	p38 and pERK signaling and expression of downstream target genes DKK1 and MMP-9, two molecules that promote myeloma progression
BSp73ASML [12]		CD11b, CD11c, CD44, CD49d, CD54 and CD62L	Leukocyte	Suppress or promote a cancer-directed immune response
AS-Tspan8-Exosomes [13]	$\beta$ 4	$\beta$ 4	Lymph node stroma cells	

**Ключевые слова:** внеклеточные везикулы; сурфеактом; секретом; МСК.

**Для цитирования:** Баландин Д.Е., Чуров А.В., Арбатский М.С. Роль компонентов сурфеактома внеклеточных везикул в распознавании их клеткой-мишенью. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 193–197.

## ROLE OF SURFACTOME COMPONENTS OF EXTRACELLULAR VESICLES IN THEIR RECOGNITION BY THE TARGET CELL

**Balandin D.E., Churov A.V., Arbatskiy M.S.**

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Extracellular vesicles (EVs) are considered to be the most significant component of the mesenchymal stromal cell (MSC) secretome. Vesicles carry a set of proteins, bioactive lipids, and nucleic acids in their composition, protecting them with a lipid bilayer, and when taken up by target cells, they can demonstrate persistent regenerative effects. However, many researchers have shown that other components of the conditioned environment, besides BB, are also involved in the function of MSCs. Thus, to elucidate the mechanisms of regenerative effects of MSCs, it is important to evaluate the contribution of BBs to these processes.

BBs participate in intercellular communication, transferring proteins, bioactive lipids and nucleic acids from one cell to another. BBs produced by stem cells can deliver important information to target cells for tissue regeneration after damage [1].

The vast majority of articles studied in the course of this review reveal similar issues, such as vesicle biogenesis, their contents, size classification, and par-

ticipation in intercellular interaction. Also, the fusion ligand-receptor interaction of vesicles with the recipient cell has been discussed in sufficient detail. Only a few articles mention the specificity of vesicle-cell interaction. However, when considering the given examples, one can notice that, in the end, the detailed description of the mechanism of vesicle recognition by a cell is reduced to the description of the ligand-receptor pair interaction.

Raising the question of the specificity of vesicle-cell interaction, we decided to study in detail the ligand-receptor pairs mentioned in most articles. Perhaps, the specificity of vesicle-cell/tissue interaction is not determined by their biogenesis, membrane composition, and internal composition, but merely by the specific electrostatic field of the tissue that attracts vesicles with appropriate charge characteristics [2, 3, 4].

On this basis, it can be assumed that specificity, as such, does not exist, but there is a volume distribution of differently charged vesicles in the electrostatic field of tissues [5].

To answer the question about the possibility of vesicle distribution, it is proposed to create a model predicting the biodistribution of BBs depending on their total surface charge. For this purpose it is necessary to prepare training and test (validation) samples.

Tabular data will be used for analysis, where the object for each record will be a molecular component of the extracellular vesicle membrane, and the attribute will be the location of its distribution confirmed by open data (the number of attributes may vary) (Table 1). Data collection is complicated by the lack of ready-made arrays. The table is formed manually from the volume of a pre-prepared sample of literature on the given subject. The approximate size of the table is 2 (or more) \* 1000.

For direct training of the model, the training (training) sample, on which the algorithm parameters are optimised, will include all cases of distribution prediction based on the knowledge of electrophoretic mobility of particles in a charged field and electrostatic effects. Seventy per cent of the data obtained will be used to create this sample (90% if insufficient data is available). To verify the accuracy of the model and to control model overfitting, the test sample will consist of experimentally validated examples of vesicle distributions. To create this sample, 30% of the obtained data will be used (10% if insufficient data).

The next step is to determine the most appropriate machine learning algorithm. After studying publications devoted to similar tasks, it was decided to use Random Forest (RF) machine learning algorithm as the most suitable for solving this type of problems. We plan to use Random Forest architecture, where each tree has Gini index as a quality criterion of tree branching, the depth of each tree will be considered as a hyperparameter, the optimum of which will be selected by early stopping, limiting the depth of the tree, setting the minimum acceptable number or cutting off branches.

Once the model is obtained, the available data on the composition of extracellular vesicles of MSCs cultured in the laboratory will be verified. The prediction result will then be validated experimentally.

*Table 1.*  
**Ligand-receptor pairs**

Donor cell	Ligand	Receptor	Recipient cell	Effect
B-cell [6]	tetraspan proteins (CD37, CD53, CD63, CD81, CD82)	tetraspan proteins (CD37, CD53, CD63, CD81, CD82)	Follicular dendritic cells	Fine tuning of the immune response
intestinal epithelial cell line T84 [7]	HLA-DR4-specific peptide H-HSA 64-76	HLA-DR4	T-cell	Induce T-cell activation
Dendritic cells [8]	ICAM-1	LFA-1	T-cells	Regulation of immune responses
Cortical neurons [9]	CD63	MAP2	Neurons and glial cells	Interneuronal communication
4175-LuT cells [10]	ITG $\alpha$ 6 $\beta$ 4 and ITG $\alpha$ 6 $\beta$ 1		Lung-resident fibroblasts and epithelial cells	Src phosphorylation and proinflammatory S100 gene expression
Pancreatic BxPC-3-LiT exosomes	ITG $\alpha$ v $\beta$ 5		F4/80+ macrophages in fibronectin-rich liver microenvironments	Src phosphorylation and proinflammatory S100 gene expression
Myeloma cell-derived exosomes [11]	Fibronectin	heparan sulfate	Tumor cells or with marrow stromal cells	p38 and pERK signaling and expression of downstream target genes DKK1 and MMP-9, two molecules that promote myeloma progression
BSp73ASML [12]		CD11b, CD11c, CD44, CD49d, CD54 and CD62L	Leukocyte	Suppress or promote a cancer-directed immune response
AS-Tspan8-Exosomes [13]	$\beta$ 4	$\beta$ 4	Lymph node stroma cells	

**Keywords:** extracellular vesicles; surfactome; secretome; MSCs.

**For citation:** Balandin D.E., Churov A.V., Arbatskiy M.S. Role of Surfactome Components of Extracellular Vesicles in Their Recognition by the Target Cell. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 193-197.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lopatina, T., Bruno, S., Tetta, C., Kalinina, N., Porta, M., & Camussi, G. (2014). Platelet-derived growth factor regulates the secretion of extracellular vesicles by adipose mesenchymal stem cells and enhances their angiogenic potential. *Cell Communication and Signaling*, 12(1), 1-12.
2. McKee T. J. et al. Extracellular matrix composition of connective tissues: a systematic review and meta-analysis //*Scientific reports*. — 2019. — T. 9. — №. 1. — C. 1-15.
3. Stylianopoulos T. et al. Diffusion of particles in the extracellular matrix: the effect of repulsive electrostatic interactions //*Biophysical journal*. — 2010. — T. 99. — №. 5. — C. 1342-1349.
4. Halper J., Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins //*Progress in heritable soft connective tissue diseases*. — 2014. — C. 31-47.
5. Lieleg O., Baumgärtel R. M., Bausch A. R. Selective filtering of particles by the extracellular matrix: an electrostatic bandpass // *Biophysical journal*. — 2009. — T. 97. — №. 6. — C. 1569-1577.
6. Denzer, Kristin, et al. «Follicular dendritic cells carry MHC class II-expressing microvesicles at their surface.» *The Journal of Immunology* 165.3 (2000): 1259-1265.
7. Mallegol, Julia, et al. «T84-intestinal epithelial exosomes bear MHC class II/peptide complexes potentiating antigen presentation by dendritic cells.» *Gastroenterology* 132.5 (2007): 1866-1876. (177)
8. Nolte-‘t Hoen, Esther NM, et al. «Activated T cells recruit exosomes secreted by dendritic cells via LFA-1.» *Blood*, The Journal of the American Society of Hematology 113.9 (2009): 1977-1981. (204)
9. Chivet, Mathilde, et al. «Exosomes secreted by cortical neurons upon glutamatergic synapse activation specifically interact with neurons.» *Journal of extracellular vesicles* 3.1 (2014): 24722. (93)
10. Hoshino, Ayuko, et al. «Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis.» *Nature* 527.7578 (2015): 329-335. (1730)
11. Purushothaman, Anurag, et al. «Fibronectin on the surface of myeloma cell-derived exosomes mediates exosome-cell interactions.» *Journal of Biological Chemistry* 291.4 (2016): 1652-1663. (101)
12. Zech, Daniela, et al. «Tumor-exosomes and leukocyte activation: an ambivalent crosstalk.» *Cell Communication and Signaling* 10.1 (2012): 37. (117)
13. Rana, Sanyukta, et al. «Toward tailored exosomes: the exosomal tetraspanin web contributes to target cell selection.» *The international journal of biochemistry & cell biology* 44.9 (2012): 1574-1584. (310)

# ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ГАБАПЕНТИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕВРОПАТИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ У ПАЦИЕНТОВ ГЕРИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Болотов А.В.<sup>1\*</sup>, Извозчиков С.Б.<sup>2</sup>, Шастина В.Р.<sup>1,3</sup> Горбатенкова С.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ», Москва, Россия

<sup>2</sup> Клинический центр Диланяна, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),  
Москва, Россия

**Актуальность.** В настоящее время в лечении невропатических болей общепризнанным является назначение антиконвульсантов. Одним из наиболее эффективных препаратов этой группы является габапентин, имеющий сходство с нейротрансмиттером гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Помимо усиления синтеза ГАМК, габапентин воздействует на NMDA-рецепторы, блокирует  $\alpha$ 2- $\delta$ -субъединицу кальциевых каналов, тормозит синтез и транспорт глутамата, снижает высвобождениеmonoаминов, субстанции Р.

**Цель.** Изучить влияние препарата габапентин в комплексном лечении хронического невропатического болевого синдрома в нижней части спины у гериатрических пациентов.

**Материалы и методы.** Нами проведено исследование применения препарата габапентин в комплексном лечении 28 гериатрических пациентов в возрасте от 65 до 98 лет, имеющих показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) почек по формуле Кокрофта-Голта не менее 30 мл/мин, с хроническими невропатическими болевыми синдромами в нижней части спины, составивших основную группу (ОГ). Контрольную группу (КГ) составили 20 пациентов в возрасте от 65 до 97 лет с аналогичной клинической картиной. Критерием включения было наличие у пациентов расстройств сна, связываемых пациентами с наличием болевого синдрома в нижней части спины, по «Анкете балльной оценки субъективных характеристик сна» — АБОСХС.

**Результаты.** Среднегрупповой показатель боли в ОГ и КГ составил  $8,7 \pm 1,3$  и  $8,1 \pm 1,6$  балла по ВАШ соответственно. Среднегрупповой показатель расстройств сна составил в ОГ и КГ  $13,6 \pm 2,1$  и  $12,4 \pm 3,3$  балла по АБОСХС соответственно.

Все пациенты обеих групп получали стандартное лечение, включающее местное, внутривенное капельное, внутримышечное, пероральное введение анальгетиков, анестетиков, миорелаксантов, НПВС, физиотерапевтические процедуры. Помимо этого, пациенты ОГ получали препарат габапентин, назначаемый с учетом имеющихся у пациентов признаков снижения СКФ почек с первого дня лечения в суточной дозе от 300 до 900 мг. Средняя доза препарата в 80% случаев составила 600 мг в сутки, назначаемых по 300 мг в два приема. Двое пациентов основной группы были исключены из исследования из-за побочного эффекта в виде отека стоп на дозе 600 мг в сутки.

Интенсивность болевого синдрома достоверно снизилась после лечения в обеих группах, составив в среднем  $2,7 \pm 0,8$  в ОГ и  $4,2 \pm 1,1$  в КГ, т.е. уменьшилась на 78,07% и 50% соответственно ( $p < 0,01$ ). Расстройства сна стали в среднем  $23,4 \pm 4,8$  ОГ, и  $16,9 \pm 4,3$  в КГ, т.е. уменьшились на 41,9% и 26,6% ( $p < 0,01$ ). Длительность стационарного лечения составила в ОГ  $16,8 \pm 2,4$  дня и в КГ  $19,1 \pm 3,7$  дня. Прием препарата продолжался в амбулаторных условиях в подобранных дозировках.

**Выводы.** Наиболее эффективной дозой препарата габапентин у гериатрических пациентов в возрасте от 65 до 98 лет с хроническим невропатическим болевым синдромом в нижней части спины, сопровождающимся расстройством сна, является 600 мг в сутки, назначаемых по 300 мг в два приема. К особенностям применения препарата габапентин у гериатрических пациентов следует отнести необходимость выбора применяемой дозы препарата в соответствии с регулярно проводимым контролем СКФ почек, возможность использования более низких доз препарата, при этом необходимо добиваться стойкого положительного результата лечения, что позволяет повысить общую эффективность лечения, способствует более быстрому купированию невропатических болевых синдромов в нижней части спины, улучшению сна, снижает сроки стационарного лечения, так как формируется приверженность к лечению на дальнейшем этапе амбулаторной помощи.

**Ключевые слова:** невропатический болевой синдром; боль в нижней части спины; габапентин; расстройство сна; скорость клубочковой фильтрации почек.

**Для цитирования:** Болотов А.В., Извозчиков С.Б., Шастина В.Р. Горбатенкова С.В. Особенности применения препарата габапентин в комплексном лечении невропатических болевых синдромов в нижней части спины у пациентов гериатрического профиля. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 198–200.

## GABAPENTIN IN COMPLEX TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN IN THE LOWER BACK IN GERIATRIC PATIENTS

Bolotov A.V.<sup>1\*</sup>, Izvozchikov S.B.<sup>2</sup>, Shastina V.R.<sup>1,3</sup>, Gorbatenkova S.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> War Veterans Hospital No. 2, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Dilanyan Clinical Center, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Relevance.** Currently, the use of anticonvulsants is widely accepted in the treatment of neuropathic pain. Gabapentin, a drug within this group, is renowned for its effectiveness as it shares similarities with the neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA). In addition to enhancing GABA synthesis, gabapentin affects NMDA receptors, blocks the  $\alpha 2$ - $\delta$  subunit of calcium channels, inhibits glutamate synthesis and transport, reduces the release of monoamines, and substance P.

**Aim.** To study the effect of gabapentin in the complex treatment of chronic neuropathic low back pain syndrome in geriatric patients.

**Materials and Methods.** We conducted a study on the use of gabapentin in the comprehensive treatment of 28 geriatric patients aged 65 to 98 years, who had glomerular filtration rate (GFR) values of at least 30 mL/min according to the Cockcroft-Gault formula, and chronic neuropathic pain syndromes in the lower back, constituting the main group (MG). The control group (CG) consisted of 20 patients aged 65 to 97 years with a similar clinical presentation. The inclusion criterion was the presence of sleep disorders in patients associated with the presence of lower back pain, as assessed by the «Subjective Sleep Characteristics Assessment Questionnaire» — SSCAQ.

**Results.** The average pain score in the MG and CG was  $8.7 \pm 1.3$  and  $8.1 \pm 1.6$  on the Visual Analogue Scale (VAS), respectively. The average sleep disturbance score in the MG and CG was  $13.6 \pm 2.1$  and  $12.4 \pm 3.3$  on the SSCAQ, respectively. All patients in both groups received standard treatment, including local, intravenous, intramuscular, and oral administration of analgesics, anesthetics, muscle relaxants, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and physiotherapy procedures. In addition, patients in the MG received gabapentin, starting from the first day of treatment, with a daily dose of 300–900 mg, taking into account the signs of decreased GFR. The average dose of the medication in 80% of cases was 600 mg per day, administered as 300 mg twice daily. Two patients in the main group were excluded from the study due to the side effect of foot edema at a dose of 600 mg per day.

The intensity of the pain syndrome significantly decreased after treatment in both groups, averaging  $2.7 \pm 0.8$  in the MG and  $4.2 \pm 1.1$  in the CG, i.e. decreased by 78.07% and 50%, respectively ( $p < 0.01$ ). Sleep disorders were on average  $23.4 \pm 4.8$  in the MG, and  $16.9 \pm 4.3$  in the CG, i.e. decreased by 41.9% and 26.6% ( $p < 0.01$ ). The duration of inpatient treatment was  $16.8 \pm 2.4$  days in the group and  $19.1 \pm 3.7$  days in the control group. The drug was continued on an outpatient basis in selected dosages.

**Conclusion.** The research has shown that a daily intake of 600 mg of gabapentin, divided into two 300 mg doses, is the recommended dose for treating chronic neuropathic pain syndrome and sleep disorders in elderly patients aged 65 to 98. Factors to consider when administering gabapentin to older patients include adjusting the drug dose according to routinely monitored renal GFR, using the drug in a lower dose resulting in improved treatment outcomes thus increasing overall effectiveness from treatment, providing faster relief from neuropathic pain in the lower back, prolonged sleep, limiting the duration of inpatient treatment, maintaining adherence to various outpatient care over a long period.

**Keywords:** neuropathic pain syndrome; pain in the lower back; gabapentin; sleep disorder; kidney glomerular filtration rate.

**For citation:** Bolotov A.V., Izvozchikov S.B., Shastina V.R., Gorbatenkova S.V. Gabapentin in complex treatment of neuropathic pain in the lower back in geriatric patients. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 198–200.

**\*Автор, ответственный за переписку:** Болотов Андрей Васильевич, likvoru@mail.ru

# РЕЗУЛЬТАТЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЦИСТИТА У ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Борискин А.А.<sup>1\*</sup>, Шастина В.Р.<sup>1,2</sup>, Горин С.Г.<sup>1</sup>, Корнев А.И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ», Москва, Россия

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

<sup>3</sup> ФГБУ «НПЦ ЛМ им. О.К. Скobelкина» ФМБА России, Москва, Россия

**Актуальность.** Лечение хронического интерстициального цистита является одной из актуальных проблем современной урологии. Необходима разработка новых методов терапии этого заболевания для оптимизации результатов и улучшения качества жизни пациентов.

**Цель.** Изучение результатов фотодинамической терапии хронического интерстициального цистита у геронтологических пациентов.

**Материалы и методы.** Изучены ближайшие и отдаленные результаты лечения 45 больных хроническим интерстициальным циститом старше 65 лет. Основную группу составили 25 пациентов, у которых применили внутривенную фотодинамическую терапию в сочетании с традиционным антибактериальным и противовоспалительным лечением, контрольную — 20 больных с использованием только традиционных методов терапии. Критериями включения больных в исследование явились: наличие манифестации симптоматики хронического интерстициального цистита не менее 3 раз за год, морфологическое подтверждение интерстициального цистита. Применили следующие методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные. Для объективной оценки клинических симптомов заболевания исходно, в ближайшие и отдаленные сроки после начала лечения использовали индекс симптомов/проблем интерстициального цистита. Перед проведением исследования и лечением с больными проводили беседу о характере диагностических и лечебных мероприятий, их эффективности, возможных побочных эффектах и осложнениях, после чего пациенты подписывали информированное согласие. Для фотодинамической терапии за 2 часа до процедуры внутривенно вводили фотосенсибилизатор фоторитазин в дозе 0,8 мг/кг. Выполняли цистоскопию. С помощью кварцполимерного световода проводили лазерное облучение слизистой оболочки мочевого пузыря длиной волны 661 нм, в непрерывном режиме, мощностью 2 Вт, плотностью энергии 25 Дж/см<sup>2</sup>, экспозицией 30 минут. Оценивали динамику клинических и лабораторных (лейкоцитурия, бактериурия) показателей.

**Результаты.** Клинически в основной группе отмечено улучшение на трети-четвертье, в контрольной — на пятье-седьмые сутки после начала лечения. Лейкоцитурия в основной группе значительно уменьшилась на трети, исчезла — на седьмые сутки, в контрольной группе — осталась на верхней границе нормы. На трети сутки лечения в основной группе бактериурия уменьшилась до 104 КОЕ/мл, в контрольной — до 106 КОЕ/мл.

На седьмые сутки в основной группе бактериурия не определялась, в контрольной — осталась у верхней границы нормы. Длительность пребывания в стационаре пациентов основной группы составила  $7,5 \pm 0,2$  койко-дня, контрольной —  $10,8 \pm 0,3$ . Отдаленные результаты лечения в сроки от 15 до 22 месяцев в основной группе показали отсутствие клинических и лабораторных проявлений заболевания. В контрольной группе отмечали манифестиацию хронического интерстициального цистита у 45% пациентов и клинически значимую лейкоцитурию и бактериурию.

**Выводы.** Результаты исследования показали более высокую эффективность фотодинамической терапии в сочетании с антибактериальным и противовоспалительным лечением больных хроническим интерстициальным циститом по сравнению с традиционными методами.

**Ключевые слова:** геронтологический пациент; хронический интерстициальный цистит; фотодинамическая терапия.

**Для цитирования:** Борискин А.А., Шастина В.Р., Горин С.Г., Корнев А.И. Результаты фотодинамической терапии хронического интерстициального цистита у геронтологических пациентов. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 201–203.

## PHOTODYNAMIC THERAPY OF CHRONIC INTERSTITIAL CYSTITIS IN GERIATRIC PATIENTS

Boriskin A.A.<sup>1\*</sup>, Shastina V.R.<sup>1,2</sup>, Gorin S.G.<sup>1</sup>, Kornev A.I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> War Veterans Hospital № 2, Moscow City Health Department, Moscow, Russia

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

<sup>3</sup> Skobelkin Scientific and Practical Center for Laser Medicine, Moscow, Russia

**Relevance.** Treatment of chronic interstitial cystitis is one of the acute problems of modern urology. The development of new treatment options for this disease is necessary to optimize results and improve the quality of life of patients.

**Aim.** To analyze the results of photodynamic therapy for chronic interstitial cystitis in geriatric patients.

**Materials and methods.** The study was conducted on 45 patients over the age of 65 with chronic interstitial cystitis to examine the short and long-term effects of treatment. The main group consisted of 25 patients who received intravesical photodynamic therapy in combination with traditional antibacterial and anti-inflammatory treatment. In turn, the control group enrolled 20 patients who were treated with traditional therapy only. Patients must have met the following inclusion criteria to be eligible for participation in this study: the presence of chronic interstitial cystitis manifestations at least 3 times a year, morphological confirmation of interstitial cystitis. The study used clinical, laboratory, and instrumental research methods. To objectively assess the clinical symptoms of the disease initially, in the immediate and long-term periods after the start of treatment, the index of symptoms/problems of interstitial cystitis was used. Prior to the study and treatment, patients engaged in a discussion regarding the purpose and outcomes

of diagnostic and therapeutic procedures, as well as their potential benefits and risks. Following this, the patients provided their informed consent by signing the necessary documents. For photodynamic therapy, the photosensitizer Photoditazine was administered intravenously 2 hours before the procedure at a dose of 0.8 mg/kg. Cystoscopy was performed. Using a quartz-polymer light guide, laser irradiation of the mucous membrane of the bladder was carried out with a wavelength of 661 nm, in a continuous mode, with a power of 2 W, an energy density of 25 J/cm<sup>2</sup>, and an exposure time of 30 minutes. The dynamics of clinical and laboratory (leukocyturia, bacteriuria) parameters were assessed.

**Results.** In terms of clinical progress, the main group saw improvement after three to four days, while the control group showed improvement after five to seven days of treatment. Leukocyturia in the main group decreased significantly on the third day, disappeared on the seventh day, meanwhile in the control group it remained at the upper limit of normal. On the third day of treatment in the main group, bacteriuria decreased to 104 CFU/ml, in the control group — to 106 CFU/ml. On the seventh day, bacteriuria was not detected in the main group, while in the control group it remained at the upper limit of normal. The duration of hospital stay for patients in the main group was  $7.5 \pm 0.2$  days, for the control group —  $10.8 \pm 0.3$ . Long-term results of treatment over a period of 15 to 22 months in the main group showed the absence of clinical and laboratory manifestations of the disease. In the control group, the manifestation of chronic interstitial cystitis was noted in 45% of patients and clinically significant leukocyturia and bacteriuria.

**Conclusions.** The results of the study demonstrated a higher effectiveness of photodynamic therapy in combination with antibacterial and anti-inflammatory treatment of patients with chronic interstitial cystitis compared to traditional methods.

**Keywords:** geriatric patient; chronic interstitial cystitis; photodynamic therapy.

**For citation:** Boriskin A.A., Shastina V.R., Gorin S.G., Kornev A.I. Photodynamic therapy of chronic interstitial cystitis in geriatric patients. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 201–203.

**\*Автор, ответственный за переписку:** Борискин Алексей Александрович.  
E-mail: boriskin73@yandex.ru

# СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Гусейнов А.И.<sup>1</sup>, Раджабов А.А.<sup>1,2\*</sup>, Горин С.Г.<sup>1</sup>, Исмаилов Г.И.<sup>2</sup>, Барков Д.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Научно-практический центр лазерной медицины им. О.К. Скobelкина ФМБА», Москва, Россия

**Введение.** Нарушение всех видов обмена приводит к развитию гнойно-некротических поражений стоп более чем у 25% пациентов с сахарным диабетом. Часто эти пациенты получают неоднократные курсы антибиотикотерапии, что иногда приводит к формированию непереносимости антибиотиков, а также развитию резистентности микроорганизмов к большинству антибиотиков. В условиях тяжелого гнойного процесса на стопе, при наличии диабетической ангиопатии, далеко не все антибактериальные препараты могут проникать в гнойный очаг. При микробиологических исследованиях наиболее часто выявляется как на раневой поверхности, так и в глубине тканей смешанная микрофлора, устойчивая к большинству антибиотиков. В большинстве случаев при сложной конфигурации раны или развитии тяжелой хирургической инфекции полностью перевести очаг поражения в чистую рану в ходе одной операции не удается. Это приводит к необходимости выполнения повторных хирургических обработок, соответственно к увеличению количества хирургических вмешательств и удлинению сроков лечения. Использование гидрохирургических технологий при хирургической обработке в комплексе с лазерной фотодинамической терапией (ФДТ) ран в послеоперационном периоде дает наиболее полное и быстрое очищение ран от некрозов, фибринозно-гнойного налета, что связано как со стерилизацией раны лазерным излучением и ослаблением нарушений в микроциркуляторном русле, так и со стимуляцией репаративных процессов за счет активации транспорта кислорода в формирующейся грануляционной ткани.

**Цель исследования.** Оценка эффективности сочетанного применения лазерной ФДТ и гидрохирургической системы (VersaJet) в комплексном лечении гнойных ран у больных с синдромом диабетической стопы (СДС). Материалы и методы. По разработанной нами методике предложено лечение гнойных ран у больных с синдромом диабетической стопы на основе сочетанного применения ФДТ и гидрохирургических технологий для стимуляции регенерации и стерилизации ран. В работе обобщен опыт лечения гнойных ран у 44 больных синдромом диабетической стопы. Возраст пациентов варьировался от 65 до 89 лет, площадь раневой поверхности — от 10 до 25 см<sup>2</sup>. В 1-й группе (контрольной) был 21 больной, применялось традиционное лечение. В основную группу вошли 23 больных, лечение ран проводили с применением лазерной ФДТ и гидрохирургической системы.

**Результаты.** В результате лечения ран лазерной ФДТ совместно с гидрохирургической системой разрешения воспалительных явлений

на стопе у пациентов основной группы отмечены на 4–9 суток раньше, чем в контрольной. Уменьшение микробной обсемененности ткани ран ниже критического уровня у пациентов основной группы выявлялось на 5–7-е сутки после начала лечения, а в контрольной группе — на 10–15-е сутки. Очищение ран, появление грануляций и краевой эпителиализации у пациентов основной группы выявляли соответственно через  $5,2 \pm 0,5$ ;  $4,8 \pm 0,4$  и  $5,8 \pm 0,5$  суток, в контрольной группе — через  $10,2 \pm 0,8$ ;  $9,8 \pm 0,8$  и  $12,6 \pm 1,1$  суток.

**Выводы.** Проведенный анализ результатов клинических исследований показал, что сочетанное применение гидрохирургической системы и дополнение местного лечения гнойных ран мягких тканей лазерной ФДТ способствует ускоренному регрессу воспалительных явлений в ране, сокращению сроков очищения ран от гноино-некротических масс и нежизнеспособных тканей, ускорению появления грануляционной ткани и началу краевой эпителиализации, что, в свою очередь, создает благоприятные условия для выполнения пластических операций — аутодермопластики и наложения первичных или вторичных швов — и приводит к быстрому заживлению раны.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; синдром диабетической стопы; фотодинамическая терапия; гнойные раны.

**Для цитирования:** Гусейнов А.И., Раджабов А.А., Горин С.Г., Исмаилов Г.И., Барков Д.И. Современные технологии в лечении гнойных ран геронтологических больных с синдромом диабетической стопы. *Проблемы геронавуки*. 2023; 4: 204–206.

## MODERN TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF PURULENT WOUNDS OF GERONTOLOGICAL PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME

Guseinov A.I.<sup>1</sup>, Radzhabov A.A.<sup>1,2\*</sup>, Gorin S.G.<sup>1</sup>, Ismailov G.I.<sup>2</sup>, Barkov D.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital for War Veterans № 2, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Skobelkin Scientific and Practical Center for Laser Medicine FMBA, Moscow, Russia

**Introduction.** Violation of all types of metabolism leads to the development of purulent-necrotic lesions of the feet in more than 25% of patients with diabetes mellitus. Often these patients receive repeated courses of antibiotic therapy, which sometimes leads to the formation of antibiotic intolerance, as well as the development of resistance of microorganisms to most antibiotics. The presence of diabetic angiopathy and severe purulent infection on the foot may hinder the penetration of certain antibacterial drugs into the purulent site. Microbiological studies, both on the wound surface and deep in the tissues, most often reveal a mixed microflora that is resistant to most antibiotics. In most cases, with a complex wound configuration or the development of a severe surgical infection, it is not possible to completely transform the lesion into a clean wound during one operation. This leads to the need to perform repeated surgical treatments, respectively, to an

increase in the number of surgical interventions and lengthening the treatment period. The use of hydrosurgical technologies during surgical treatment in the complex of laser photodynamic therapy (PDT) of wounds in the postoperative period provides the most complete and rapid cleansing of wounds from necrosis, fibrinous-purulent plaque, which is associated both with sterilization of the wound by laser radiation and the weakening of disturbances in the microvasculature, and stimulation of regenerative processes due to activation of oxygen transport in the developing granulation tissue.

**Aim of the study was to** evaluate the efficacy of the combined use of laser PDT and hydrosurgical system (VersaJet) in the complex treatment of purulent wounds in patients with diabetic foot syndrome (DFS).

**Materials and methods.** We proposed the treatment of purulent wounds in patients with diabetic foot syndrome based on the combined use of PDT and hydrosurgical technologies to stimulate regeneration and sterilization of wounds. The work summarizes the experience of treating purulent wounds in 44 patients with diabetic foot syndrome. The age of the patients ranged from 65 to 89 years, the area of the wound surface was from 10 to 25 cm<sup>2</sup>. In group 1, 21 patients (control) received traditional treatment; the main group included 23 patients whose wounds were treated using laser PDT and a hydrosurgical system.

**Results.** As a result of treating wounds with laser PDT together with a hydrosurgical system, resolution of inflammatory phenomena on the foot in patients of the main group was noted 4–9 days earlier than in the control. A decrease in microbial contamination of wound tissue below the “critical level” in patients of the main group was detected on days 5–7 after the start of treatment, and in the control group on days 10–15. Cleansing of wounds, the appearance of granulations and marginal epithelialization in patients of the main group were detected, respectively, after  $5.2 \pm 0.5$ ;  $4.8 \pm 0.4$  and  $5.8 \pm 0.5$  days, in the control group — after  $10.2 \pm 0.8$ ;  $9.8 \pm 0.8$  and  $12.6 \pm 1.1$  days.

**Conclusions.** The analysis of the results of clinical studies showed that the combined use of a hydrosurgical system and the addition of local treatment of purulent wounds of soft tissues with laser PDT promotes accelerated regression of inflammatory processes in the wound, reduces the time it takes to cleanse wounds from purulent-necrotic masses and non-viable tissues, accelerates the appearance of granulation tissue and the onset of marginal epithelialization, which, in turn, creates favorable conditions for performing plastic surgeries — autodermoplasty and the application of primary or secondary sutures and leads to rapid wound healing

**Keywords:** diabetes mellitus; diabetic foot syndrome; photodynamic therapy; purulent wounds.

**For citation:** Guseinov A.I., Radzhabov A.A., Gorin S.G., Ismailov G.I., Barakov D.I. Modern technologies in the treatment of purulent wounds of gerontological patients with diabetic foot syndrome. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 204–206.

**\*Автор, ответственный за переписку:** Раджабов Абдугани Абдукаюмович.  
E-mail: Oxford.07@mail.ru

# СТАРЕНИЕ СОСУДОВ И БИОЛОГИЯ ТЕЛОМЕР: РОЛЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА Д3

Дудинская Е.Н.\*

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

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 (СД2), который неизбежно рано или поздно приводит к развитию изменений сосудистой стенки и к связанным с этим микро- и макрососудистым осложнениям. Многие экспериментальные и клинические работы указывают на роль нарушений углеводного обмена в ускорении изменений стенки сосудов, скорость и степень выраженности этих изменений зависит не только от средовых и генетических факторов, но и от индивидуальных особенностей метаболизма.

Среди множества причин этой различной скорости сосудистых изменений у пациентов с инсулинерезистентностью (ИР) и СД2 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.

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 СД2, ожирения и аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, кардиоваскулярного риска. Изучение роли витамина D в развитии изменений стенки магистральных артерий при СД2 и ИР и их взаимосвязи с биологией теломер представляется довольно актуальным.

**Ключевые слова:** длина теломер; инсулинерезистентность; активность теломеразы; старение; жесткость артерий.

**Для цитирования:** Дудинская Е.Н. Старение сосудов и биология теломер: роль дефицита витамина D3. *Проблемы геронавки*. 2023; 4: 207–208.

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

Dudinskaya E.N.\*

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

In addition to population ageing, one of the causes and most important problems facing the world today is the increase in age-related diseases such as cardiovascular diseases (CVD), type 2 diabetes mellitus (T2DM) which inevitably leads to the development of vascular wall changes and related micro- and macrovascular complications. Numerous experimental and clinical studies have pointed out to the role of glucose impairment in accelerating vascular wall changes, the speed and severity of these changes depends not only on environmental and genetic factors, but also on individual metabolic characteristics.

Among the many reasons for dissimilar rates of vascular alterations among patients with insulin resistance (IR) and T2DM is considered to be contributed by initially different «genetic protection» of the arteries from the influence of external negative factors. Replicative cell aging and its role in the development of vascular changes play an important role in these processes. Telomere length (TL) and telomerase activity (AT) are two vital biomarkers known as the "molecular clock" that regulate the lifespan of cells and mark the process of replicative cellular aging.

The link between vitamin D3 deficiency and the development and prognosis of numerous chronic non-communicable diseases has become a topic of significant interest in the world's scientific literature. Vitamin D3 is known to be involved in maintaining immune homeostasis, and its role in the polymorphism of enzymes involved in the pathogenesis of inflammatory processes is important. Recent literature has demonstrated the role of vitamin D not only in regulating calcium levels, but also in leveling chronic systemic inflammation, improving insulin sensitivity, reducing risk of T2DM development, obesity and autoimmune damage  $\beta$ -pancreatic cells, cardiovascular risk. The study of vitamin D influence on the development of main artery wall changes in T2DM and IR, and its association with telomere biology, holds significant relevance.

**Keywords:** telomere length; insulin resistance; telomerase activity; aging; arterial stiffness.

**For citation:** Dudinskaya E.N. Vascular ageing and telomere biology: the role of vitamin D3 deficiency. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 207–208.

**\*Автор, ответственный за переписку:** Дудинская Екатерина Наильевна.  
E-mail: katharina.gin@gmail.com

# ОФТАЛЬМОГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ДАЛЕКОЗАШЕДШЕЙ И ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЯМИ ГЛАУКОМЫ

Егоров А.Е<sup>1,2\*</sup>, Мовсисян А.Б.<sup>1,2</sup>, Шастина В.Р.<sup>1,3</sup>, Горин С.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ», Москва, Россия

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

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Актуальность.** Поздняя выявляемость заболевания глаукомой на далекозашедшей стадии с выраженной безвозвратной потерей зрительных функций приводит к ожидаемому увеличению числа пациентов с сенсорными дефицитами и последующей инвалидизацией. Учитывая стадию процесса, необходимость сохранения остаточных зрительных функций и уменьшения кратности инстилляций с целью повышения качества жизни таких пациентов, требуется особый малоинвазивный и высокоэффективный подход к лечению. Немаловажным является оценка анестезиологического риска с учетом коморбидной патологии, отягощенного анамнеза, а также возможность сочетания различных групп препаратов с основной терапией.

**Цель исследования** — оценить эффективность применения транссклеральной лазерной циклокоагуляции у пациентов старшей возрастной группы с декомпенсированной далекозашедшей и терминальной стадиями глаукомы, изменение качества жизни таких пациентов.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включены пациенты офтальмологического отделения ГБУЗ «ГВВ №2 ДЗМ» старше 65 лет с декомпенсированной далекозашедшей и терминальной стадиями глаукомы. До операции все пациенты получали максимально переносимое гипотензивное лечение. Оперативное лечение в объеме транссклеральной лазерной циклокоагуляции с помощью диодного лазера (длина волны 810 нм) аппарата Алком Медика АЛОД-01 проводилось под местной ретробульбарной анестезией (раствор лидокаина 2%, 4 мл). Длительность операции в среднем составляла 10 минут. Оценка эффективности проведенного лечения проводилась по данным снижения уровня внутриглазного давления (ВГД), уменьшения кратности инстилляций, периметрии (кинетическая периметрия до и на 2-е сутки после операции), изменения зрительных функций. Измерение внутриглазного давления проводилось в 1-е, 2-е сутки после операции, через 2 недели, далее через 1 и 2 месяца после оперативного вмешательства. В течение трех недель после проведенного лазерного вмешательства к местной терапии добавлялась инстилляция капель группы НПВС (индометацин 0,1%) с последующей их отменой. На весь период наблюдения исключалось закапывание препаратов группы аналогов простагландинов в оперированный глаз.

**Результаты.** У всех пациентов, включенных в исследование, в первые сутки отметилось снижение внутриглазного давления до 40%, на вторые —

до 60%, ко второй неделе — до 70% от исходного уровня. По завершении лечения всем пациентам уменьшена кратность инстилляций до 1–3 капель в сутки. Пациенты субъективно отмечали улучшение зрительных функций, купирование болевого синдрома. По данным визометрии отмечалось улучшение зрительных функций в среднем на 1–2 строчки у пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы (у 80% обследуемых). При оценке данных периметрии отмечалось расширение периферического поля зрения (у 80% обследуемых) или сохранение на прежнем уровне (у 20% обследуемых) у пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы. Уровень офтальмомонуса и улучшение зрительных функций сохранялось ко 2-му месяцу наблюдения у 85% пациентов.

**Выводы.** Возможность проведения оперативного лечения с использованием местной анестезии, минимальной травматизацией тканей глаза, с высокими показателями эффективности снижения внутриглазного давления, улучшением зрительных функций и коротким реабилитационным периодом позволяет по праву считать транссклеральную лазерную циклокоагуляцию операцией выбора у пациентов пожилого и старческого возраста с декомпенсированной далекозашедшей и терминальной стадиями глаукомы.

**Ключевые слова:** глаукома; сенсорные дефициты; лазерная циклокоагуляция; геронтология.

**Для цитирования:** Егоров А.Е., Мовсисян А.Б., Шастина В.Р., Горин С.Г. Офтальмогеронтологические аспекты ведения пациентов с декомпенсированной далекозашедшей и терминальной стадиями глаукомы. *Проблемы гериатрии*. 2023; 4: 209–211.

## MANAGING PATIENTS WITH DECOMPENSED ADVANCED AND TERMINAL STAGE GLAUCOMA: OPHTHALMOGERONTOLOGICAL ASPECTS

Egorov A.E.<sup>1,2\*</sup>, Movsisyan A.B.<sup>1,2</sup>, Shastina V.R.<sup>1,3</sup>, Gorin S.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> War Veterans Hospital No. 2, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Relevance.** The projected increase in the number of patients with glaucoma, late detection of the disease at an advanced stage with significant irreversible loss of visual function, leads to an expected rise in the number of patients with sensory deficits and subsequent disability. Considering the stage of the disease, the need to preserve residual visual function and reduce the frequency of instillations to improve the quality of life for such patients a special minimally invasive and highly effective approach to treatment is required. A crucial factor to consider is the evaluation of anesthesia risk, which involves factoring in comorbid conditions, a complex medical background, and potential interactions between different medications and the primary treatment.

**Aim.** To determine the efficacy of transscleral laser cyclocoagulation in older patients suffering from decompensated advanced and terminal glaucoma, and to evaluate its impact on their quality of life.

**Materials and methods.** The study included patients over 65 with decompensated advanced and terminal stages of glaucoma from the Ophthalmology Department of the War Veterans Hospital No. 2. Before the surgery, all patients received maximally tolerated hypotensive treatment. The surgical treatment, consisting of transscleral laser cyclocoagulation using a diode laser (wavelength 810 nm) with the Alcom Medika ALOD-01 device, was performed under local retrobulbar anesthesia (2% lidocaine solution, 4 ml). The average duration of the surgery was 10 minutes. The efficacy of the treatment was assessed based on the reduction in intraocular pressure (IOP), decreased frequency of instillations, perimetry results (kinetic perimetry before and 2 days after the surgery), and changes in visual function. Intraocular pressure measurements were taken on the 1st and 2nd days after the surgery, at 2 weeks, and then at 1 and 2 months postoperatively. During the three weeks following the laser intervention, no prostaglandin analogs were instilled in the operated eye.

**Results.** In all patients enrolled in the study, a reduction in intraocular pressure was observed to 40% on the first day, 60% on the second day, and 70% by the second week compared to the baseline level. At the end of the treatment, the frequency of instillations was reduced to 1–3 drops per day for all patients. Patients subjectively reported an improvement in visual function and pain relief. According to visual acuity measurements, an improvement of 1–2 lines on the eye chart was observed on average in patients with advanced glaucoma (80% of the examined patients). When assessing the results of perimetry, expansion of the peripheral visual field was observed in 80% of the examined patients or preservation of the visual field at the same level in 20% of the examined patients with advanced glaucoma. The level of intraocular pressure and improvement in visual function remained stable in 85% of the patients at the 2-month follow-up.

**Conclusions.** Surgical treatment using local anesthesia, minimal tissue trauma to the eye, and high efficacy in reducing intraocular pressure, improving visual function, and having a short rehabilitation period allow us to consider transscleral laser cyclocoagulation as the treatment of choice for older patients with decompensated advanced and terminal stages of glaucoma.

**Keywords:** glaucoma; sensory deficits; laser cyclocoagulation; gerontology.

**For citation:** Egorov A.E., Movsisyan A.B., Shastina V.R., Gorin S.G. Managing Patients with Decompensated Advanced and Terminal Stage Glaucoma: Ophthalmogerontological Aspects. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 209–211.

**\*Автор, ответственный за переписку:** Егоров Алексей Евгеньевич. E-mail: alexeye@inbox.ru

# АССОЦИАЦИИ УРОВНЯ ИФР-1 С НЕКОТОРЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА И ЕГО РОЛЬ В ГОДОВОМ ПРОГНОЗЕ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

Ильющенко А.К.<sup>1\*</sup>, Мачехина Л.В.<sup>1</sup>, Ткачева О.Н.<sup>1</sup>, Шелли Е.М.<sup>1</sup>, Мамчур А.А.<sup>2</sup>, Ерема В.В.<sup>2</sup>, Иванов М.В.<sup>2</sup>, Каштанова Д.А.<sup>2</sup>, Румянцева А.М<sup>2</sup>, Юдин В.С.<sup>2</sup>, Макаров В.В.<sup>2</sup>, Кескинов А.А.<sup>2</sup>, Краевой С.А.<sup>2</sup>, Юдин С.М.<sup>2</sup>, Стражеско И.Д.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ЦСП» ФМБА России), Москва, Россия

**Обоснование.** Во многих работах подтверждено возраст-ассоциированное снижение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), что вносит вклад в изменение ряда гормонально-метаболических процессов. Тем не менее накоплено недостаточно сведений о том, какой уровень ИФР-1 является оптимальным в пожилом возрасте и может ли поддержание определенной концентрации ИФР-1 оказывать положительный эффект и быть проективным фактором. Особенно ограничены данные по уникальной когорте долгожителей, что обуславливает актуальность данного исследования.

**Цель исследования.** Изучить взаимосвязь более высокого и более низкого уровня ИФР-1 с показателями гормонально-метаболического статуса и определить его роль в однолетнем прогнозе у долгожителей.

**Материалы и методы.** В рамках одномоментного исследования была изучена когорта долгожителей. В исследуемую группу включались лица в возрасте 90 лет и старше. Уровень ИФР-1 в сыворотке измерялся с помощью хемилюминесцентного анализа. Оценка различий в выживаемости групп высокого и низкого уровня ИФР-1 проводилась по результатам однолетнего наблюдения. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 30 от 24.12.2019). Статистический анализ данных проводился с помощью языка программирования R версии 4.2.2.

**Результаты.** В исследование были включены 2893 человека в возрасте от 90 до 107 лет, соответствующие критериям включения. Медиана возраста составила 92 года, медиана уровня ИФР-1 — 99,6 нг/мл. По результатам межгруппового сравнения значимую связь с уровнем ИФР-1 показали уровень инсулина, гликированного гемоглобина, общего белка, альбумина и С-реактивного белка ( $p\text{-value} < 0,001$ ). В группе участников с более высоким уровнем ИФР-1 (выше медианы — 99,6 нг/мл) отмечался достоверно более высокий уровень общего белка, альбумина и гликированного гемоглобина и более низкий уровень С-реактивного белка и инсулина. При построении моделей логистической регрессии и введении поправок на уровень физической активности статистическая значимость сохранилась только для ассоциации уровня ИФР-1 и таких лабораторных показателей, как инсулин, гликированный гемоглобин и альбумин. При анализе выживаемости участ-

ников с высоким и низким уровнем ИФР-1 более высокие (больше медианы) значения ИФР-1 оказались протективным фактором для выживаемости долгожителей.

**Выводы.** В соответствии с полученными результатами, более высокий уровень ИФР-1 был ассоциирован с лучшей выживаемостью в однолетнем прогнозе у долгожителей. Кроме того, были обнаружены двусторонние связи ИФР-1 с такими лабораторными показателями, как альбумин, инсулин и гликированный гемоглобин. Требуется более детальный анализ выявленных ассоциаций, определение оптимального уровня ИФР-1 для поддержания метаболических процессов среди долгожителей на разных популяциях.

**Ключевые слова:** долгожители; ИФР-1; инсулин; альбумин; гликированный гемоглобин.

**Для цитирования:** Ильющенко А.К., Мачехина Л.В., Ткачева О.Н., Шелли Е.М., Мамчур А.А., Ерема В.В., Иванов М.В., Каштанова Д.А., Румянцева А.М., Юдин В.С., Макаров В.В., Кескинов А.А., Краевой С.А., Юдин С.М., Стражеско И.Д. Ассоциации уровня ИФР-1 с некоторыми показателями гормонально-метаболического статуса и его роль в годовом прогнозе у долгожителей. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 212–214.

## ASSOCIATIONS OF IGF-1 LEVEL WITH SOME INDICATORS OF HORMONAL AND METABOLIC STATUS AND ITS ROLE IN THE ANNUAL PROGNOSIS IN PEOPLE AGED 90 YEARS AND OLDER

Ilyushchenko A.K.<sup>1\*</sup>, Machehkina L.V.<sup>1</sup>, Tkacheva O.N.<sup>1</sup>, Shelley E.M.<sup>1</sup>, Mamchur A.A.<sup>2</sup>, Erema V.V.<sup>2</sup>, Ivanov M.V.<sup>2</sup>, Kashtanova D.A.<sup>2</sup>, Rumyantseva A.M.<sup>2</sup>, Yudin V.S.<sup>2</sup>, Makarov V.V.<sup>2</sup>, Keskinov A.A.<sup>2</sup>, Kraevoy S.A.<sup>2</sup>, Yudin S.M.<sup>2</sup>, Strazhesko I.D.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks» of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

**Relevance.** Many studies have confirmed an age-associated decrease in the level of insulin-like growth factor 1 (IGF-1), which contributes to changes in a number of hormonal and metabolic processes. However, there is insufficient information about what level of IGF-1 is optimal in old age and whether maintaining a certain concentration of IGF-1 can have a positive effect and be a protective factor. Data obtained on a unique cohort of centenarians is especially limited, which determines the relevance of this study.

**Aim.** The paper aimed to study the association between higher and lower levels of IGF-1 with biomarkers of hormonal and metabolic status and determine its role in the one-year prognosis of centenarians.

**Materials and methods.** As part of a cross-sectional study, a cohort of people aged 90 years and older. Serum IGF-1 levels were measured using a chemiluminescent assay. Differences in survival between the high and low IGF-1 groups were assessed based on the results of one-year follow-up. The study was approved by the local ethics committee (protocol No. 30 of December 24, 2019). Statistical data analysis was carried out using the R programming language version 4.2.2.

**Results.** The study included 2893 people aged 90 to 107 years who met the inclusion criteria. The mean age was 92 years; the median IGF-1 level was 99.6 ng/ml. According to the results of intergroup comparison, a significant relationship with the level of IGF-1 was shown by the level of insulin, glycated hemoglobin, total protein, albumin and C-reactive protein ( $p$ -value  $< 0.001$ ). The group of participants with higher IGF-1 levels (above the median — 9.6 ng/ml) had significantly higher levels of total protein, albumin and glycated hemoglobin and lower levels of C-reactive protein and insulin. When constructing logistic regression models and adjusting for the level of physical activity, statistical significance remained only for the association of IGF-1 levels and laboratory parameters such as insulin, glycated hemoglobin and albumin. When analyzing the survival of participants with high and low IGF-1 levels, higher (above the median) IGF-1 values were found to be a protective factor for the survival of subjects aged 90 years and older.

**Conclusions.** According to the results, higher IGF-1 levels were associated with better 1-year survival in subjects aged 90 years and older. In addition, bidirectional associations between IGF-1 and laboratory markers such as albumin, insulin and glycated hemoglobin were found. A more detailed analysis of the identified associations to determine the optimal level of IGF-1 to maintain metabolic processes among centenarians in different populations is required,

**Keywords:** centenarians; IGF-1; insulin; albumin; glycated hemoglobin.

**For citation:** Ilyushchenko A.K., Machehkina L.V., Tkacheva O.N., Shelley E.M., Mamchur A.A., Erema V.V., Ivanov M.V., Kashtanova D.A., Rumyantseva A.M., Yudin V.S., Makarov V.V., Keskinov A.A., Kraevoy S.A., Yudin S.M., Strazhesko I.D. Associations of IGF-1 Level with Some Indicators of Hormonal and Metabolic Status and its Role in the Annual Prognosis in People Aged 90 Years and Older. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 212–214.

**\*Автор, ответственный за переписку:** Ильющенко Анна Константиновна.  
E-mail: anna.savicheva1998@yandex.ru

# ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ЭХОКГ

Кобеляцкая А.А., Гуватова З.Г., Стражеско И.Д., Москалев А.А.

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

**Актуальность.** Известно, что хронологический возраст может отличаться от биологического. В отличие от хронологического возраста, который достаточно легко определить, биологический возраст является скорее соответствием возрасту состояния здоровья по совокупной оценке морфологических, физиологических и биохимических состояний множества систем организма человека. В биологический возраст заключены как генетическая, так и онтологическая компонента, учитывающая образ жизни конкретного человека и амортизацию его организма. Вычисление биологического возраста является более сложным и в то же время персонифицированным подходом для оценки состояния организма по сравнению с хронологическим возрастом. До сих пор не существует единой формулы для определения биологического возраста человека, однако предприняты попытки для создания локальных оценок, обычно учитывающих состояние какого-либо органа или системы в организме.

Одной из таких локальных оценок может быть исследование сердечно-сосудистой системы пациента, и одним из наиболее информативных инструментальных диагностик является эхокардиография (ЭхоКГ). Как правило, при проведении ЭхоКГ оцениваются морфологические и функциональные изменения сердца, рассчитываются показатели, отражающие размеры стекнок, объемы камер, скорости кровотока и т. д.

**Целью** работы явилось создание и обучение предиктивной модели с использованием алгоритма нейронных сетей для оценки биологического возраста на основе данных ЭхоКГ.

**Материалы и методы.** В исследование вошли данные ЭхоКГ 303 пациентов РГНКЦ (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России), не имеющих хронических заболеваний. Возраст пациентов составил от 23 до 82 лет у женщин и от 25 до 72 лет у мужчин.

Статистический анализ произведен в статистической среде R. Показатели, имеющие ненормированную на размеры тела оценку (см, мм, л, мл), подлежали нормировке на рост (см). В качестве непараметрического теста применен корреляционный анализ Спирмена для расчета силы взаимосвязи между переменными (оценками ЭхоКГ) и возрастом. Исследуемая выборка данных была разделена на обучающий и тестовый наборы данных. В качестве модели была создана архитектура полносвязной нейронной сети (FCNN) при использовании библиотеки Keras. Архитектура модели является глубокой сетью, содержащей 10 скрытых слоев. Метриками качества модели во время обучения являлись MAE (Средняя абсолютная ошибка), MSE (Среднеквадратичная ошибка), RMSE (Корень из среднеквадратичной ошибки), R2 (Коэффициент детерминации R-квадрат) и  $\varepsilon_{\text{acc}}$  ( $\varepsilon$ -точность

или эпсилон точность, где  $\varepsilon = 10$ , т. е.  $\pm 10$  лет является спредом при оценке точности).

**Результаты.** Первым этапом была произведена оценка способности данных ЭхоКГ описывать возраст человека. Для этого проведен непараметрический корреляционный анализ для групп мужчин и женщин по отдельности. Из 48 определен топ-15 показателей, которые продемонстрировали корреляцию с возрастом более чем  $|0,55|$ . Из них в наиболее распространенный протокол исследования входят 8: E\_A, IVS, LV\_PW, LV\_CO, LV\_EDV, RWT. А также H\_RWT и L\_E\_A, которые вычисляются из RWT и E\_A соответственно.

Поскольку корреляция отобранных параметров по своей силе варьирует в зависимости от пола (однако сохраняет направление зависимости), были построены две модели — для мужчин и для женщин. В результате на основе этих параметров мы определили возможные комбинации и обучили модели на их основе в трех режимах: общая, для мужчин, для женщин. По результатам обучения несколько моделей продемонстрировали наиболее высокую точность оценки возраста. Лучшие модели были объединены в две итоговые комплексные модели для каждого пола.

В результате предиктивные модели возраста предусматривают в качестве входных данных 5 оценок ЭхоКГ: LV\_CO (сердечный выброс, л/мин), E\_A (E/A, отношение максимальных скоростей потоков в 1-ю и 2-ю фазы), RWT (отношение толщины стенок), IVS (толщина межжелудочковой перегородки, см), LV\_PW (толщина задней стенки левого желудочка, см) и их двух производных H\_RWT ( $RWT \geq 0,42$ ) и L\_E\_A ( $E_A < 1$ ); рост (см) и пол исследуемого.

Модель, предназначенная для предсказания возраста у мужчин, имеет следующие показатели качества: MAE = 4,92, MSE = 38,33, RMSE = 6,16, R2 = 0,78,  $\varepsilon_{acc} = 0,88$ ; для женщин: MAE = 5,09, MSE = 39,42, RMSE = 6,28, R2 = 0,77,  $\varepsilon_{acc} = 0,89$ .

**Выводы.** Таким образом, построены и обучены две модели для предсказания возраста у мужчин и женщин, использующие в качестве предикторов 5 оценок ЭхоКГ.

**Ключевые слова:** биологический возраст; ЭхоКГ; нейронная сеть.

**Для цитирования:** Кобеляцкая А.А., Гуватова З.Г., Стражеско И.Д., Москалев А.А. Оценка биологического возраста на основе данных ЭхоКГ. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 215–218.

## ECHOCARDIOGRAPHY MARKS FORECASTING BIOLOGICAL AGE

**Kobelyatskaya A.A., Guvatova Z.G., Strazhesko I.D., Moskalev A.A.**

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

**Introduction.** It is known that chronological age may differ from biological age. Unlike chronological age, which is quite easy to determine, biological age is rather

a cumulative assessment of the morphological, physiological and biochemical states of many systems of the human body. The biological age includes both a genetic component and an ontological one, considering the lifestyle of a person and the amortization of his body. The calculation of biological age is a more complex and, at the same time, a personalized approach for assessing the state of an organism compared to chronological age. There is still no single formula for determining the biological age of a person, however, attempts have been made to create local estimates, usually considering the state of an organ or system in the body. One of such local assessments may be a study of the patient's cardiovascular system, and one of the most informative instrumental diagnostics is Echocardiography. As a rule, during Echocardiography, morphological and functional changes of the heart are evaluated, indicators reflecting wall thicknesses, the volume of chambers, velocity blood flow, etc. are calculated.

**The aim** of the work was to create and train a predictive model using a neural network algorithm to estimate biological age based on Echocardiography data.

**Material & Methods.** The study included Echocardiography data from 300 patients of The Russian Clinical Research Center for Gerontology (Pirogov Russian National Research Medical University) who do not have chronic diseases. The age of patients ranged from 23–82 years in women, and 25–72 in men.

Statistical analysis was performed in the statistical environment R. Echocardiography marks that have a native estimate (cm, mm, l, ml) were subject to normalization for height (cm). Spearman's correlation analysis was used as a nonparametric test to calculate the strength of the association between variables (Echocardiography marks) and age. The studied dataset was divided into training and testing sets. As a model, the architecture of a fully connected neural network (FCNN) was created using the Keras library. The architecture of the model is a deep network containing 10 hidden layers. The metrics of model quality during training were MAE (Mean Absolute Error), MSE (Mean Square Error), RMSE (Root Mean Square Error), R2 (R-squared coefficient of determination), and  $\varepsilon_{\text{acc}}$  ( $\varepsilon$ -accuracy — epsilon accuracy, where  $\varepsilon = 10$ , i.e.  $\pm 10$  years is the spread at accuracy assessment).

**Results.** The first step was an assessment of the ability of the Echocardiography data to describe an age. For this purpose, a nonparametric correlation analysis was carried out for groups of men and women separately. Out of 48 indicators, the top 15 were determined, which demonstrated a correlation with age of more than 0.55 (in abs value). Of these, the most common study protocol includes 8: E\_A, IVS, LV\_PW, LV\_CO, LV\_EDV, RWT. As well as H\_RWT and L\_E\_A, which are calculated from RWT and E\_A, respectively.

Since the correlation of the selected parameters varies in its strength depending on gender (however, it retains the direction of dependence), two models were built — for men and for women. As a result, based on these parameters, we identified possible combinations and trained models based on them in three modes: general, for men, for women. According to the training results, several models demonstrated the highest accuracy of age assessment. The best models were combined into 2 two final complex models for each sex.

As a result, predictive age models provide five Echocardiography marks as input data: LV\_CO (cardiac output, l/min), E\_A (E/A ratio of maximum flow rates in the 1st and 2nd phases), RWT (wall thickness ratio), IVS (interventricular

septum thickness, cm), LV\_PW (posterior wall thickness of the left ventricle, cm), and their two derivatives H\_RWT (RWT  $\geq 0.42$ ) and L\_E\_A (E\_A  $< 1$ ); height (cm) and sex of the patient.

The models intended for age forecasting have the following qualities: MAE = 4.92, MSE = 38.33, RMSE = 6.16, R2 = 0.78,  $\varepsilon_{\text{acc}} = 0.88$ , in men; MAE = 5.09, MSE = 39.42, RMSE = 6.28, R2 = 0.77,  $\varepsilon_{\text{acc}} = 0.89$ , in women.

**Conclusions.** Thus, two models for predicting age in men and women were created and trained, using five Echocardiography marks as predictors.

**Keywords:** biological age; echocardiography; neural network.

**For citation:** Kobelyatskaya A.A., Guvatova Z.G., Strazhesko I.D., Moskalev A.A. Echocardiography marks forecasting biological age. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 215–218.

# ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ФАКТОР NRF2 КАК РЕГУЛЯТОР СТАРЕНИЯ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Кондратенко Н.Д.<sup>1,2</sup>, Зиновкин Р.А.<sup>1,2\*</sup>

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

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

**Актуальность работы.** Исследование процессов старения является фундаментальной задачей современной науки. Геронтологи всего мира давно обращают внимание на транскрипционный фактор Nrf2, который зачастую называют ключевым фактором старения.

**Цель исследования** заключается в анализе данных о роли Nrf2 в старении человека и других млекопитающих.

**Материалы и методы.** Анализ доступной информации из базы данных PubMed без ограничения по времени публикаций.

**Результаты и выводы исследования.** Многие исследования продемонстрировали непосредственное участие Nrf2 в старении клеток и организмов. Транскрипционный фактор Nrf2 управляет экспрессией генов, участвующих в антиоксидантном ответе, редокс-гомеостазе, детоксикации токсичных соединений, биогенезе митохондрий и многих других процессах. Активация этих генов защищает клетки от окислительного стресса и развития воспаления. При активации Nrf2 повышается экспрессия гемоксигеназы (НО-1), ответственной за деградацию провоспалительных свободных гемов и образование противовоспалительных соединений, таких как СО и билирубин; НАД(Ф)Н: хинон оксидоредуктазы (NQO1), обладающей антиоксидантными активностями; цитоплазматической формы антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы-1 (SOD-1), а также ключевых ферментов биосинтеза глутатиона (Gclc, Gclm), который является основным клеточным антиоксидантом. Отсутствие Nrf2 у нокаутных мышей вызывает неконтролируемый воспалительный ответ: активацию клеток врожденного иммунитета, высокую продукцию цитокинов, хемокинов и активных форм кислорода — все эти факторы способствуют повреждению клеток и тканей [1–4].

При старении организмов происходит снижение активности Nrf2, постепенно накапливаются окислительные повреждения биомолекул, что сопровождается продукцией цитокинов воспаления и субхроническим воспалением. Активация транскрипционного фактора Nrf2 может снизить уровень окислительного стресса и воспаления модельных животных, таких как дрозофилы и нематоды, тем самым замедлив развитие старческих изменений. При этом имеется очень мало данных о действии активаторов Nrf2 на старение человека и млекопитающих. Можно ожидать, что стимулирование Nrf2 также приведет к увеличению их продолжительности жизни. Косвенным доказательством этого предположения является повышенный уровень активации Nrf2 у долгоживущих животных, таких как голый землекоп. Важным направлением исследований должно стать проведение экспериментальных работ о возрастной динамике изменения активности Nrf2

у животных и человека, а также о действии длительного приема индукторов транскрипционного фактора Nrf2 на продолжительность жизни и признаки старения. При этом существует вероятность, что длительная фармакологическая активация Nrf2 может привести к развитию серьезных побочных эффектов, потому что долгоживущие организмы тонко приспособлены к последствиям такой активации, а человек и множество других млекопитающих не имеют таких приспособлений [4].

Тезис о ключевой роли Nrf2 в процессах старения является крайне спорным. Nrf2 регулирует экспрессию нескольких сотен генов, несущих в своих промоторах специфические последовательности, называемые antioxidant response element, ARE. Но при старении происходят сложные разнонаправленные изменения экспрессии, которые являются уникальными для разных тканей и видов. Эти изменения лишь в небольшой степени соответствуют паттерну генов, контролируемых Nrf2. Таким образом, в настоящий момент нельзя сделать вывод, что Nrf2 является «главным регулятором процесса старения» [4–5].

**Ключевые слова:** транскрипционный фактор Nrf2; старение; воспаление; окислительный стресс; теории старения; возрастные изменения.

**Для цитирования:** Кондратенко Н.Д., Зиновкин Р.А. Транскрипционный фактор Nrf2 как регулятор старения млекопитающих. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 219–222.

## TRANSCRIPTION FACTOR NRF2 AS A REGULATOR OF MAMMALIAN AGING

Kondratenko N.D.<sup>1,2</sup>, Zinovkin R.A.<sup>1,2\*</sup>

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

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

**Relevance.** The study of aging processes is a fundamental task of modern science. Gerontologists all over the world have long been paying attention to the transcription factor Nrf2, which is often called the master regulator of aging.

**Aim.** To analyze data pertaining to the impact of Nrf2 on aging in human and non-human mammals.

**Materials and Methods.** Analysis of available information from PubMed database with no publication time limit.

**Results and conclusions.** Many studies have demonstrated the direct involvement of Nrf2 in cellular and organismal aging. The transcription factor Nrf2 controls the expression of genes involved in antioxidant response, redox homeostasis, detoxification of toxic compounds, mitochondrial biogenesis and many other processes. Activation of these genes protects cells from oxidative stress and the development of inflammation. Nrf2 activation increases the expression of hemoxygenase (HO-1), responsible for the degradation of pro-inflammatory

free heme and the formation of anti-inflammatory compounds such as CO and bilirubin; NAD(P)H: quinone oxidoreductase (NQO1), which has antioxidant activities; the cytoplasmic form of the antioxidant enzyme superoxide dismutase-1 (SOD-1); and key enzymes of glutathione biosynthesis (Gclc, Gclm), which is a major cellular antioxidant. The absence of Nrf2 in knockout mice causes an uncontrolled inflammatory response: activation of innate immune cells, high production of cytokines, chemokines and reactive oxygen species - all these factors contribute to cell and tissue damage [1-4].

In aging organisms, Nrf2 activity decreases, and oxidative damage to biomolecules gradually accumulates, accompanied by the production of inflammatory cytokines and subchronic inflammation. Activation of the transcription factor Nrf2 can reduce oxidative stress and inflammation in animal models such as *Drosophila* and nematodes, thereby retarding the development of senescent changes. That said, there are very few data on the effects of Nrf2 activators on human and mammalian aging. It might be expected that stimulation of Nrf2 would also lead to an increase in their lifespan. Indirect evidence for this assumption is the increased level of Nrf2 activation in long-lived animals such as the naked mole rat. Experimental work on the age-related dynamics of changes in Nrf2 activity in animals and humans, as well as on the effect of long-term administration of inducers of the transcription factor Nrf2 on longevity and signs of aging should become an important area of research. At the same time, there is a possibility that long-term pharmacological activation of Nrf2 may lead to the development of serious side effects, because long-lived organisms are finely adapted to the consequences of such activation, while humans and many other mammals do not have such adaptations [4].

The thesis about the key role of Nrf2 in aging processes is extremely controversial. Nrf2 regulates the expression of several hundreds of genes carrying specific sequences in their promoters, called antioxidant response element, ARE. But aging produces complex multidirectional expression changes that are unique to different tissues and species. These changes only correspond to a small extent to the pattern of genes controlled by Nrf2. Thus, it cannot be concluded at this time that Nrf2 is a "master regulator of the aging process" [4-5].

**Keywords:** Nrf2 transcription factor; aging; inflammation; oxidative stress; theories of aging; age-related changes.

**For citation:** Kondratenko N.D., Zinovkin R.A. Transcription factor Nrf2 as a regulator of mammalian aging. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 219-222.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. George M, Tharakan M, Culberson J, Reddy AP, Reddy PH. Role of Nrf2 in aging, Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev*. 2022;82:101756. doi: 10.1016/j.arr.2022.101756.
2. Schmidlin CJ, Dodson MB, Madhavan L, Zhang DD. Redox regulation by NRF2 in aging and disease. *Free Radic Biol Med*. 2019;134: 702-707. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.016.
3. Zhou L, Zhang H, Davies KJA, Forman HJ. Aging-related decline in the induction of Nrf2-regulated antioxidant genes in human bronchial epithelial cells. *Redox Biol*. 2018 Apr;14: 35-40. doi: 10.1016/j.redox.2017.08.014.
4. Zinovkin RA, Kondratenko ND, Zinovkina LA. Does Nrf2 Play a Role of a Master Regulator of Mammalian Aging? *Biochemistry (Mosc)*. 2022;87(12): 1465-1476. doi: 10.1134/S0006297922120045.

5. Vargas-Mendoza N, Morales-González Á, Madrigal-Santillán EO, Madrigal-Bujaidar E, Álvarez-González I, García-Melo LF, Anguiano-Robledo L, Fregoso-Aguilar T,

Morales-Gonzalez JA. Antioxidant and Adaptative Response Mediated by Nrf2 during Physical Exercise. *Antioxidants (Basel)*. 2019;25(8): 196. doi: 10.3390/antiox8060196.

**\*Автор, ответственный за переписку:** Зиновкин Роман Алексеевич.  
E-mail: roman.zinovkin@gmail.com

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Кондрахин А.П.<sup>1,2\*</sup>, Шастина В.Р.<sup>1,3</sup>, Горбатенкова С.В.<sup>1</sup>, Черняева М.С.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ», Москва, Россия

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

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),  
Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва, Россия

**Актуальность.** В последние годы наблюдается рост численности населения пожилого и старческого возраста, страдающего сердечно-сосудистыми заболеваниями. Вместе с этим возрастаёт и необходимость в назначении эффективной антикоагуляционной терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений. Пероральные антикоагулянты (ПОАК) являются одним из основных методов лечения таких пациентов, однако данной группе свойственны некоторые особенности, полипрагмазия и полиморбидность, что повышает риск развития лекарственного взаимодействия при применении ПОАК. Таким образом, необходимо учитывать возможные риски развития побочных действий лекарственных средств при использования ПОАК.

**Цель исследования** — изучение лекарственных взаимодействий прямых пероральных антикоагулянтов у гериатрических пациентов.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы» во 2-м, 4-м, 5-м гериатрических отделениях. В исследование включались пациенты в возрасте 65 лет и старше, имеющие хроническую болезнь почек 3Б (ХБП) и получающие один из ПОАК (Ривароксабан (Р), Дабигатрана этексилат (Д), Апиксабан (А)). Пациенты были разделены на 3 группы. Выборка была сделана из 109 пациентов за период госпитализации май-июнь 2023 г.

**Результаты.** Всего было отобрано для анализа 69 пациентов, средний возраст составил в группах Р, А – 81,4 года и 75,6 года в группе Д, мужчин 26 и 40 женщин. ХБП 2 ст. – 26, 3А ст. – 23, 3Б ст. – 15 пациентов соответственно. Длительность проводимой терапии составила: до 1 года – 9, от 1 года до 5 лет – 44 и от 5 до 10 лет – 5 пациентов. Осложнение на фоне проводимой терапии в 5 случаях отмечены в группах Р, А – эпистаксис. Всем пациентам в среднем было назначено 12,04 препарата из различных лекарственных групп. Самая немногочисленная группа Д была моложе по возрасту в сравнении группами Р и А, это связано с критерием клиренс креатинина, что для Д составляет 30 мл\мин и требует отмены, тогда как для Р, А этот критерий составляет 15 мл\мин. Р и А метаболизируются посредством CYP3A4, а Д – ферментами глюкуронизации UGT2B15, UGT1A9, UGT2B7, а также при участии Р-гликопротеина. Среди применяемых пре-

паратов были выявлены следующие лекарственные взаимодействия: индуктор-карбамазепин и ингибиторы верапамил, амиодарон, дексаметазон, дилтиазем, клотримазол, метронидазол, спиронолактон.

**Выводы.** У пожилых пациентов необходимо оценивать возраст, скорость клубочковой фильтрации, длительность применения ПОАК. При использовании ПОАК должна проводиться оценка взаимодействий препаратов, которые метаболизируются цитохромом CYP3A4, и Р-гликопротеином, что в результате может приводить к снижению или повышению концентрации препарата (индуктор/ингибитор) и увеличивать риски развития побочных эффектов. Одной из типичных побочных реакций является эпистаксис.

**Ключевые слова:** межлекарственные взаимодействия; пероральные антикоагулянты; индуктор; ингибитор; пожилые пациенты; ПОАК; лекарственное взаимодействие.

**Для цитирования:** Кондрахин А.П., Шастина В.Р., Горбатенкова С.В., Черняева М.С. Лекарственные взаимодействия прямых пероральных антикоагулянтов у geriatricских пациентов. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 223-225.

## DRUG-DRUG INTERACTION OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN GERIATRIC PATIENTS

**Kondrakhin A.P.<sup>1,2\*</sup>, Shastina V.R.<sup>1,3</sup>, Gorbatenkova S.V.<sup>1</sup>, Chernyaeva M.S.<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup> War Veterans Hospital № 2, Moscow City Health Department, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Relevance.** Recently there has been an increase in the population of older people suffering from cardiovascular diseases. At the same time, the need to prescribe effective anticoagulation therapy to prevent thromboembolic complications also increases. Oral anticoagulants (DOACs) are one of the main methods of treatment for such patients; however, this group is characterized by polypharmacy and polymorbidity, which increases the risk of developing drug interactions when using them. Thus, it is necessary to take into account the possible risks of developing side effects of drugs when using DOACs.

**Aim** to study drug interactions of direct oral anticoagulants in geriatric patients.

**Materials and methods.** The study was conducted on the basis of the War Veterans Hospital No. 2 of the Moscow City Health Department in the 2nd, 4th, 5th geriatric departments. The study included patients aged 65 and over with chronic kidney disease (CKD) 3B and receiving one of the DOACs (Rivaroxaban (R), Dabigatran etexilate (D), Apixaban (A)). The patients were divided into 3 groups. The sample was made of 109 patients during the hospitalization period from May to June 2023.

**Results.** 69 patients were enrolled for analysis, the mean age was 81.4 years in-group P, A and 75.6 years in-group D, 26 men and 40 women. CKD stage 2 — 26, 3A st. — 23, 3B st. 15 patients respectively. The duration of therapy was up to 1 year — 9, from 1 year to 5 years — 44 and from 5 to 10 years — 5 patients. Complications during therapy were noted in five cases in the P, A — epistaxis group. All patients were prescribed an average of 12.04 drugs from various drug groups. The smallest group D was younger in age compared to groups P and A, this is due to the criterion creatinine clearance, which for D is 30 ml/min and requires cancellation, while for P, A this criterion is 15 ml/min. P and A are metabolized by CYP3A4, and D by glucuronidation enzymes UGT2B15, UGT1A9, UGT2B7, as well as with the participation of P-glycoprotein. Among the drugs used, the following drug interactions were identified: inducer carbamazepine and inhibitors verapamil, amiodarone, dexamethasone, diltiazem, clotrimazole, metronidazole, spironalactone.

**Conclusions** in older patients, it is necessary to evaluate age, glomerular filtration rate, and duration of DOAC use. When using DOACs, interactions between drugs that are metabolized by cytochrome CYP3A4 and P-glycoprotein should be assessed, which may result in decreased or increased drug concentrations (inducer/inhibitor) and increase the risk of side effects. One of the typical adverse reactions is epistaxis.

**Keywords:** drug-drug interaction; oral anticoagulants; inductor; inhibitor; older patients; DOAC; drug interactions.

**For citation:** Kondrakhin A.P., Shastina V.R., Gorbatenkova S.V., Chernyaeva M.S. Drug-Drug Interaction of Direct Oral Anticoagulants in Geriatric Patients. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 223–225.

**\*Автор, ответственный за переписку:** Кондрахин Андрей Петрович.  
E-mail: andrej-kondrakhin@yandex.ru

# ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Лагутина С.Н.<sup>1</sup>, Зуйкова А.А.<sup>1</sup>, Есина Е.Ю.<sup>1\*</sup>, Добрынина И.С.<sup>1</sup>, Чижков П.А.<sup>2</sup>, Скуратова О.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

<sup>2</sup> БУЗ ВО ВГКП №1, Воронеж, Россия

**Актуальность.** Когнитивные изменения являются одной из наиболее встречающихся патологий у пациентов пожилого возраста. Нейродегенеративные, цереброваскулярные, дисметаболические нарушения — наиболее важный триггер развитий когнитивных изменений. Коррекция факторов риска, проведение скрининговых мероприятий (тесты, оценивающие риск падений и переломов (остеопороз является наиболее распространенной причиной падений у пожилых), риск развития когнитивных нарушений), оценка показателей физического здоровья (прием лекарственных препаратов, анамнез жизни, заболевания, наличие обострений, декомпенсированных состояний) на амбулаторном этапе могут способствовать улучшению качества и увеличению продолжительности жизни пациентов пожилого возраста.

**Цель исследования.** Оценка когнитивных нарушений у гериатрических пациентов в амбулаторной практике.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе БУЗ ВО ВГКП № 1 (г. Воронеж) в рамках профилактической акции «День пожилого человека». В исследовании приняли участие 421 пациент (69 мужчин, 352 женщины), средний возраст составил  $68 \pm 5,5$  года. Всем пациентам оценивали риск падений и переломов с использованием шкалы Frax, проводили скрининг когнитивных изменений с помощью теста Mini-Cog, измеряли артериальное давление (АД). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistics.

**Результаты.** У 35% пациентов отмечалась неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) (при этом пациенты регулярно принимали лекарственные средства — 56%). Также было выявлено повышение АД более 180/110 мм рт. ст. при проведении физикального осмотра. При оценке когнитивных изменений было выявлено: более 50% исследуемых пациентов испытывают значительные трудности при выполнении заданий, что может свидетельствовать о развитии деменции различной степени тяжести (у 26% — легкой степени тяжести, 48% — средней степени тяжести, 26% — тяжелой степени тяжести). При сборе анамнеза у пациентов также отмечались значительные трудности, и им требовалось больше времени при ответах на вопросы (у 32% — не было возможности назвать принимаемые лекарственные средства, 68% испытывали трудности в ориентации во времени, месте, собственной личности). Было выявлено, что подобные нарушения отмечались чаще у мужчин (56% случаев). При оценке риска падений и переломов по шкале Frax отмечался высокий (35%) или очень

высокий (28%) 10-летний риск осложнений, что может говорить о развитии остеопоротических изменений различной степени тяжести. Также было выявлено, что у ближайших родственников 30% пациентов были диагностированы переломы различных локализаций в анамнезе, а также прием глюкокортикоидных средств ( $p < 0,006$ ).

**Выводы.** Было выявлено значительное увеличение факторов риска развития патологических состояний у пациентов пожилого возраста (когнитивные нарушения — деменция, остеопоротические изменения), которые требуют дальнейшей лабораторной и инструментальной диагностики для верификации диагноза. Оценка факторов риска на амбулаторном этапе способствует своевременной как немедикаментозной, так и медикаментозной коррекции (создание безопасного быта, организация комфортной среды, когнитивный тренинг, профилактика развития тревожно-депрессивных состояний, индивидуальный подбор лекарственной терапии, профилактика развития осложнений гипертонической болезни), что влечет за собой абсолютное улучшение качества жизни гериатрических пациентов.

**Ключевые слова:** факторы риска; когнитивные нарушения; профилактика; гериатрия.

**Для цитирования:** Лагутина С.Н., Зуйкова А.А., Есина Е.Ю., Добрынина И.С., Чижков П.А., Скуратова О.С. Оценка факторов риска когнитивных нарушений у гериатрических пациентов в амбулаторной практике. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 226–228.

## RISK FACTORS ASSESSMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENTS IN GERIATRIC PATIENTS IN OUTPATIENT PRACTICE

**Lagutina S.N.<sup>1</sup>, Zuikova A.A.<sup>1</sup>, Esina E.Yu.<sup>1\*</sup>, Dobrynina I.S.<sup>1</sup>, Chizhkov P.A.<sup>2</sup>, Skuratova O.S.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

<sup>2</sup> Voronezh City Clinical Hospital № 1, Voronezh, Russia

**Relevance.** Cognitive changes are one of the most common diseases in older patients. Neurodegenerative, cerebrovascular, and metabolic disorders are the most important triggers for development of cognitive dysfunction. Correction of risk factors, conducting screening (tests assessing the risk of falls and fractures (osteoporosis is the most common cause of falls in older people), the risk of developing cognitive impairment), assessment of physical health indicators (medication intake, medical history, the presence of exacerbations, decompensated conditions) carried out in outpatient clinic can help improve the quality and increase the life expectancy of older patients.

**Aim.** Assessment of cognitive impairment in geriatric patients in outpatient practice.

**Materials and methods.** The study was conducted on the basis of the Voronezh City Clinical Hospital № 1 as a part of the preventive campaign “Day of Older

People,” in which 421 patients (69 men, 352 women), whose mean age was 68  $\pm$  5.5 years, took part. Every patient underwent a risk evaluation for falls and fractures using the Frax scale, cognitive changes were screened with the Mini-Cog test and blood pressure (BP) was recorded. Statistical data processing was carried out using the Statistics program.

**Results.** In total 35% of patients had uncontrolled arterial hypertension (AH) (at the same time, number of patients who took medications regularly – 56%). An increase in blood pressure above 180/110 mm during a physical examination was also detected. When assessing cognitive changes, it was revealed that more than 50% of the studied patients experience significant difficulties in performing tasks, which may indicate the development of dementia of varying severity (in 26% – mild severity, 48% – moderate severity, 26% – severe severity). When collecting anamnesis, patients also noted significant difficulties, which required more time when answering questions (32% were unable to name the medications they were taking, 68% had difficulty in orienting themselves in time, place, and their own personality). It was found that such disorders were observed more often in men (56% of cases). When assessing the risk of falls and fractures using the Frax scale, a high (35%) or very high (28%) 10-year risk of complications was noted, which may indicate the development of osteoporotic changes of varying severity. It was also revealed that the closest relatives of 30% of patients were diagnosed with a history of fractures of various locations, as well as taking glucocorticosteroids ( $p < 0.006$ ).

**Conclusions.** A significant increase in risk factors for the development of pathological conditions in older patients (cognitive impairment – dementia, osteoporotic changes) was identified, which require further laboratory and instrumental diagnostics to verify the diagnosis. Assessment of risk factors at the outpatient level contributes to timely both non-pharmacological and medicinal correction (creation of a safe life, organization of a comfortable environment, cognitive training, prevention of the development of anxiety and depression, individual selection of medications, prevention of development of hypertension complications), which entails absolute improvement in the quality of life in geriatric patients.

**Keywords:** risk factors; cognitive impairment; prevention; geriatrics.

**For citation:** Lagutina S.N., Zuikova A.A., Esina E.Yu., Dobrynina I.S., Chizhkov P.A., Skuratova O.S. Risk Factors Assessment of Cognitive Impairments in Geriatric Patients in Outpatient Practice. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 226–228.

**\*Автор, ответственный за переписку:** Есина Е.Ю. E-mail: elena.esina62@mail.ru

# ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ НЕКОТОРЫХ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И НАЛИЧИЯ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

Мачехина Л.В.\*

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

**Цель исследования** — изучение связи гормонально-метаболического статуса с гериатрическими синдромами у долгожителей.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на базе ОСП РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова совместно с ФГБУ «ЦСП» ФМБА. В исследуемую группу включались лица в возрасте 90 лет и старше, для которых проводилась комплексная гериатрическая оценка со сбором анамнеза, применением гериатрических шкал и опросников (MMSE, SARC-F, MNA, «Возраст не помеха» и другие), забор образцов крови для оценки параметров липидограммы, показателей углеводного обмена, гормонов, длины теломер. В фокусе особого внимания было исследование параметров гормонально-метаболического статуса у долгожителей со старческой астенией (СА) и взаимосвязь уровня витамина D с гериатрическими синдромами. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 30 от 24.12.2019). Статистический анализ и визуализация данных проводились с помощью языков программирования R версии 4.1.3 и Python версии 3.9.

**Результаты исследования.** В общей сложности в исследование были включены 3007 человек, соответствующих критериям включения. СА была обнаружена у 627 (82,6%) из 759 мужчин и 2061 (91,7%) из 2248 женщин. Было выявлено, что статистически значимую обратную связь со СА имеют: уровень 25-ОН витамина D (увеличение концентрации 25-ОН витамина D на 10 нг/мл снижало шансы наличия СА на 11% (95% ДИ 0,0001%, 21%), уровень аполипопротеина A1 (увеличение концентрации аполипопротеина A1 на 10 мг/дл снижало шансы наличия СА на 8% (95% ДИ 3%, 12%), альбумина (повышение уровня альбумина на 10 г/л снижало шансы наличия СА на 36% (95% ДИ 12%, 53%) и свободного трийодтиронина (увеличение свободного трийодтиронина на 2 пмоль/л снижало шансы наличия СА на 37% (95% ДИ 8%, 57%). Средний уровень 25-гидроксивитамина D в группе составил 9 нг/мл, у 86,7% участников был выявлен дефицит 25(OH)D, у 8,4% — недостаточность. По результатам межгруппового сравнения значимую связь с группой уровня витамина D показали мальнуриция, саркопения и когнитивные нарушения. Однако при введении поправок на полноценность питания и физическую активность, статистическая значимость ассоциации уровня витамина D сохранялась только для когнитивных нарушений.

**Заключение.** Маркерами, ассоциированными с наличием СА среди долгожителей, можно считать низкие уровни 25-ОН витамина D, аполи-

аполипопротеина А1, свободного трийодтиронина и альбумина. Профилактическая ценность коррекции данных показателей заслуживает дальнейшего изучения.

Также в данном исследовании впервые в РФ освещена проблема дефицита витамина D в популяции долгожителей и его взаимосвязь с наличием гериатрических синдромов. Полученные результаты об ассоциации дефицита витамина D с когнитивными нарушениями могут стать отправной точкой для последующих интервенционных исследований о возможности модификации данного состояния пищевыми добавками.

**Ключевые слова:** гериатрия; долгожители; старческая астения; биомаркер; 25-ОН витамин D; аполипопротеин А1; трийодтиронин; альбумин.

**Для цитирования:** Мачехина Л.В. Изучение взаимосвязи некоторых гормонально-метаболических параметров и наличия гериатрических синдромов у долгожителей. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 229–231.

## THE ASSOCIATION BETWEEN SOME HORMONAL AND METABOLIC PARAMETERS AND GERIATRIC SYNDROMES IN ADULTS AGED 90 AND OLDER

**Machehkina L.V.**

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

**Aim.** This study aimed to investigate the associations between hormonal and metabolic status and geriatric syndromes in centenarians.

**Materials and methods.** The study was carried out at Pirogov Russian National Research Medical University together with the Federal State Budgetary Institution FMBA. The study group included participants aged 90 and older, for whom a comprehensive geriatric assessment was carried out with the past medical history, the use of geriatric scales and questionnaires (MMSE, SARC-F, MNA and others), as well as collection of blood samples for assessment lipid profile parameters, carbohydrate metabolism indicators, hormones, telomere length. Special attention was paid to the assessment of hormonal-metabolic status in participants aged 90 and older with frailty and associations between vitamin D levels and geriatric syndromes. The study was approved by the local ethics committee (protocol No. 30 of December 24, 2019). Statistical analysis and data visualization were performed using the programming languages R version 4.1.3 and Python version 3.9.

**Results.** A total of 3007 people who met the inclusion criteria were enrolled in the study. Frailty was found in 627 (82.6%) of 759 men and 2061 (91.7%) of 2248 women. It was found that a statistically significant inverse association with frailty had the following: 25-OH vitamin D levels (increasing the concentration of 25-OH vitamin D by 10 ng/ml reduced the odds of having SA by 11% (95% CI 0.0001%, 21%) , apolipoprotein A1 (a 10 mg/dL increase in apolipoprotein A1 concentration reduced the odds of having SA by 8% (95%

CI 3%, 12%), albumin (a 10 g/L increase in albumin reduced the odds of having SA by 36% (95 % CI 12%, 53%) and free triiodothyronine (a 2 pmol/L increase in free triiodothyronine reduced the odds of having SA by 37% (95% CI 8%, 57%). The mean 25-hydroxyvitamin D level in the group was 9 ng/ ml, 86.7% of participants had 25(OH) D deficiency, 8.4% had insufficiency. According to the results of intergroup comparison, a significant association with the vitamin D level group was shown by malnutrition, sarcopenia and cognitive impairment. However, when adjusting for nutritional status, diet and physical activity, the statistical significance of the association of vitamin D levels remained only for cognitive impairment.

**Conclusion.** Low levels of 25-OH vitamin D, apolipoprotein A1, free triiodothyronine and albumin can be considered as possible biomarkers associated with the presence of frailty among people aged 90 and older. The preventive value of correcting these parameters deserves further study. Also, this study, for the first time in the Russian Federation, highlights the problem of vitamin D deficiency in the population aged 90 and older and its associations with the presence of geriatric syndromes. The obtained results on the association of vitamin D deficiency with cognitive impairment can become a starting point for subsequent intervention studies on the possibility of modifying this condition with nutritional supplements.

**Keywords:** geriatrics; centenarians; frailty; biomarker; 25-OH vitamin D; apolipoprotein A1; triiodothyronine; albumin.

**For citation:** Macheckhina L.V. The Association between Some Hormonal and Metabolic Parameters and Geriatric Syndromes in Adults Aged 90 and Older. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 229–231.

# КОМПЛЕКСНАЯ ГЕРОНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Мачехина Л.В.\*

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

Внутренние способности — важнейшая концепция здорового старения — определяются ВОЗ как «совокупность всех физических и умственных способностей, которые человек может использовать в любой момент времени». Жизненная способность считается основной физиологической детерминантой внутренней жизнеспособности. В целях содействия измерению и мониторингу жизнеспособности была создана рабочая группа из сотрудников ВОЗ и двадцати экспертов, представляющих шесть регионов ВОЗ, для обсуждения и уточнения характеристик жизнеспособности и разработки четкого рабочего определения этой концепции. Были идентифицированы потенциальные биомаркеры для измерения жизнеспособности, и было разработано следующее согласованное рабочее определение: жизнеспособность — это физиологическое состояние (обусловленное нормальными или ускоренными процессами биологического старения), возникающее в результате взаимодействия между множеством физиологических систем, что отражается в уровне энергии и обмена веществ, нервно-мышечной функции, а также функции иммунитета и реакции организма на стресс.

Концепция оценки статуса здоровья подразумевает в первую очередь создание так называемой комплексной геронтологической оценки, включающей оценку доменов функционального, когнитивного, психологического статуса и определения ряда биомаркеров.

**Ключевые слова:** здоровое старение; внутренние способности; жизнеспособность.

**Для цитирования:** Мачехина Л.В. Комплексная геронтологическая оценка. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 232–233.

## COMPREHENSIVE GERONTOLOGICAL ASSESSMENT

**Machechina L.V.\***

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

Intrinsic ability, a core concept of healthy aging, is defined by the WHO as “the sum of all the physical and mental abilities that a person can use at any given time.” Vital capacity is considered the primary physiological determinant of intrinsic vitality. To facilitate the measurement and monitoring of viability, a working group of WHO staff and twenty experts representing six WHO regions was convened to discuss and clarify the characteristics of viability and develop

a clear operational definition of the concept. Potential biomarkers for measuring vitality have been identified and the following consensus working definition has been developed: Vitality is a physiological state (due to normal or accelerated biological aging processes) resulting from the interaction between multiple physiological systems, as reflected in energy and metabolism , neuromuscular function, as well as immune function and the body's response to stress.

The concept of assessing health status implies, first of all, the creation of a so-called comprehensive gerontological assessment, including assessment of domains of functional, cognitive, psychological status and determination of a number of biomarkers.

**Keywords:** healthy ageing; intrinsic ability; vitality.

**For citation:** Machekhina L.V. Comprehensive Gerontological Assessment. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 232–233.

**\*Автор, ответственный за переписку:** Мачехина Любовь Викторовна.  
E-mail: [mlv66@list.ru](mailto:mlv66@list.ru)

# КАЛЬКУЛЯТОРЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: СЛОЖНОСТИ ТРАНСЛЯЦИИ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

Мельницкая А.А.\*<sup>1</sup>, Мачехина Л.В.<sup>1</sup>

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

**Введение.** Биологический возраст — это показатель функциональной сохранности организма. Он является лучшим предиктором состояния здоровья и смертности, чем хронологический возраст, а также потенциально позволяет оценить эффективность геропротективных интервенций. Биологический возраст рассчитывается с использованием биомаркеров старения — различных биохимических, генетических, фенотипических и функциональных особенностей организма. Для измерения биологического возраста используются методы статистического анализа и нейронные сети с глубоким машинным обучением. Получившиеся формулы и методы расчета называются калькуляторами биологического возраста, или «часами старения».

**Цель исследования.** Изучить существующие калькуляторы биологического возраста и описать потенциальные сложности их трансляции в клиническую практику.

**Материалы и методы.** Проведен обзор литературы на платформе PubMed за последние 5 лет. Поиск выполнялся по ключевым словам «aging clocks, aging clock, age clock, biological age» за период с 2018 по 2023 год. В поисковый запрос были включены обзоры, систематические обзоры и метаанализы. Всего было найдено 136 статей, соответствующих поисковому запросу.

**Результаты исследования.** По результатам анализа литературы были получены данные о том, что самые точные существующие в настоящее время «часы старения» — эпигенетические часы второго поколения. Они позволяют оценить как биологический возраст, так и смертность от всех причин (DNAm PhenoAge, DNAm GrimAge), а также принять во внимание потенциальный фенотип старения. Данные, необходимые для указанных эпигенетических калькуляторов биологического возраста, включают не только информацию о метилировании ДНК, но также дополнительную информацию: некоторые клинические показатели (PhenoAge, GrimAge), а также индекс курения (GrimAge).

Однако малодоступность оценки метилирования ДНК может вызвать сложности при попытке трансляции эпигенетических «часов старения» в клиническую практику. С этой точки зрения оценка биологического возраста с помощью спектрометрии и хроматографии на данных протеома или метаболома, а также анализ фекальной микробиоты, ассоциированной с биологическим возрастом человека, могла бы оказаться более жизнеспособной для рутинной практики.

В то же время существующие «часы старения» не позволяют объективно оценивать биологический возраст, так как либо рассматривают ограниченный объем данных (как, например, глубокие микробиотические часы Гал-

кина), либо в то время как известно, что разные типы клеток имеют разный темп старения, анализируют данные очень крупного недифференцированного массива биоматериала (как мультитканевые эпигенетические часы Ховарта или метаболомные часы на основе данных крови и мочи Мануэлы Рист). Наконец, не до конца ясно, какие именно механизмы старения лежат в основе получаемых данных о биологическом возрасте, следовательно, точки для геропротективных вмешательств остаются неочевидными. На наш взгляд, недостаточно высокая прогностическая ценность и сложность реализации в настоящее время в наибольшей степени ограничивают трансляцию существующих «часов старения» в клиническую практику. Требуется дальнейшая работа над созданием множества узкоспециализированных калькуляторов, оценивающих биологический возраст различных тканей организма и не требующих сложных инвазивных методов забора биоматериалов, и машинной модели, обученной анализу большого массива данных для создания более точного интегративного показателя в виде биологического возраста отдельного индивида.

**Заключение.** Существующие «часы старения» дают оценку функциональной сохранности организма и прогнозируют исходы. Однако невысокая точность и низкая доступность сложных методов обработки информации в настоящее время ограничивают трансляцию этого инструмента в клиническую практику, и требуется совершенствование имеющихся моделей калькуляторов биологического возраста.

**Ключевые слова:** калькулятор биологического возраста; часы старения; биологический возраст; биомаркеры старения.

**Для цитирования:** Мельницкая А.А., Мачехина Л.В. Калькуляторы биологического возраста: сложности трансляции в клиническую практику. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 234–236.

## AGEING CLOCKS: CHALLENGES WHEN TRANSLATING INTO CLINICAL PRACTICE

Melnitskaia A.A.\*<sup>1</sup>, Machezhina L.V.<sup>1</sup>

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

**Introduction.** Biological age is an indicator of the functional integrity of the body. It is a more accurate predictor of health status and mortality compared to chronological age, and also has the potential to evaluate the effectiveness of geroprotective interventions. Biological age is calculated using biomarkers of aging, which include various biochemical, genetic, phenotypic and functional characteristics of the body. To measure biological age, statistical analysis methods and neural networks with deep machine learning are used. The resulting formulas and calculation methods are called biological age calculators or “ageing clocks”. Purpose. Our study was aimed to examine existing biological age calculators and describe the potential difficulties of translating them into clinical practice.

**Materials and methods.** A literature review was performed on the PubMed platform spanning the last 5 years. The search was performed using the keywords "aging clocks, ageing clock, age clock, biological age" for the period from 2018 to 2023. Reviews, systematic reviews, and meta-analyses were included in the search query. A total of 136 articles matching the search query were found.

**Research results.** The results derived from the literature analysed, demonstrated that the most accurate currently existing "ageing clock" is the second generation epigenetic clock. They estimate both biological age and all-cause mortality (DNAm PhenoAge, DNAm GrimAge), as well as take into account the potential aging phenotype. The data required for these epigenetic biological age calculators includes not only DNA methylation information, but also additional information: some clinical indicators (PhenoAge, GrimAge), as well as a smoking index (GrimAge).

However, the lack of availability of DNA methylation assessment may cause difficulties when translating the epigenetic "aging clock" into clinical practice. From this perspective, the assessment of biological age using spectrometry and chromatography on proteome or metabolome data, as well as the analysis of fecal microbiota associated with human biological age, might be more viable for routine practice.

At the same time, the existing "ageing clocks" do not allow an objective assessment of biological age, since they either consider a limited amount of data (such as Galkin's deep microbiotic clock), or while it is known that different types of cells have different rates of aging, analyze data from a very large undifferentiated array of biomaterial (like Howarth's multi-tissue epigenetic clock or Manuela Rist's metabolomic clock based on blood and urine data). Finally, it is not entirely clear which exact mechanisms of aging underlie the data obtained on biological age; therefore, the points for geroprotective interventions remain unclear.

In our opinion, the limited predictive precision and challenging implementation process are the primary hindrances to translating the existing "aging clock" into clinical practice. Further studies are required to create a variety of highly specialized calculators that estimate the biological age of various body tissues and do not require complex invasive methods of collecting biomaterials, and a machine model trained to analyze a large array of data to create a more accurate integrative indicator in the form of the biological age of an individual.

**Conclusion.** The existing "aging clock" assesses the functional integrity of the body and predicts outcomes. However, the low accuracy and low availability of complex information processing methods currently limit the translation of this tool into clinical practice and require improvement of existing models of biological age calculators.

**Keywords:** aging clocks; ageing clock; age clock; biological age; biomarkers of ageing.

**For citation:** Melnitskaia A.A., Machekhina L.V. Ageing Clocks: Challenges when Translating into Clinical Practice. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 234-236.

**\*Автор, ответственный за переписку:** Мельницкая Александра Андреевна. E-mail: melnickaya\_aa@rgnkc.ru

# РАЗРАБОТКА «ЧАСОВ СТАРЕНИЯ» НА ОСНОВЕ НОВЫХ АЛЛЕЛЬНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ

Мироненко Я.В.<sup>1\*</sup>, Примак А.Л.<sup>2</sup>, Карагяур М.Н.<sup>3</sup>, Арбатский М.С.<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> Институт регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный центр, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

**Цель исследования** — создание «часов старения», учитывающих новые аллельные полиморфизмы в результатах полногеномного секвенирования, для определения биологического возраста.

Для изучения структуры данных были использованы .vcf-файлы 21 образца из исследования, посвященного установлению роли отдельных геномных вариантов факторов морфогенеза головного мозга в развитии когнитивных нарушений. В качестве исходных данных собственного исследования будут использованы результаты полногеномного секвенирования (GWAS) в формате .vcf. Для анализа данных будут применены методы корреляционного анализа и машинного обучения. Предлагается следующий алгоритм обработки данных: препроцессинг сырых данных, сравнение найденных полиморфизмов с известными, установление зависимости между обнаруженными полиморфизмами и известными возраст-ассоциированными заболеваниями, оценка статистической значимости найденных новых полиморфизмов с возрастными показателями (использование обученных моделей), выбор модели, проверка работы «часов».

В процессе разработки алгоритма была изучена структура .vcf-файлов с целью автоматизации поиска новых аллельных полиморфизмов в генах с известным участием в развитии возраст-ассоциированных заболеваний. Анализ результатов полноэкзомного секвенирования 21 образца позволил идентифицировать несколько геномных вариантов (rs6265, rs4760, rs4758443 и др.), ассоциированных, по данным литературы, с нарушением развития головного мозга и возникновением когнитивных нарушений, а также возраст-ассоциированных заболеваний. Предварительные результаты анализа демонстрируют, что предложенный метод обработки биоинформационических данных потенциально может быть использован для оценки биологического возраста исследуемого образца, однако малый объем выборки не позволяет установить точность предложенного метода анализа. По этой причине планируется провести анализ 5000 дополнительных образцов, в ходе которого будет проведена оптимизация алгоритмов предлагаемых «часов старения» и оценена их точность.

Анализ большей выборки биологических образцов от пациентов с возраст-ассоциированными заболеваниями позволит выявить новые аллельные полиморфизмы, что в дальнейшем повысит точность «часов старения».

**Ключевые слова:** «часы старения»; биологический возраст; биоинформатика старения; генетика старения; GWAS.

**Для цитирования:** Мироненко Я.В., Примак А.Л., Карагяур М.Н., Арбатский М.С. Разработка «часов старения» на основе новых аллельных полиморфизмов. *Проблемы геронавки*. 2023; 4: 237–239.

## DEVELOPING "AGING CLOCKS" BASED ON NOVEL ALLELIC POLYMORPHISMS

**Mironenko I.V.<sup>1\*</sup>, Primak A.L.<sup>2</sup>, Karagyaour V.N.<sup>3</sup>, Arbatsky M.S.<sup>1</sup>**

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

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

<sup>3</sup> Institute for Regenerative Medicine, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

The aim of this study is to create an "aging clock" that accounts for novel allelic polymorphisms in full-genome sequencing results to determine biological age.

The .vcf files of 21 samples from a study investigating the role of individual genomic variants of brain morphogenesis factors in the development of cognitive impairment were used to examine the data structure. Full genome sequencing (GWAS) results in .vcf format will be used as raw data from our own study. Correlation analysis and machine learning methods will be applied to analyze the data. The following algorithm for data processing is proposed: preprocessing of raw data, comparison of found polymorphisms with known polymorphisms, establishment of correlation between found polymorphisms and known age-associated diseases, assessment of statistical significance of found new polymorphisms with age-associated parameters (using trained models), model selection, and "clock" validation.

In the process of algorithm development, the structure of .vcf files was studied in order to automate the search for new allelic polymorphisms in genes with known involvement in the development of age-associated diseases. Analysis of full-exome sequencing results from 21 samples identified several genomic variants (rs6265, rs4760, rs4758443, etc.) associated with impaired brain development and the occurrence of cognitive impairment and age-associated diseases according to the literature. Preliminary results of the analysis demonstrate that the proposed bioinformatics data processing method can potentially be used to estimate the biological age of the study sample; however, the small sample size does not allow us to establish the accuracy of the proposed analysis method. For this reason, an analysis of 5000 additional samples is planned to optimize the proposed "aging clock" algorithms and evaluate their accuracy.

Analysis of a larger sample of biological samples from patients with age-associated diseases will make it possible to identify new allelic polymorphisms, which will further improve the accuracy of the "aging clock".

**Keywords:** "aging clocks"; biological age; bioinformatics of aging; genetics of aging; GWAS.

**For citation:** Mironenko I.V., Primak A.L., Karagyaur V.N., Arbatsky M.S. Developing "Aging Clocks" Based on Novel Allelic Polymorphisms. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 237–239.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Johnson AA, English BW, Shokhirev MN, Sinclair DA, Cuellar TL. Human age reversal: Fact or fiction? *Aging Cell*. 2022 Aug;21(8):e13664. doi: 10.1111/acel.13664. Epub 2022 Jul 2. PMID: 35778957; PMCID: PMC9381899.
2. Buckley, M.T., Sun, E.D., George, B.M. et al. Cell-type-specific aging clocks to quantify aging and rejuvenation in neurogenic regions of the brain. *Nat Aging* 3, 121–137 (2023). <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00335-4>
3. Higgins-Chen AT, Thrush KL, Wang Y, Minteer CJ, Kuo PL, Wang M, Niimi P, Sturm G, Lin J, Moore AZ, Bandinelli S, Vinkers CH, Vermetten E, Rutten BPF, Geuze E, Okhuijsen-Pfeifer C, van der Horst MZ, Schreiter S, Gutwinski S, Luykx JJ, Picard M, Ferrucci L, Crimmins EM, Boks MP, Hägg S, Hu-Seliger TT, Levine ME. A computational solution for bolstering reliability of epigenetic clocks: Implications for clinical trials and longitudinal tracking. *Nat Aging*. 2022 Jul;2(7):644–661. doi: 10.1038/s43587-022-00248-2. Epub 2022 Jul 15. PMID: 36277076; PMCID: PMC9586209.
4. Reed E, Nunez S, Kulp D, Qian J, Reilly MP, Foulkes AS. A guide to genome-wide association analysis and post-analytic interrogation. *Stat Med*. 2015 Dec 10;34(28):3769–92. doi: 10.1002/sim.6605. Epub 2015 Sep 6. PMID: 26343929; PMCID: PMC5019244.
5. Chang M, He L, Cai L. An Overview of Genome-Wide Association Studies. *Methods Mol Biol*. 2018;1754:97–108. doi: 10.1007/978-1-4939-7717-8\_6. PMID: 29536439

**\*Автор, ответственный за переписку:** Мироненко Ярослав Владимирович. E-mail: mironenko\_iv@rgnkc.ru

# ВОЗРАСТ НЕ ПРИГОВОР В ХИРУРГИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Мкртчян А.Н.<sup>1\*</sup>, Шастина В.Р.<sup>1,2</sup>, Горин С.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «ГБВ № 2 ДЗМ», Москва, Россия

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

**Актуальность.** Атеросклеротическое поражение сонных артерий составляет 17–20% от общего числа поражений всех ветвей аорты. Это является основной причиной развития ишемических инсультов (30–52% случаев). Каротидная эндартерэктомия — один из радикальных методов лечения профилактики этого осложнения. На сегодняшний день не существует достаточно эффективного медикаментозного лечения.

**Цель исследования** — изучить непосредственные результаты хирургического лечения, оценить безопасность и обоснованность применения регионарной анестезии при выполнении каротидной эндартерэктомии у пациентов старшей возрастной группы (60 лет и более).

**Материалы и методы.** В исследование включены 193 пациента с патологией брахиоцефальных артерий, находящиеся на стационарном лечении в отделении сосудистой хирургии Госпиталя ветеранов войн №2 города Москвы с марта 2021 года по декабрь 2022 года: 116 (60,1%) мужчин, 77 (39,9%) женщин, в возрасте от 60 до 96 лет, средний возраст составил 78,5 года. Причиной поражения сонных артерий являлся атеросклероз и атеросклероз в сочетании с патологической извитостью ВСА.

При определении показаний к операции на сонной артерии учитывали клиническую картину, степень стеноза (70% и более), характер атеросклеротической бляшки и степень линейной скорости кровотока (ЛСК) на патологической извитости ВСА.

Всем пациентам в предоперационном периоде проводилась консультация гериатра с комплексной гериатрической оценкой и выполнялась ревизия лекарственных препаратов, также КТ-ангиография брахиоцефальных артерий с оценкой Виллизиевого круга, нативное КТ головного мозга, ЭГДС, ЭХО-КГ, УЗДС БЦА. Пациенты проконсультированы кардиологом, неврологом, медицинским психологом. При проведении оперативного вмешательства использовалась общая анестезия в 8 (3,9%) случаях и регионарная анестезия в 185 (96,1%) случаях. При выполнении регионарной анестезии использовалось сочетание проводниковой и местной инфильтрационной анестезии — выполнялись глубокая (боковым и (или) передним доступом) и поверхностная блокады шейного сплетения, инфильтрация мягких тканей в области угла нижней челюсти.

**Результаты.** Летальность — 4 случая, или 2,0% (у одно из четырех пациентов причина смерти — повторный инсульт, у трех — острый инфаркт миокарда). Три инсульта, или 1,5% (один из пациентов умер, у другого в течение двух часов была выполнена тромбэктомия с регрессом неврологической клиники и полным восстановлением, у третьего пациента через

месяц после ОНМК неврологическая клиника нивелирована). Повторные операции по поводу кровотечения были у двух пациентов, 1,0%. Раневых проблем не отмечалось.

**Выводы.** Внедрение в практическую деятельность хирургии гериатрических шкал позволяет осуществлять более тщательный подбор пациентов на оперативное лечение, при этом выбор основан не на возрасте пациента, а на его физическом и когнитивном статусе, что позволяет минимизировать риски осложнений в периоперационном и отдаленном послеоперационном периодах.

Использование регионарной анестезии с одновременной оценкой толерантности к ишемии головного мозга позволяет наиболее достоверно осуществлять контроль защиты головного мозга к временной окклюзии сонных артерий, что дает возможность своевременного проведения мер для профилактики интраоперационных ишемических повреждений в виде использования временного обходного шунта.

Безопасность методики позволяет применять ее у пациентов старшей возрастной группы с сопутствующими патологиями и высоким анестезиологическим риском.

В настоящее время основными направлениями в выборе обезболивания при операциях на сонных артериях является общая анестезия.

Регионарная анестезия до сих пор является обсуждаемым методом при операциях на сонных артериях. Работы и статьи указывают как на преимущества, так и на недостатки каждого из методов обезболивания. В нашей повседневной работе доля регионарной анестезии в общей структуре обезболивания при КЭАЭ составляет более 95%.

**Ключевые слова:** пожилой и старческий возраст; каротидная эндартерэктомия; регионарная анестезия.

**Для цитирования:** Mkrtchyan A.N., Shastina V.R., Gorin S.G. Возраст не приговор в хирургии сонных артерий. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 240-243.

## CAROTID ARTERY SURGERY IN OLDER AND OLDEST-OLD PATIENTS

Mkrtchyan A.N.<sup>1\*</sup>, Shastina V.R.<sup>1,2</sup>, Gorin S.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> War Veterans Hospital No. 2, Moscow, Russia

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

**Relevance.** Atherosclerotic involvement of the carotid arteries accounts for 17-20% of all lesions among the total number of lesions in all branches of the aorta. It is the main cause of ischemic strokes (30-52% of cases). Carotid endarterectomy is one of the radical methods for treating and preventing this complication, as there is currently no other sufficiently effective pharmacological treatment.

**Aim** to investigate the immediate outcomes of surgical treatment, assess the safety and rationale of using regional anesthesia in performing carotid endarterectomy in older patients (aged 60 and above).

**Materials and methods.** The study included 193 patients with brachiocephalic artery pathology who were hospitalized in the Vascular Surgery Department of the War Veterans Hospital No. 2 in Moscow from March 2021 to December 2022: 116 (60.1%) males, 77 (39.9%) females, aged 60 to 96 years, with a mean age of 78.5 years. The cause of carotid artery involvement was atherosclerosis and atherosclerosis combined with pathological tortuosity of the vessel.

When determining the indications for surgery on the carotid artery, the clinical picture, degree of stenosis (70% or more), characteristics of the atherosclerotic plaque, and linear flow velocity (LFV) on the pathologically tortuous vessel were taken into account.

All patients underwent preoperative consultation with a geriatrician for comprehensive geriatric assessment (CGA) and medication review. They also underwent CT angiography of the brachiocephalic arteries with evaluation of the Willis Circle, native CT of the brain, esophagogastroduodenoscopy, echocardiography, carotid ultrasound, and consultations with a cardiologist, neurologist, and medical psychologist. General anesthesia was used in 8 cases (3.9%) and regional anesthesia in 185 cases (96.1%) during the surgical intervention. Regional anesthesia involved a combination of conduction and local infiltrative anesthesia, including deep (cervical and/or anterior approach) and superficial cervical plexus block and infiltration of soft tissues in the area of the mandibular angle.

**Results.** The mortality rate was 2.0% (4 patients), with one death due to recurrent stroke and three deaths due to acute myocardial infarction. There were 3 cases of stroke (1.5%): one patient died, one underwent thrombectomy within 2 hours with regression of neurological symptoms and full recovery, and one patient had neurological symptoms resolved one month after the stroke. Two patients (1.0%) required repeat surgery due to bleeding. No wound-related issues were noted.

**Conclusion.** The implementation of geriatric scales in surgical practice allows for a more careful selection of patients for surgical treatment based on their physical and cognitive status rather than solely on age, which helps minimize the risks of complications in the perioperative and postoperative periods. The use of regional anesthesia with simultaneous assessment of tolerance to cerebral ischemia allows for reliable monitoring of cerebral protection during temporary occlusion of the carotid arteries, enabling timely measures for preventing intraoperative ischemic injuries, such as the use of temporary bypass shunts. The safety of the technique allows its application in older patients with comorbidities and high anesthesiological risk. Currently, general anesthesia remains the main choice for analgesia during carotid artery surgeries. Regional anesthesia is still a subject of discussion in carotid artery surgeries. Studies and articles highlight both the advantages and disadvantages of each analgesic method. In our daily practice, regional anesthesia accounts for more than 95% of the total analgesic approach in carotid endarterectomy.

**Keywords:** older and oldest-old; carotid endarterectomy; regional anesthesia.

**For citation:** Mkrtchyan A.N., Shastina V.R., Gorin S.G. Carotid Artery Surgery in Older and Oldest-Old Patients. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 240–243.

**\*Автор, ответственный за переписку:** Мкртчян Артур Норикович.  
E-mail: [mkrtchjan@list.ru](mailto:mkrtchjan@list.ru)

# ЗНАЧЕНИЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ КОНСУЛЬТАЦИЙ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАБОТЫ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Нехаенко Н.Е.<sup>1</sup>, Остроушко Н.И.<sup>1</sup>, Черкашенко Т.А.<sup>2</sup>, Есина Е.Ю.<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Департамент здравоохранения Воронежской области, Воронеж, Россия

<sup>2</sup> Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская больница №4», Воронеж, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

**Актуальность.** Телемедицинские консультации, проводимые специалистами Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, являются одним из важнейших направлений работы гериатрической службы, ориентированным на поддержание активного долголетия.

**Цель исследования.** Анализ структуры телемедицинских консультаций, проводимых по профилю «гериатрия».

**Материалы и методы.** Материалом для исследования послужили ежегодные отчеты главного внештатного специалиста гериатра Воронежской области.

**Результаты.** В 2020 и 2021 годах с экспертами НМИЦ по профилю «гериатрия» в Воронежской области было проведено 14 и 30 телемедицинских консультаций (ТМК) соответственно. В 2022 году число ТМК увеличилось и достигло 48, Воронежская область заняла 7-е место среди регионов Российской Федерации. За три квартала 2023 года в Воронежской области проведено 56 ТМК.

ТМК проводятся по графику, утвержденному Департаментом здравоохранения Воронежской области. Врачи-гериатры города Воронежа и Воронежской области принимают активное участие в подготовке больных и предоставлении требуемых документов. Специалисты Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России предоставляют протоколы консультаций, в которых подробно отражены рекомендации по обследованию и лечению пациентов старших возрастных групп. Анализ проведенных ТМК показал, что преобладают больные, страдающие старческой астенией легкой и умеренной степени тяжести, сердечно-сосудистыми и эндокринными заболеваниями. Повышение эффективности лечения этих больных позволит улучшить их автономность и, следовательно, повысить качество жизни.

**Выводы.** Использование регионального сегмента ЕГИСЗ при проведении телемедицинских консультаций «врач — врач» позволяет повысить эффективность лечебных мероприятий с пациентами старших возрастных групп по профилю «гериатрия».

**Ключевые слова:** телемедицинские консультации; гериатрия.

**Для цитирования:** Нехаенко Н.Е., Остроушко Н.И., Черкашенко Т.А., Есина Е.Ю. Значение телемедицинских консультаций для повышения эффективности работы гериатрической службы Воронежской области. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 244–246.

## THE IMPORTANCE OF TELEMEDICAL CONSULTATIONS FOR INCREASING THE EFFICIENCY OF GERIATRIC SERVICES IN THE VORONEZH REGION

**Nekhaenko N.E.<sup>1</sup>, Ostroushko N.I.<sup>1</sup>, Cherkashenko T.A.<sup>2</sup>, Esina E.Yu.<sup>3\*</sup>**

<sup>1</sup> Department of Health of the Voronezh Region, Voronezh, Russia

<sup>2</sup> Voronezh City Hospital No. 4, Voronezh, Russia

<sup>3</sup> Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh,

**Relevance.** The geriatric service at the Russian Gerontology Research and Clinical Centre of Pirogov Russian National Research Medical University places great emphasis on telehealth consultations conducted by their specialists, as it is a crucial aspect of maintaining active longevity.

**Aim.** In this paper, we aim to analyze the structure of telehealth consultations conducted in geriatrics.

**Materials and methods.** The annual reports of the Chief Geriatrician of the Voronezh region.

**Results.** Throughout 2020 and 2021, the National Medical Research Center for Geriatrics in the Voronezh region held 14 and 30 telehealth consultations, respectively, with experts. In 2022, the number of telehealth consultations reached 48, the Voronezh region took 7th place among the regions of the Russian Federation. Over the three quarters of 2023, 56 telehealth consultations were carried out in the Voronezh region. Telehealth consultations are carried out according to the schedule approved by the Department of Health of the Voronezh Region. Geriatricians in Voronezh and the Voronezh region take an active part in preparing patients and providing the required documents. Experts of the Russian Gerontology Research and Clinical Centre of Pirogov Russian National Research Medical University provide consultation protocols with detailed recommendations for the examination and treatment of older patients. Analysis of the performed telehealth consultations showed that patients suffering from frailty of mild and moderate severity, suffering from cardiovascular and endocrine diseases predominate. Improving the effectiveness of treatment for these patients will improve the autonomy of these patients and, therefore, improve their quality of life.

**Conclusions.** Use of the regional segment of the Unified State Health Information System when conducting telehealth consultations in geriatrics (profile “Doctor - Doctor”) allows to increase the effectiveness of older patients treatment

**Keywords:** telehealth consultations; geriatrics.

**For citation:** Nekhaenko N.E., Ostroushko N.I., Cherkashenko T.A., Esina E.Yu. The importance of telemedical consultations for increasing the efficiency of geriatric services in the Voronezh region. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 244–246.

**\*Автор, ответственный за переписку:** Есина Е.Ю. E-mail: elena.esina62@mail.ru

# ЭНДОКРИННЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТАРЕНИЯ МУЖЧИН

Павлова З.Ш.

Отдел возраст-ассоциированных заболеваний МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Старение мужского организма сопровождается не только снижением синтеза тестостерона, но и активацией ряда ферментов, повышением конвертации одних гормонов в другие, изменением количества гормонпродуцирующих клеток и рецепторов, нарушением чувствительности рецепторов и баланса гормонов. С учетом патофизиологических процессов с возрастом, когда изменяется состав тела, снижается мышечная масса и увеличивается жировая ткань, а также с учетом появления избыточной массы тела за счет жировой ткани, свойственно увеличение активности фермента ароматаза, конвертирующего тестостерон в эстрадиол. С течением времени эстрадиол будет подавлять синтез гонадотропинов, тем самым подавляя синтез тестостерона. Это соответственно уменьшает физическую и сексуальную активность, способствует прогрессирующему набору жировой ткани, еще больше активирующую ароматазу и повышающую уровень эстрадиола. Иначе говоря, формируется порочный круг. Кроме того что уменьшается количество секретирующих тестостерон клеток Лейдига, уменьшается и количество, и чувствительность андрогеновых рецепторов. Не учитывая особенностей эндокринных изменений в организме мужчин с возрастом, нельзя быть эффективным в продлении качественного и безопасного долголетия мужского населения.

**Ключевые слова:** старение мужчин; половые гормоны; эстрадиол; тестостерон; ожирение.

**Для цитирования:** Павлова З.Ш. Эндокринные особенности старения мужчин. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 247–248.

## ENDOCRINE FEATURES OF AGING MALE

Pavlova Z.S.

Age-Related Disorders Department, Medical Centre, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

The male aging is accompanied not only by decrease in testosterone synthesis, but also by the activation of a number of enzymes, an increase in the conversion of some hormones to others, a change in the number of hormone-producing cells and receptors, a violation of the sensitivity of receptors and the balance of hormones. Taking into account the pathophysiological processes with age, when body composition changes, muscle mass decreases and adipose tissue increases, as well as the global increase in the number of men with excess

body weight due to adipose tissue, there is an increase in the activity of the aromatase enzyme, which converts testosterone into estradiol. Over time, estradiol suppresses the synthesis of gonadotropins, thereby suppressing testosterone synthesis. Consequently, this results in a decline in both physical and sexual activity, as well as a progressive accumulation of adipose tissue, which triggers aromatase and raises estradiol levels. In other words, a vicious circle is formed. In addition to the decrease in the number of testosterone-secreting Leydig cells, both the number and sensitivity of androgen receptors decrease.

To successfully extend the longevity of men and ensure their well-being, it is essential to take into account the individual endocrine changes that come with aging.

**Keywords:** aging male; sex steroids; estradiol; testosterone; obesity.

**For citation:** Pavlova Z.S. Endocrine Features of Aging Male. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 247–248.

# РЕЗЕРВЫ РОСТА ОЖИДАЕМОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ПОЖИЛОГО НАСЕЛЕНИЯ В РОССИИ

Папанова Е.К.\*<sup>1</sup>, Ткачева О.Н.<sup>1</sup>, Котовская Ю.В.<sup>1</sup>

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

**Актуальность.** Национальной целью развития Российской Федерации является увеличение ожидаемой продолжительности жизни при рождении до 78 лет к 2030 году [1]. Достижение этой цели невозможно без снижения смертности в старших возрастных группах и увеличения продолжительности жизни пожилого населения.

**Цель исследования.** Определить резервы снижения смертности пожилого населения в России и вклад пожилых возрастных групп в рост ожидаемой продолжительности жизни при рождении.

**Материалы и методы.** Для анализа смертности были использованы данные Федеральной службы государственной статистики (Росстата) по причинам смерти с распределением населения по полу, пятилетним возрастным группам и краткой номенклатуре причин смерти Росстата за 2022 год; данные о среднегодовой численности населения по полу и пятилетним возрастным группам за 2022 год; данные среднего варианта прогноза Росстата о численности населения по возрастным группам к 2030 году. Также использовались данные полных таблиц смертности из Human Mortality Database [2] и возрастные коэффициенты смертности по причинам смерти из базы данных по смертности ВОЗ [3]. Вклад изменений в смертности по возрастным группам и причинам смерти в рост ожидаемой продолжительности жизни рассчитан с помощью метода декомпозиции [4]. Прогноз вклада причин смерти в увеличение продолжительности жизни в пожилом возрасте рассчитан с учетом структуры смертности по причинам смерти в 2022 году (за исключением злокачественных новообразований и класса «Симптомы, признаки и отклонения от нормы»).

**Результаты.** С 2005 года в России наблюдался устойчивый рост ожидаемой продолжительности жизни, прерванный в 2020–2021 годах пандемией COVID-19. За период с 2005 по 2019 год ожидаемая продолжительность жизни мужчин при рождении увеличилась на 9,3 года (с 58,9 до 68,2 лет), при этом снижение смертности мужчин в возрастных группах старше 60 лет определило 21% этого роста. Ожидаемая продолжительность жизни женщин при рождении за 2005–2019 годы увеличилась на 5,7 года, вклад снижения смертности в возрасте старше 60 лет составил 48%.

Большая часть снижения смертности в пожилом возрасте была определена снижением смертности от болезней системы кровообращения. При этом одновременно наблюдался рост смертности от симптомов, признаков и отклонений от нормы (класс МКБ-10, включающий причину смерти «Старость» и другие коды для неопределенных причин) и от других причин смерти, в т. ч. болезней нервной и эндокринной систем.

Вклад пожилого населения в рост ожидаемой продолжительности жиз-

ни (ОПЖ) при рождении увеличивается по мере роста этого показателя. Так, в период с 2005 по 2011 год на снижение смертности в возрасте 60 лет и старше приходилось 29% всего роста ожидаемой продолжительности жизни при рождении, в период с 2011 по 2019 год вклад снижения смертности в пожилом возрасте увеличился до 36%. По прогнозу, до 2030 года при достижении показателя ожидаемой продолжительности жизни при рождении 78 лет к 2030 году 39% всего роста показателя будет обеспечено возрастными группами старше 60 лет, в том числе почти 30% у мужчин и более 50% у женщин.

Таблица 1

**Вклад возрастных групп в изменение продолжительности жизни при рождении в 2005–2011 годах, 2011–2019 годах и прогноз на 2022–2030 годы**

	2005–2011 годы		2011–2019 годы		Прогноз 2022–2030 годы	
	Прирост ОПЖ при рождении	В том числе за счет возраста 60 лет и старше	Прирост ОПЖ при рождении	В том числе за счет возраста 60 лет и старше	Прирост ОПЖ при рождении	В том числе за счет возраста 60 лет и старше
Оба пола	4,4 года	29,4%	3,5 года	36,0%	5,3 года	39%
Мужчины	5,1 года	21,4%	4,2 года	27,9%	6,1 года	29%
Женщины	3,1 года	46,7%	2,6 года	52,7%	4,3 года	55%

Источник: расчеты по данным Росстата и Human Mortality Database

По прогнозу, до 2030 года почти половина всех резервов роста ОПЖ в возрасте 60 лет и старше приходится на класс болезней системы кровообращения, главным образом за счет ишемической болезни сердца, а также острого нарушения мозгового кровообращения и других цереброваскулярных болезней.

По нашим оценкам, второй по значимости вклад в резервы роста ОПЖ вносит класс «Симптомы, признаки и отклонения от нормы» (неопределенные причины смерти, в том числе старость). Возрастные коэффициенты смертности от данного класса причин резко увеличиваются после 80 лет. Использование кодов причин смерти из этого класса занижает смертность от других причин смерти, в том числе болезней системы кровообращения, новообразований и других заболеваний [5], и требуется улучшение качества кодирования и выбора первоначальной причины смерти при заполнении медицинских свидетельств о смерти.

Следующие по значимости причины смерти — злокачественные новообразования и COVID-19 (около 9%). Новообразования находятся на втором месте в структуре смертности пожилого населения после БСК, вместе с тем предлагаемый вклад изменения смертности от рака в рост ожидаемой продолжительности жизни существенно ниже как болезней системы кровообращения, так и класса «Симптомов, признаков и отклонений от нормы». Ранее было показано, что в России снижение смертности от новообразований в меньшей степени является резервом по увеличению ожидаемой продолжительности жизни по сравнению с болезнями системы кровообращения и внешними причинами [6]. На это также указывает и опыт других стран. Так, за период с 1970 по 2018 год снижение стандартизованного коэффициента смертности от новообразований в странах ЕС-15 составило менее 25%, тогда как от болезней системы кровообращения — более 70% [7].

Оставшиеся резервы по увеличению продолжительности жизни пожилого населения распределяются между сахарным диабетом, болезнями нервной системы, болезнями органов дыхания и пищеварения и внешними причинами смерти.

**Выводы.** По мере старения населения и роста продолжительности жизни снижение смертности пожилого населения приобретает все большее значение в контексте увеличения ожидаемой продолжительности жизни при рождении. Это определяет важность разработки целевых мер по снижению смертности в возрасте старше 60 лет. С целью увеличения продолжительности жизни приоритетными направлениями при планировании в сфере здравоохранения должны быть болезни системы кровообращения, которые определяют около половины снижения смертности в пожилом возрасте. Важное значение также имеет улучшение качества статистики по причинам смерти в этой возрастной группе, поскольку широкое использование неопределенных причин смерти не позволяет проводить детальный анализ смертности в старческом возрасте и затрудняет разработку таргетных мер по ее снижению.

**Ключевые слова:** смертность; продолжительность жизни; пожилое население; старение населения.

**Для цитирования:** Папанова Е.К., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В. Резервы роста ожидаемой продолжительности жизни пожилого населения в России. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 249–253.

## RESERVES FOR INCREASING LIFE EXPECTANCY OF OLDER POPULATION IN RUSSIA

Papanova E.K.\*, Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V.

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

**Relevance.** By 2030, the Russian Federation aims to increase the life expectancy at birth to 78 years as part of its national development plan [1]. This target value cannot be achieved without a reduction in mortality rates among older demographics and an increase in the life expectancy of the aging population.

**Aim.** To identify reserves for reducing mortality among older population in Russia and the contribution of older age groups to the increase in life expectancy at birth.

**Materials and methods.** Data from the Federal State Statistics Service (FSSS) on causes of death with population distribution by gender, five-year age groups, and brief nomenclature of death causes for 2022 were used for mortality analysis; data on the average annual population by gender and five-year age groups for 2022; and data from the average forecast variant of FSSS on population size by age groups up to 2030. Data from the Human Mortality Database [2] and age-specific mortality rates by causes of death from the WHO mortality database [3] were also used. The contribution of changes in mortality by age groups and causes of death to the increase in life expectancy was calculated using the decomposition

method [4]. The forecast contribution of causes of death to the increase in life expectancy in older population was calculated taking into account the mortality structure by causes of death in 2022 (excluding malignant neoplasms and the Symptoms, signs, and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified class).

**Results.** Since 2005, Russia has seen a steady increase in life expectancy, interrupted in 2020–2021. COVID-19 pandemic. For the period from 2005 to 2019. Life expectancy for men at birth increased by 9.3 years (from 58.9 to 68.2 years), while the decrease in mortality among men in age groups over 60 years accounted for 21% of this increase. Life expectancy of women at birth for 2005–2019. increased by 5.7 years, the contribution of the reduction in mortality over the age of 60 years was 48%.

Most of the decline in mortality in old age was determined by a reduction in mortality from diseases of the circulatory system. At the same time, there was an increase in mortality from symptoms, signs and abnormalities (ICD-10 class, including the cause of death old age and other codes for undetermined causes), and from other causes of death, incl. diseases of the nervous and endocrine system.

The contribution of the older population to life expectancy at birth increases as this indicator increases. Thus, in the period from 2005 to 2011. The decline in mortality among people aged 60 years and over accounted for 29% of the total increase in life expectancy at birth, from 2011 to 2019. The contribution of reducing mortality in old age increased to 36%. According to the forecast until 2030, when life expectancy at birth reaches 78 years, by 2030 39% of the total growth in the indicator will be provided by age groups over 60 years of age, including almost 30% for men and more than 50% for women.

*Table 1*

**Contribution of age groups to changes in life expectancy at birth in 2005–2011, 2011–2019 and forecast for 2022–2030**

	2005-2011		2011-2019		Forecast 2022 – 2030	
	Increase in life expectancy at birth	Including due to age 60 and over	Increase in life expectancy at birth	Including due to age 60 and over	Increase in life expectancy at birth	Including due to age 60 and over
Both sexes	4.4 years	29.4%	3.5 years	36.0%	5.3 years	39%
Male	5.1 years	21.4%	4.2 years	27.9%	6.1 years	29%
Female	3.1 years	46.7%	2.6 years	52.7%	4.3 years	55%

Source: calculations according to Federal State Statistics Service and Human Mortality Database

The forecast for 2030 shows that almost half of the potential increase in life expectancy at age 60 is linked to illnesses of the circulatory system, specifically coronary heart disease and various cerebrovascular events.

According to our estimates, the second most important contribution to life expectancy growth reserves is made by the class Symptoms, Signs and Deviations from the norm (uncertain causes of death, including old age). Age-specific mortality rates from this class of causes increase sharply after age 80 years. Using cause-of-death codes from this class underestimates mortality from other causes of death, including diseases of the circulatory system, neoplasms and other diseases [5] and requires improved quality

of coding and selection of the original cause of death when completing medical death certificates.

The next leading causes of death are malignant tumours and COVID-19 (about 9%). Neoplasms are in second place in the structure of mortality in older population after CSD, however, the estimated contribution of changes in cancer mortality to the increase in life expectancy is significantly lower than both diseases of the circulatory system and the class of Symptoms, signs and abnormalities. It was previously shown that in Russia, a decrease in mortality from neoplasms is to a lesser extent a reserve for increasing life expectancy compared to diseases of the circulatory system and external causes [6]. Evidence from other countries between 1970 and 2018 supports a decrease of less than 25% in the standardized mortality rate from neoplasms in the EU-15 countries, while from diseases of the circulatory system it was more than 70% [7].

The remaining reserves aimed at extending the life expectancy in older population are distributed among conditions such as diabetes, nervous system diseases, respiratory and digestive disorders, and external causes leading to mortality.

**Conclusion:** With increasing life expectancy and aging population, the focus shifts to decreasing mortality rates among older adults, in light of the rising life expectancy at birth. Thus, it is crucial to implement targeted strategies in order to decrease mortality rates among individuals aged 60 and above. In order to increase life expectancy, priority areas in health care planning should be diseases of the circulatory system, which determine about half of the reduction in mortality in older age. Enhancing the quality of statistics on causes of death within this age demographic is crucial, as the common use of vague causes of death prevents a detailed examination of mortality in old age and complicates the creation of targeted approaches to reduce it.

**Keywords:** mortality; life expectancy; older population; population aging.

**For citation:** Papanova E.K., Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V. Reserves for Increasing Life Expectancy of Older Population in Russia. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 249–253.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Единый план по достижению национальных целей развития Российской Федерации на период до 2024 года и на плановый период до 2030 года/
2. HMD. Human Mortality Database. Max Planck Institute for Demo-graphic Research (Germany), University of California, Berkeley (USA), and French Institute for Demographic Studies (France). Available at [www.mortality.org](http://www.mortality.org)
3. WHO Mortality Database. Available at <https://www.who.int/data/data-collection-tools/who-mortality-database/>
4. Андреев Е. Метод компонент в анализе продолжительности жизни //Вестник статистики. 1982, № 9;
- Andreev, E.M., V.M. Shkolnikov, and A.Z. Begun. Algorithm for de-composition of differences between aggregate demographic measures and its application healthy life expectancies, parity-progression ratios and total fertility rates.//Demographic Research 2002, 7, 499–522.
5. Данилова И.А. Проблемы качества российской статистики причин смерти в старческом возрасте // Успехи геронтологии, 2015 г., Т. 28, №3. С. 409–414
6. Пьянякова А.И., Фаттахов Т.А. Резервы роста ожидаемой продолжительности жизни в северных регионах России. Профилактическая медицина. 2020;23(2):89–96.
7. Расчеты по данным World Health Organization Mortality Database, базе данных "Здоровье для всех" (HFA-DB).

**\*Автор, ответственный за переписку:** Папанова Елена Константиновна.  
E-mail: [papanova\\_ek@rgnkc.ru](mailto:papanova_ek@rgnkc.ru)

# КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ГЛИКАЦИИ — МАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. В ЧЕМ ПРИЧИНА И МОЖНО ЛИ С ЭТИМ БОРОТЬСЯ?

Садыков Р.Ф.<sup>1</sup>, Пак Хо Йонг<sup>2</sup>, Ким Юн Сук<sup>2</sup>, Ли Сан Хун<sup>2</sup>, Ха Санг Кеун<sup>2</sup>,  
Ли Со Юнг<sup>2</sup>, О Ми Джин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ООО «Клиника иммунной диетологии «Иммунохелс», Москва, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт питания Республики Корея, Сеул, Республика Корея

Конечные продукты гликирования (КПГ, Advanced glycation end products AGEs/AGE) — это большое и разнородное семейство белков, липидов и нуклеиновых кислот, модифицированных сахаром, которые связаны с множеством возрастных заболеваний, включая сахарный диабет, атеросклероз, хроническую обструктивную болезнь легких, болезнь Альцгеймера, онкогенез и др. [1–5].

В Научно-исследовательском институте питания Республики Корея были отобраны и разработаны специализированные пробиотики из 700 типов молочнокислых бактерий, полученных из традиционных корейских продуктов — квашеной капусты (кимчи) и соевого соуса — с обнаружением эффективности при разложении AGE-продуктов. Идентификация и анализ штаммов проводился методом 16S-секвенирования, использован биохимический анализ (API 50CHB), изучены ферментативные свойства (API Zym), проанализированы утилизированные пищевые ингредиенты (DB). В дальнейшем проводилась селекция подходящих штаммов. В результате был получен и запатентован активный штамм *Lactococcus lactis* KF140, способный значительно разлагать КПГ (Park Ho Young et al., 2018).

В двойном слепом рандомизированном исследовании на здоровых добровольцах показано, что данный пробиотический штамм снижает уровень карбоксиметиллизина в крови — одного из самых мощных прооксидантов AGEs — на 90% ( $P < 0,001$ ) после 26 дней приема на фоне нагрузочной сырной диеты «Пармезан». Обнаружена способность данного штамма снижать уровни АЛТ ( $P < 0,001$ ), холестерин-ЛПНП ( $P < 0,01$ ), а также уровни гликированного гемоглобина с 5,0% до 4,7 % и АСТ с 19,1 до 15,4 ЕД/л соответственно. Один из механизмов влияния штамма на уровень карбоксиметиллизина связан с активностью фермента  $\beta$ -лактозидаза, что показано в экспериментах *in vitro*. Помимо этого, введение KF-140 изменило численность 11 кишечных микробов на уровне видов. Данный пробиотический штамм входит в состав коммерческих биологически активных добавок.

Таким образом, штамм *Lactococcus lactis* KF140, наряду с коррекцией микробиоты, рассматривается как перспективная субстанция для снижения накопления AGE-продуктов и соответственно как один из факторов предотвращения развития возраст-ассоциированных заболеваний и оксидативного стресса при хроническом воспалении.

**Ключевые слова:** конечные продукты гликации; старение; возраст-ассоциированные заболевания.

**Для цитирования:** Садыков Р.Ф., Пак Хо Йонг, Ким Юн Сук, Ли Сан Хун, Ха Санг Кеун, Ли Со Юнг, О Ми Джин. Конечные продукты гликации – маркеры старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний. В чем причина и можно ли с этим бороться? *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 254–256.

## GLYCATION END PRODUCTS: MARKERS OF AGEING AND AGE-RELATED DISEASES.

### WHAT IS THE CAUSE AND CAN IT BE CONTROLLED?

**Sadykov R.F.<sup>1</sup>, Park Ho Young<sup>2</sup>, Kim Yoon Sook<sup>2</sup>, Lee Sang Hoon<sup>2</sup>, Ha Sang Keun<sup>2</sup>,  
Lee So Young<sup>2</sup>, Oh Mi Jin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Immunohealth Clinic of Immune Dietetics LLC, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Korea Food Research Institute, Seoul, Republic of Korea

Advanced glycation end products (AGEs/AGE) are represented by a large heterogeneous family of sugar-modified proteins, lipids, and nucleic acids associated with numerous age-related diseases including diabetes mellitus, atherosclerosis, chronic obstructive pulmonary disease, Alzheimer's disease, oncogenesis, etc [1-5].

At the Nutrition Research Institute of the Republic of Korea, specialised probiotics were selected and developed from 700 types of lactic acid bacteria derived from traditional Korean foods: sauerkraut (KimChi) and soy sauce; with detection of efficacy in the degradation of AGE foods. Strains were identified and analysed by 16S sequencing, biochemical analysis (API 50CHB) was used, enzymatic properties were studied (API Zym), and utilized food ingredients (DB) were analysed. Subsequently, selection of suitable strains was carried out. As a result, an active strain of *Lactococcus lactis* KF140 capable of significantly degrading CPG was obtained and patented (Park Ho Young et al., 2018).

In a double-blind randomised study on healthy volunteers, this probiotic strain was shown to reduce blood levels of carboxymethyllysine, one of the most potent pro-oxidants of AGEs, by 90% ( $P < 0.001$ ) after 26 days of supplementation with a Parmesan cheese loading diet. The strain was also found to reduce ALT ( $P < 0.001$ ), LDL-cholesterol ( $P < 0.01$ ), and glycated haemoglobin levels from 5.0% to 4.7% and AST levels from 19.1 to 15.4 U/L, respectively. One of the mechanisms of the strain's effect on carboxymethyllysine levels was related to the activity of the enzyme  $\beta$ -lactosidase, as shown in in vitro experiments. In addition, the administration of KF-140 altered the abundance of 11 intestinal microbes at the species level. This probiotic strain is included in commercial dietary supplements. Thus, *Lactococcus lactis* strain KF140, along with correction of the microbiota, is considered as a promising substance to reduce the accumulation of AGE-products and, accordingly, as one of the factors in preventing the development of age-associated diseases and oxidative stress in chronic inflammation.

**Keywords:** advanced glycation end products; aging; age-related diseases.

**For citation:** Sadykov R.F., Park Ho Young, Kim Yoon Sook, Lee Sang Hoon, Ha Sang Keun, Lee So Young, Oh Mi Jin. Glycation End Products: Markers of Ageing and Age-Related Diseases. What is the Cause and Can It Be Controlled? *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 254–256.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chaudhuri J, Bains Y, Guha S, Kahn A, Hall D, Bose N, Gugliucci A, Kapahi P. The Role of Advanced Glycation End Products in Aging and Metabolic Diseases: Bridging Association and Causality. *Cell Metab.* 2018;4;28(3):337-352. doi: 10.1016/j.cmet.2018.08.014.
2. Twarda-Clapa A, Olczak A, Białkowska AM, Koziołkiewicz M. Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs. *Cells.* 2022;11(8):1312. doi: 10.3390/cells11081312.
3. Zgutka K, Tkacz M, Tomasiak P, Tarnowski M. A Role for Advanced Glycation End Products in Molecular Ageing. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 8;24(12):9881. doi: 10.3390/ijms24129881.
4. Sellegounder D, Zafari P, Rajabinejad M, Taghadosi M, Kapahi P. Advanced glycation end products (AGEs) and its receptor, RAGE, modulate age-dependent COVID-19 morbidity and mortality. A review and hypothesis. *Int Immunopharmacol.* 2021;98: 107806. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107806.
5. Khan MI, Ashfaq F, Alsayegh AA, Hamouda A, Khatoon F, Altamimi TN, Alhodieb FS, Beg MMA. Advanced glycation end product signaling and metabolic complications: Dietary approach. *World J Diabetes.* 2023 15;14(7): 995-1012. doi: 10.4239/wjd.v14.i7.995.

# ТИП СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩЕГО ОТВЕТА ОПРЕДЕЛЯЕТ РЕГУЛЯЦИЮ АПОПТОЗА НЕЙРОНОВ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Сергеева С.П.<sup>1</sup>, Савин А.А.<sup>2</sup>, Литвицкий П.Ф.<sup>3</sup>, Савин Л.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Актуальность.** Развитие ишемического инсульта (ИИ) облигатно сопровождается активацией стресс-реализующей системы. Преимущественную активацию ее гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси ассоциируют с худшим прогнозом острого периода ИИ. При этом остается неизученным вопрос роли стресс-реализующей системы в регуляции клеточной гибели нейронов головного мозга при ИИ.

**Цель** — изучить влияние концентрации кортизола периферической крови на регуляцию апоптоза нейронов коры головного мозга в остром периоде ИИ.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное клинико-патоморфологическое исследование. В исследование были включены 9 пациентов с ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии, поступивших в стационар и умерших в острейшем периоде ИИ при отсутствии инфекционных осложнений, аллергических реакций, онкологических заболеваний, которым не был проведен тромболизис. Исследовали кору головного мозга. На срезах непрямым иммунопероксидазным иммуногистохимическим методом выявляли нейронспецифическую енолазу (neuron specific enolase, NSE), белок p53 (protein 53, p53), каспазу 3, каспазу 8, Fas-рецептор (CD95), Fas-лиганд (CD178), Fas-апоптоз ингибиторную молекулу 2 (Fas apoptotic inhibitory molecule 2, FAIM2). Всего обработано 567 полей зрения для группы пациентов после ИИ и 63 поля зрения для группы контроля (3 человека). До наступления летального исхода в крови методом иммуноферментного анализа были определены концентрации sFas, sFasL, кортизола (К), адренокортикотропного гормона (АКТГ), адреналина, норадреналина (группу контроля составили 28 человек).

**Результаты.** Было выявлено увеличение доли нейронов, экспрессирующих реализующие апоптоз белки, в коре головного мозга по сравнению с группой контроля; уменьшение доли p53, casp8, casp3 — позитивных клеток по мере удаления от ядра ишемии.

Доля нейронов, экспрессирующих мембранные формы рецепторов Fas, в 1-й зоне исследования была наибольшей, а во 2-й и 3-й зонах достоверно снижалась. Экспрессия мембранных лигандов Fas была выявлена на 63,6 (58,3;70) % NSE позитивных клеток в 1-й зоне, что достоверно ( $p < 0,01$ ) отличалось от контрольных образцов (75,5 (66,7;81,5) %) в меньшую сторону, тогда как для зон 2 и 3 было характерно достовер-

ное увеличение доли нейрональных клеток, экспрессирующих FasL соответственно до 78,1 (71,4;85,7)% (р < 0,05) и 89,1 (81,4;93)% (р < 0,01). В 3-й зоне выявлено уменьшение доли Fas- и casp8-позитивных нейронов с увеличением доли FasL позитивных ненейрональных клеток (соответственно  $r = -0,160$ ,  $p < 0,05$  и  $r = -0,211$ ,  $p < 0,01$ ). Доля FAIM2 позитивных нейронов во 2-й зоне составляла 73 (67,9;78,9)% и достоверно от показателей образцов в группе контроля не отличалась (72,4 (66,1;76,8) %). В остальных зонах исследования отличия от контроля были достоверными ( $p < 0,01$ ), а значения показателей — меньшими. Выявлены достоверные корреляционные связи доли каспаза 3 — позитивных нейронов с концентрацией в периферической крови кортизола в зонах 2 ( $r = 0,263$ ,  $p < 0,01$ ) и 3 ( $r = 0,383$ ,  $p < 0,01$ ). Во 2-й зоне отмечены достоверные отрицательные корреляционные связи с концентрациями sFas ( $r = -0,177$ ,  $p < 0,05$ ) и sFasL ( $r = -0,164$ ,  $p < 0,05$ ), в 3-й зоне — достоверные положительные корреляционные связи с соотношением концентраций sFasL и sFas ( $r = 0,240$ ,  $p < 0,01$ ). Доля Fas-положительных нейронов в коре головного мозга достоверно коррелировала с концентрацией растворимой формы этой молекулы (для 1-й зоны —  $r = 0,222$ , для 2-й зоны —  $r = 0,438$ , для 3-й зоны —  $r = 0,289$ ,  $p < 0,01$ ) и соотношением концентраций sFasL и sFas (соответственно для 1-й и 2-й зон:  $r = 0,231$ ,  $r = 0,266$  и  $r = 0,281$ ,  $p < 0,01$ ) в периферической крови.

**Выводы.** Концентрация кортизола в периферической крови оказывает достоверное влияние на регуляцию апоптоза нейронов коры головного мозга в остром периоде ИИ.

**Ключевые слова:** апоптоз; кортизол; инсульт.

**Для цитирования:** Сергеева С.П., Савин А.А., Литвицкий П.Ф., Савин Л.А. Тип стресс-реализующего ответа определяет регуляцию апоптоза нейронов коры головного мозга в остром периоде ишемического инсульта. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 257–260.

## STRESS RESPONSE DIRECTION DETERMINES THE REGULATION OF CEREBRAL CORTEX NEURONS APOPTOSIS IN ACUTE STROKE BRAIN

Sergeeva S.P.<sup>1</sup>, Savin A.A.<sup>2</sup>, Litvitsky P.F.<sup>3</sup>, Savin L.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Relevance.** The development of ischemic stroke (IS) is obligately accompanied by activation of the stress-releasing system. Predominant activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis is associated with a worse IS acute period prognosis. At the same time, the question of the stress-releasing system role in the brain neurons death regulation in IS remains unexplored.

**Purpose** to study the effect of peripheral blood cortisol concentration on the regulation of apoptosis of cerebral cortex neurons in the acute period of ischemic stroke.

**Materials and methods.** A prospective clinical and pathomorphological study was carried out. The study included 9 left middle cerebral artery who were admitted to the hospital and died in the acute period of IS in the absence of infectious complications, allergic reactions, oncological diseases, and who did not undergo thrombolysis. Examined the cerebral cortex. On sections, an indirect immunoperoxidase immunohistochemical method revealed neuron specific enolase (NSE), protein p53 (p53), caspase 3, caspase 8, Fas-receptor (CD95), Fas-ligand (CD178), Fas-apoptosis inhibitory molecule 2 (FAIM2). A total of 567 visual fields were processed for the group of patients after IS and 63 visual fields for the control group (3 people). Before the onset of death in the blood, the concentrations of sFas, sFasL, cortisol, adrenocorticotropic hormone, epinephrine, noradrenaline were measured by enzyme immunoassay (the control group consisted of 28 people).

**Results.** An increase in the proportion of neurons expressing proteins responsible for apoptosis was detected in the cerebral cortex compared to the control group; decrease in the proportion of p53, casp8, casp3-positive cells with distance from the ischemic core.

The proportion of neurons expressing membrane forms of Fas receptors in the 1st zone of the study was the largest, and in the 2nd and 3rd zones it significantly decreased. Expression of membrane Fas ligands was detected on 63.6 (58.3;70)% of NSE positive cells in the 1st zone, which significantly ( $p < 0.01$ ) differed from control samples (75.5 (66.7;81.5)%) to a lesser extent, while zones 2 and 3 were characterized by a significant increase in the proportion of neuronal cells expressing FasL, respectively, to 78.1 (71.4;85.7)% ( $p < 0.05$ ) and 89.1 (81.4;93)% ( $p < 0.01$ ). In the 3rd zone, a decrease in the proportion of Fas- and casp8-positive neurons was revealed with an increase in the proportion of FasL-positive non-neuronal cells ( $r = -0.160$ ,  $p < 0.05$  and  $r = -0.211$ ,  $p < 0.01$ , respectively). The proportion of FAIM2 positive neurons in the 2nd zone was 73 (67.9;78.9)% and did not differ significantly from the indicators of samples in the control group (72.4 (66.1;76.8)%). In the remaining study areas, the differences from the control were significant ( $p < 0.01$ ), and the values of the indicators were lower. Significant correlations were revealed between the proportion of caspase 3-positive neurons and the concentration of cortisol in peripheral blood in zones 2 ( $r = 0.263$ ,  $p < 0.01$ ) and 3 ( $r = 0.383$ ,  $p < 0.01$ ). In zone 2, significant negative correlations were noted with the concentrations of sFas ( $r = -0.177$ ,  $p < 0.05$ ) and sFasL ( $r = -0.164$ ,  $p < 0.05$ ), in zone 3 — significant positive correlations with the ratio of concentrations of sFasL and sFas ( $r = 0.240$ ,  $p < 0.01$ ). The proportion of Fas-positive neurons in the cerebral cortex significantly correlated with the concentration of the soluble form of this molecule (for the 1st zone -  $r = 0.222$ , for the 2nd zone -  $r = 0.438$ , for the 3rd zone -  $r = 0.289$ ,  $p < 0.01$ ) and the ratio of concentrations of sFasL and sFas (for zones 1 and 2, respectively:  $r = 0.231$ ,  $r = 0.266$  and  $r = 0.281$ ,  $p < 0.01$ ) in peripheral blood.

**Conclusions:** The cortisol concentration in peripheral blood has a significant effect on the cerebral cortex neurons apoptosis regulation in the acute IS period.

**Keywords:** apoptosis; cortisol; stroke.

**For citation:** Sergeeva S.P., Savin A.A., Litvitsky P.F., Savin L.A. Stress Response Direction Determines the Regulation of Cerebral Cortex Neurons Apoptosis in Acute Stroke Brain. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 257–260.

# ПОИСК ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ БИОМАРКЕРАМИ НАКОПЛЕНИЯ СЕНЕСЦЕНТНЫХ КЛЕТОК В РАЗНЫХ ТКАНЯХ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Сорокина А.Г., Григорьева О.А., Басалова Н.А., Александрушкина Н.А.,  
Новоселецкая Е.С., Кириллова К.И., Данилова Н.В., Орлова Я.А., Ефименко А.Ю.

Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

**Актуальность.** Понимание биологических механизмов процессов старения необходимо для предупреждения и замедления развития возраст-ассоциированных заболеваний. Одной из ведущих причин старения организма считается накопление в различных тканях так называемых сенесцентных, или стареющих, клеток (СК). Клеточное старение является необходимым для обновления тканей и их регенерации, но избыточное накопление СК приводит к активации хронического асептического воспаления, дисфункции тканей и развитию возраст-ассоциированных заболеваний. В настоящее время активно разрабатываются подходы к селективной элиминации СК, контролю их активности и реверсии сенесцентного состояния.

Для оценки вклада СК в развитие старения и патогенез различных заболеваний необходимы релевантные и надежные биомаркеры таких клеток. В качестве биомаркера часто используется экспрессия ингибиторов клеточного цикла (например, p16/INK4a), поскольку остановка пролиферации является одним из основных атрибутивных признаков СК. Однако оценка этого маркера затруднена в клинической практике. Обычно в качестве маркеров возраст-ассоциированных заболеваний определяют жесткость сосудистой стенки, некоторые гемодинамические и биохимические параметры, а также содержание отдельных цитокинов и факторов роста в крови. В данной работе мы поставили цель изучить наличие взаимосвязи между установленными клиническими системными биомаркерами старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний и биомаркерами СК на тканевом и клеточном уровнях.

**Цель исследования.** Установить наличие взаимосвязей между различными биомаркерами накопления СК на клеточном, тканевом и системном уровнях.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включены 38 пациентов в возрасте от 65 до 85 лет. У всех пациентов проводили оценку традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, жесткости артериальной стенки, а также получали биоматериалы (периферическая кровь, кожа, подкожная жировая клетчатка), из которых затем выделяли различные типы клеток (мононуклеарные клетки крови (МНК), фибробласты (ФБ) и мезенхимные стромальные клетки (МСК), а также проводили гистологический анализ биоптатов с целью оценки различных маркеров СК.

**Результаты.** В полученных образцах биоматериала определены различные показатели накопления сенесцентных клеток, проведен анализ связей между жесткостью сосудистой стенки, традиционными факторами риска

ССЗ, биомаркерами воспаления и накопления сенесцентных клеток в тканях и клеточных популяциях. С помощью корреляционного анализа подтверждена сильная значимая связь ключевого биомаркера СК — уровня экспрессии p16 в тканях — с возрастом ( $r = 0,6$ ,  $p < 0,001$ ), что соответствует литературным данным [2]. На организменном уровне выявлена его связь со скоростью пульсовой волны ( $r = 0,394$ ,  $p = 0,015$ ), в системном кровотоке — с уровнем VCAM-1 ( $r = 0,312$ ,  $p = 0,006$ ) и с уровнем мРНК p16 в МНК ( $r = 0,380$ ,  $p = 0,046$ ). Статистически значимые корреляции были выявлены с показателями пролиферации ФБ и МСК в культуре и приобретением клетками секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (SASP): так, уровень p16 значимо коррелировал с уровнем IL-6 (сильная связь) и MCP-1 (слабая связь) в секретоме клеток. Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа подтвердили, что независимо от возраста с экспрессией p16 связаны показатели пролиферации выделенных клеток и IL-6 в составе SASP. С помощью компьютерного моделирования после нормирования признаков определена формула, которая позволяет предсказывать уровень экспрессии p16 в тканях, опираясь только на неинвазивно определяемые показатели.

**Выводы.** Таким образом, продемонстрирована ассоциация между клиническими показателями, отражающими сосудистое старение, и биомаркерами накопления СК в тканях и клетках, выделенных из этих тканей в культуру. Также установлены возможности малоинвазивного определения показателей накопления сенесцентных клеток у пациентов старше 65 лет, что открывает новые возможности для контроля эффективности сенолитической терапии.

Исследование выполнено в рамках государственного задания МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова.

**Ключевые слова:** биомаркеры; сенесцентность; старение, возраст-ассоциированные заболевания; ССЗ.

**Для цитирования:** Сорокина А.Г., Григорьева О.А., Басалова Н.А., Александрушкина Н.А., Новоселецкая Е.С., Кириллова К.И., Данилова Н.В., Орлова Я.А., Ефименко А.Ю. Поиск взаимосвязей между биомаркерами накопления сенесцентных клеток в разных тканях у пациентов пожилого и старческого возраста. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 261–264.

## SEARCHING FOR ASSOCIATIONS BETWEEN BIOMARKERS OF SENESCENT CELLS ACCUMULATION IN DIFFERENT TISSUES IN OLDER AND OLDEST-OLD PATIENTS

**Sorokina A.G., Grigorieva O.A., Basalova N.A., Aleksandrushkina N.A., Novoseletskaya E.S., Kirillova K.I., Danilova N.V., Orlova Y.A., Efimenko A.YU.**

Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**Relevance.** Understanding the biological mechanisms of aging is necessary to prevent and slow down the development of age-associated diseases. One of the leading causes of aging considered to be the accumulation of so-called senescent, or aging, cells (SC). Cellular aging is necessary for tissue renewal and regeneration, but excessive accumulation of SC leads to the activation of chronic aseptic inflammation, tissue dysfunction and development of age-associated diseases. Currently, approaches to selective elimination of SCs, as well as control of their activity and reversion of the senescent state are being actively developed. The assessment of stem cell involvement in aging and disease development requires the use of dependable and relevant biomarkers. A commonly used biomarker to indicate a cessation in cell growth is the expression of cell cycle inhibitors (for example, p16/INK4a) since the arrest of proliferation is one of the main attributable features of SC. However, evaluation of this marker is difficult in clinical practice. Typically, the stiffness of the vascular wall, some hemodynamic and biochemical parameters, as well as the content of certain cytokines and growth factors in the blood are determined as markers of age-associated diseases. In this work, we aimed to study the relationship between established clinical systemic biomarkers of aging and development of age-associated diseases and biomarkers of KS at the tissue and cellular levels.

**The aim** of the study is to establish the associations between various biomarkers of SC accumulation at the cellular, tissue and system levels.

**Materials and methods.** Study included 38 patients aged 65 to 85 years. In all patients, traditional risk factors for cardiovascular diseases, arterial wall stiffness were assessed, and samples were obtained (peripheral blood, skin, subcutaneous fat), from which various types of cells were then isolated (mononuclear blood cells (MBC), fibroblasts (FB) and mesenchymal stromal cells (MSCs), and also histological analysis of biopsy specimens to evaluate various MC markers was performed.

**Results.** In the obtained samples, various indicators of the accumulation of senescent cells were determined, and the relationships between the rigidity of the vascular wall, traditional risk factors for CVD, biomarkers of inflammation and the accumulation of senescent cells in tissues and cell populations were analyzed. Using correlation analysis, a strong significant association was confirmed between the key biomarker of KS — the level of p16 expression in tissues — and age ( $r = 0.6$ ,  $p < 0.001$ ), which corresponds to literature data [2]. At the organismal level, its relationship with the pulse wave velocity ( $r = 0.394$ ,  $p = 0.015$ ), in the systemic circulation — with the level of VCAM-1 ( $r = 0.312$ ,  $p = 0.006$ ) and with the level of p16 mRNA in the MNC ( $r = 0.380$ ,  $p = 0.046$ ). Statistically significant correlations were identified with the proliferation rates of PB and MSCs in culture and the acquisition of the aging-associated secretory phenotype (SASP) by cells: thus, level of p16 significantly correlated with the level of IL-6 (strong relationship) and MCP-1 (weak relationship) in cell secretome. The results of multivariate linear regression analysis confirmed that, regardless of age, p16 expression is associated with the proliferation of isolated cells and IL-6 in SASP. Using computer modeling, after normalizing the characteristics, a formula was determined that allows one to predict the level of p16 expression in tissues, relying only on non-invasively determined indicators.

**Conclusion.** Thus, the association between clinical parameters reflecting vascular aging and biomarkers of SC accumulation in tissues and in cells isolated from these tissues into culture has been demonstrated. The possibilities of minimally invasive determination of indicators of accumulation of senescent cells in patients over 65 years of age have also been determined, which opens up new opportunities for monitoring the effectiveness of senolytic therapy.

The study was carried out within the framework of the state assignment of the Moscow State University named after M.V. Lomonosov.

**Keywords:** biomarkers; senescence; aging; age-related diseases; CVD.

**For citation:** Sorokina A.G., Grigorieva O.A., Basalova N.A., Aleksandrushkina N.A., Novoseletskaya E.S., Kirillova K.I., Danilova N.V., Orlova Y.A., Efimenko A.YU. Searching for Associations between Biomarkers of Senescent Cells Accumulation in Different Tissues in Older and Oldest-Old Patients. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 261–264.

# ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 80 ЛЕТ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Сычев Д.А.<sup>1</sup>, Мирзаев К.Б.<sup>1</sup>, Шастина В.Р.<sup>2,3</sup>, Горбатенкова С.В.<sup>2</sup>, Черняева М.С.<sup>2,4\*</sup>, Кондрахин А.П.<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва, Россия

<sup>5</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Актуальность.** Известно, что полиморфизмы генов, относящихся к транспорту и метаболизму лекарственных средств (ЛС), могут влиять на их фармакокинетический профиль. Полиморфизмы гена ABCB1 были связаны с изменениями в распределении ЛС и развитием нежелательных реакций различных субстратов ЛС. Результаты исследований, касающиеся влияния генетических вариаций ABCB1 на лекарственный ответ ривароксабана, противоречивы, что и стало предметом нашего исследования.

**Цель.** Изучить влияние полиморфизма гена ABCB1 (rs1045642 и rs4148738) на фармакокинетику ривароксабана у пациентов 80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП).

**Материалы и методы.** Нами обследовано 128 пациентов старше 80 лет (медиана возраста 87,5 года [83–90 лет]) с неклапанной ФП. Каждому пациенту были проведены генотипирование полиморфизмов rs1045642 и rs4148738 гена ABCB1, определение минимальной равновесной концентрации ривароксабана ( $C_{min,ss}$ ), протромбинового времени (ПВ) в плазме крови и анализ медицинской документации на наличие минимальных клинически значимых кровотечений (clinically relevant nonmajor (CRNM) bleeding). Дополнительно проводилась оценка результатов с учетом диапазона терапевтического окна для ривароксабана  $C_{min,ss}$  (6–87 нг/мл), а также была произведена стандартизация минимальной равновесной концентрации ривароксабана на суточную дозу (daily drug dose) ( $C_{min,ss}/D$ ).

**Результаты.** У носителей СС в сравнении с пациентами — носителями СТ и ТТ по rs1045642 и rs4148738 гена ABCB1 не наблюдалось значимых различий в значениях  $C_{min,ss}$  ривароксабана,  $C_{min,ss}/D$  ривароксабана и количества пациентов, у которых  $C_{min,ss}$  превышала диапазон 87 нг/мл ( $p > 0,05$ ). Уровень ПВ у носителей СС в сравнении с пациентами — носителями СТ генотипа rs1045642 (ABCB1) значимо не различался, тогда как у носителей ТТ уровень ПВ был выше в сравнении с носителями СС генотипа rs1045642 (ABCB1): Me 14,2 [13,0–16,1] сек против Me 13,3 [12,4–14,5] сек ( $p = 0,049$ ). Уровень ПВ у носителей СС в сравнении с носителями СТ и ТТ по rs4148738 гена ABCB1 значимо не различался. У носителей ТТ CRNM bleeding встречались значимо чаще по сравнению с носителями СС по rs1045642 гена ABCB1 (29,3% против 4,5%,  $p = 0,021$ ). У носителей ТТ CRNM bleeding встречались значимо чаще по сравнению с носителями

CC (39,3% против 8,1%,  $p = 0,008$ ) и СТ мутированного по rs4148738 гена ABCB1 (39,3% против 14,3%,  $p = 0,002$ ).

**Выводы.** Полученные нами данные не показали влияния полиморфизма гена ABCB1 (rs1045642 и rs4148738) на фармакокинетику ривароксабана у пациентов 80 лет и старше с неклапанной ФП в рутинной клинической практике. Однако у носителей ТТ значимо чаще встречались CRNM bleeding в сравнении с СС по rs1045642 гена ABCB1 и в сравнении с СТ и СС по rs4148738 гена ABCB1, что требует более глубокого изучения вклада генетики в фармакологический ответ ривароксабана.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; пожилые пациенты; фармакогенетика; ABCB1 (rs1045642); ABCB1 (rs4148738); ривароксабан.

**Для цитирования:** Сычев Д.А., Мирзаев К.Б., Шастина В.Р., Горбатенкова С.В., Черняева М.С., Кондрахин А.П. Фармакогенетические аспекты применения ривароксабана у пациентов старше 80 лет с фибрилляцией предсердий. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 265–267.

## PHARMACOGENETIC ASPECTS OF RIVAROXABAN THERAPY IN PATIENTS OVER 80 YEARS OLD WITH ATRIAL FIBRILLATION

Sychev D.A.<sup>1</sup>, Mirzaev K.B.<sup>1</sup>, Shastina V.R.<sup>2,3</sup>, Gorbatenkova S.V.<sup>2</sup>, Chernyaeva M.S.<sup>2,4\*</sup>, Kondrakhin A.P.<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup> War Veterans Hospital № 2 of Moscow City Health Department, Moscow, Russia

<sup>3</sup> First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>4</sup> Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Relevance.** It is a widely recognized fact that variations in the genes responsible for drug transportation and metabolism can impact their pharmacokinetic properties. ABCB1 gene polymorphisms, in particular, have been linked to alterations in drug distribution and the onset of negative side effects. The results of studies regarding the effect of ABCB1 genetic variations on the drug response to rivaroxaban are contradictory, which was the subject of our study.

**Aim.** This study is aimed to evaluate the effect of ABCB1 gene polymorphism (rs1045642 and rs4148738) on the pharmacokinetics of rivaroxaban in patients 80 years of age and older with non-valvular AF.

**Materials and methods.** We examined 128 patients over 80 (mean age 87.5 years [83–90 years]) with non-valvular atrial fibrillation (AF). Every patient underwent genotyping of the rs1045642 and rs4148738 polymorphisms of the ABCB1 gene, determination of the minimum equilibrium concentration of rivaroxaban ( $C_{min,ss}$ ), prothrombin time (PT) in blood plasma and analysis of medical documentation for the presence of minimal clinically significant bleeding (clinically relevant nonmajor (CRNM) bleeding). Additionally, the results were assessed taking into account the range of the therapeutic window for rivaroxaban  $C_{min,ss}$

(6–87 ng/ml), and standardization of the minimum equilibrium concentration of rivaroxaban per daily drug dose ( $C_{min,ss} / D$ ) was carried out.

**Results.** In SS carriers compared with patients carrying CT and TT for rs1045642 and rs4148738 of the ABCB1 gene, there were no significant differences in the values of  $C_{min,ss}$  of rivaroxaban,  $C_{min,ss}/D$  of rivaroxaban and the number of patients in whom  $C_{min,ss}$  exceeded the range of 87 ng/ml ( $p > 0.05$ ). The PT level in CC carriers compared to patients carrying the CT genotype rs1045642 (ABCB1) did not differ significantly, while in TT carriers the PT level was higher compared to carriers of the CC genotype rs1045642 (ABCB1): Me 14.2 [13.0–16.1] sec versus Me 13.3 [12.4–14.5] sec ( $p = 0.049$ ). The level of PT in carriers of CC compared with carriers of ST and TT for rs4148738 of the ABCB1 gene did not differ significantly. In TT carriers, CRNM bleeding was significantly more common compared to CC carriers for rs1045642 of the ABCB1 gene (29.3% versus 4.5%,  $p = 0.021$ ). In carriers of TT, CRNM bleeding was significantly more common compared to carriers of CC (39.3% vs. 8.1%,  $p = 0.008$ ) and CT of the ABCB1 gene mutated at rs4148738 (39.3% vs. 14.3%,  $p = 0.002$ ).

**Conclusions.** Our data did not show the effect of ABCB1 gene polymorphism (rs1045642 and rs4148738) on the pharmacokinetics of rivaroxaban in patients 80 years and over with non-valvular AF in routine clinical practice. However, in TT carriers, CRNM bleeding was significantly more common in comparison with CC at rs1045642 of the ABCB1 gene and in comparison with CT and CC at rs4148738 of the ABCB1 gene, which requires a more profound study of genetics contribution to the pharmacological response of rivaroxaban.

**Keywords:** atrial fibrillation; older patients; pharmacogenetics; ABCB1 (rs1045642); ABCB1 (rs4148738); rivaroxaban.

**For citation:** Sychev D.A., Mirzaev K.B., Shastina V.R., Gorbatenkova S.V., Chernyaeva M.S., Kondrakhin A.P. Pharmacogenetic Aspects of Rivaroxaban Therapy in Patients Over 80 Years Old with Atrial Fibrillation. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 265–267.

**\*Автор, ответственный за переписку:** Черняева Марина Сергеевна. E-mail: Doctor@Cherniaeva.ru

# ВЕРОЯТНАЯ САРКОПЕНИЯ КАК МАРКЕР СТАРЕНИЯ

Туровинина Е.Ф.<sup>1</sup>, Перетягина Н.Р.<sup>1\*</sup>, Клещевникова Т.М.<sup>2</sup>, Логинова Н.В.<sup>3</sup>, Елфимова И.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, Россия

<sup>2</sup> ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 12», Тюмень, Россия

<sup>3</sup> Департамент здравоохранения Тюменской области, Тюмень, Россия

**Актуальность.** Старение человеческого организма приводит к постепенному сокращению резерва адаптационных возможностей, формированию состояния хрупкости — повышенной уязвимости к воздействию различных факторов. Одним из критериев выступает саркопения — возрастное атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, постепенная потеря мышечной массы и снижение силы мыши, — признаваемая одним из пяти основных факторов риска серьезных заболеваний и высокой смертности людей старше 65 лет.

**Цель.** Определить частоту стадии вероятной саркопении как маркера физиологического старения.

**Материалы и методы.** Группы исследования — лица среднего возраста (45–59 лет, n = 482), лица пожилого возраста (60–74 лет, n = 462), лица старческого возраста (75 лет и старше, n = 291). Все граждане, подписавшие информированное согласие, обследованы по протоколу Европейского консенсуса по саркопении (EWGSOP2) с определением скорости ходьбы, мышечной силы по силе захвата руки с помощью динамометра и оценкой состава тела с определением индекса скелетной мускулатуры (ИСМ, кг/м<sup>2</sup>) при помощи биоэлектрического импедансного анализа (БИА) (InBody, Корея), заполнение опросника SarQoL. Согласно консенсусу EWGSOP2, под термином «вероятная саркопения» понимают уменьшение мышечной силы, которое в настоящее время является наиболее надежным показателем мышечной функции. Критерии включения в исследование: соответствие возрастному критерию, отсутствие острых инфекционных заболеваний, обострения хронических неинфекционных заболеваний, отсутствие психических заболеваний. Статистическая обработка проводилась с использованием компьютерной программы STATISTICA 10.0.

**Результаты.** Средний возраст в группе 45–59 лет составил 50,6 ± 5,5 года, из них 15,8% мужчин (n = 76) и 84,2% женщин (n = 406). Средний возраст в группе пожилых составил 67,1 ± 3,9 года, гендерный состав представлен преимущественно женщинами — 80,3% (n = 371), доля мужчин составила 19,7% (n = 91). В группе старше 75 лет средний возраст определен на уровне 79,2 ± 4,3 года, женщин из них — 79% (n = 270), мужчин — 21% (n = 61). По силе захвата руки меньше порогового значения была выявлена частота вероятной саркопении у 6,6% обследуемых (n = 32) среднего возраста, у 17,1% обследуемых (n = 79) лиц пожилого возраста ( $\chi^2$ , p = 0,001). Самая большая частота вероятной саркопении определена в группе лиц старческого возраста — у 41,2% обследуемых (n = 120), ( $\chi^2$ , p = 0,001). Таким образом, значительное ускорение потери мышечной массы отмечается после 60-летнего возраста и является важной характеристикой физиологического старения (рис. 1).

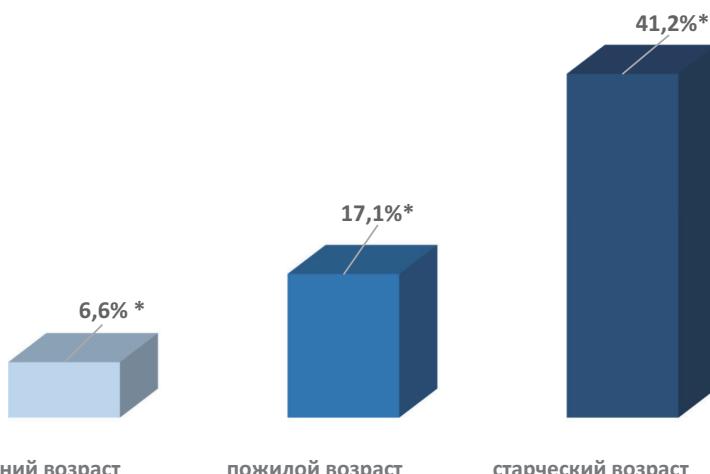


Рисунок 1 — Частота (%) вероятной саркопении в группах сравнения  
Примечание: \*-  $< 0,001$  — критерий  $\chi^2$  Пирсона для независимых групп

**Выводы.** Быстро меняющийся возрастной состав населения будет влиять на распространенность заболеваний, вызванных старением, таких как саркопения. Усилия по увеличению качества и продолжительности жизни должны иметь высший приоритет. Внедрение профилактических мероприятий целесообразно на стадии вероятной саркопении с целью сохранения способности к социальному функционированию и самообслуживанию среди лиц пожилого и старческого возраста.

**Ключевые слова:** саркопения; пожилой возраст; старческий возраст; старение.

**Для цитирования:** Туровинина Е.Ф., Перетягина Н.Р., Клещевникова Т.М., Логинова Н.В., Елфимова И.В. Вероятная саркопения как маркер старения. *Проблемы геронавки. 2023; 4: 268-271.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Григорьева И.И., Раскина Т.А., Летаева М.В., Малышенко О.С. [и др.] Саркопения: особенности патогенеза и диагностики// Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. — Т.4, №4. — С.105-116. DOI: org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116
- Туровинина Е. Ф., Логинова Н. В., Клещевникова Т. М. [и др.] Первые результаты оценки распространенности саркопении у лиц пожилого возраста в г. Тюмень// Медицинская наука и образование Урала. 2023. — Т.24, №1(113). — С.54-58. DOI 10.36361/18148999\_2023\_24\_1\_54.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48 (1):16-31.
- Gustafsson T, Ulfhake B. Sarcopenia: What Is the Origin of This Aging-Induced Disorder? Front Genet. 2021 — Jul 2;12:688526. doi: 10.3389/fgene.2021.688526.

#### PROBABLE SARCOPENIA AS A MARKER OF AGEING

**Turovinina E.F.<sup>1</sup>, Peretyagina N.R.<sup>1\*</sup>, Kleshchevnikova T.M.<sup>2</sup>, Loginova N.V.<sup>3</sup>, Elfimova I.V.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>2</sup> City Polyclinic No. 12, Tyumen, Russia

<sup>3</sup> Department of Health of the Tyumen Region, Tyumen, Russia

**Relevance.** Aging of the human body is accompanied by gradual reduction in the reserve of adaptive capacity and fragility, which represents an increased

vulnerability to the impact of various factors. Sarcopenia refers to the fragility criteria associated with age-related degenerative changes in skeletal muscles, including gradual loss of muscle mass and decreased strength. It is considered one of the top five risk factors for severe illnesses and high mortality rates in people over 65.

**Aim.** the purpose of this study was to determine the incidence of probable sarcopenia as a marker of physiological aging.

**Materials and Methods.** Study groups were divided into youngest-old individuals (45–59 years, n = 482), middle-old individuals (60–74 years, n = 462), oldest-old individuals (75 years and older, n = 291). All citizens who signed informed consent were examined according to the protocol of the European consensus on sarcopenia (EWGSOP2) with determination of walking speed, muscle strength by handgrip strength using a dynamometer and body composition assessment with determination of skeletal muscle index (SMI, kg/m<sup>2</sup>) using bioelectrical impedance analysis (BIA) (InBody, Korea), filling out the SarQoL questionnaire. According to the EWGSOP2 consensus, the term "probable sarcopenia" refers to a decrease in muscle strength, which is currently the most reliable indicator of muscle function. Inclusion criteria: compliance with the age criterion, absence of acute infectious diseases, exacerbation of chronic non-infectious diseases, absence of psychiatric diseases. Statistical processing was performed using the computer programme STATISTICA 10.0.

**Results.** The mean age in the 45–59 years group was  $50.6 \pm 5.5$  years, with 15.8% men (n = 76) and 84.2% women (n = 406). The mean age in the elderly group was  $67.1 \pm 3.9$  years, the gender composition was predominantly represented by women 80.3% (n = 371), the proportion of men was 19.7% (n = 91). In the group over 75 years old, the mean age was determined to be  $79.2 \pm 4.3$  years, with 79% (n = 270) women and 21% (n = 61) men. The frequency of probable sarcopenia in 6.6% of middle-aged subjects (n = 32) and 17.1% of elderly subjects (n = 79) was found to be less than the threshold value ( $\chi^2$ , p = 0.001). The highest frequency of probable sarcopenia was determined in the group of elderly subjects — in 41.2% of subjects (n = 120), ( $\chi^2$ , p = 0.001). Thus, a significant acceleration of muscle mass loss is observed after 60 years of age and is an important characteristic of physiological aging (Fig.1).

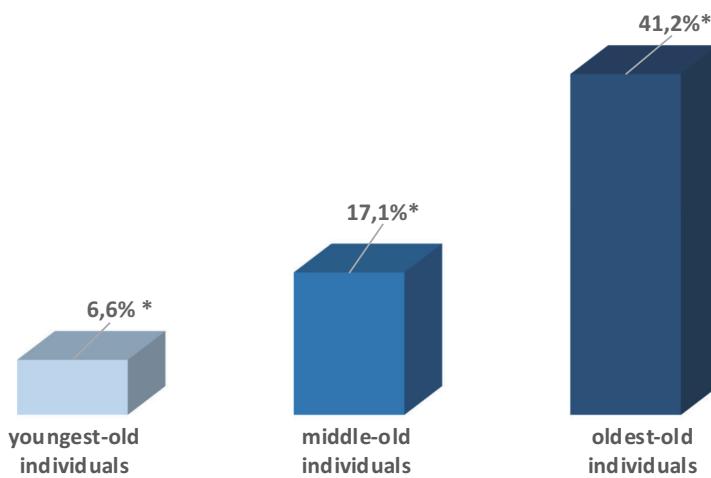


Figure 1 — Frequency (%) of probable sarcopenia in comparison groups  
Note: \* $< 0.001$  — Pearson's  $\chi^2$  test for independent groups

**Conclusions.** The rapidly shifting age structure of the population will impact the frequency and occurrence of ageing-related conditions, such as sarcopenia. Our top priority should be to enhance the length and quality of life. The introduction of preventive measures is advisable at the stage of probable sarcopenia in order to preserve the ability to social functioning and self-care among the older and oldest-old.

**Keywords:** sarcopenia; older age; oldest-old age; ageing.

**For citation:** Turovinina E. F., Peretyagina N. R., Kleshchevnikova T. M., Loginova N. V., Elfimova I. V. Probable sarcopenia as a marker of ageing. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 268–271.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grigorieva I.I., Raskina T.A., Letaeva M.V., Malyshenko O.S., Averkieva Yu.V., Masenko V.L., Kokov A.N. Sarcopenia: pathogenesis and diagnosis. Fundamental and Clinical Medicine. 2019; 4(4):105-116. (In Russ.) <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116>
2. Turovinina Elena F, Loginova Nataliya V, Kleshchevnikova Tatyana M. et al. The first results of assessing the prevalence of sarcopenia in the elderly in the city of Tyumen//Medical science and education of Ural. 2023. Vol.24, №1 (113). — pp. 54-58. DOI 10.36361/18148999\_2023\_24\_1\_54.
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019; 48 (1): 16-31.
4. Gustafsson T, Ulvhake B. Sarcopenia: What Is the Origin of This Aging-Induced Disorder? Front Genet. 2021. Jul 2; 12:688526. doi: 10.3389/fgene.2021.688526.

**\*Автор, ответственный за переписку:** Перетягина Наталья Романовна.  
E-mail: natalja.peretyagina@yandex.ru

# КОРРЕЛЯЦИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ С КОГНИТИВНЫМИ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ У ЛИЦ С ЛЕГКОЙ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОМОРБИДНОСТИ С ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Хяникяйнен И.В.\*, Дмитрякова А.А.

Медицинский институт Петрозаводского государственного университета, Петрозаводск, Россия

**Актуальность.** Коронавирусная пандемия максимально болезненно отразилась на пожилых пациентах, в том числе на тех, кто проживает в социальных домах. Постояльцы учреждений ухода закрытого типа более подвержены риску заражения новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) из-за скученности проживания и частых контактов с обслуживающим персоналом. У них часто возникает потеря поддержки, имеется принудительная социальная изоляция на фоне проведения противоэпидемических мероприятий, отмечается снижение когнитивной стимуляции. Все эти факторы вызывают эмоциональные нарушения тревожно-депрессивного спектра, а также усугубляют снижение когнитивных функций. Пациенты с приобретенным слабоумием более чувствительны к НКВИ, так как ее факторы риска идентичны факторам риска сосудистой деменции (заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, сахарный диабет). Кроме того, сами по себе психические нарушения мешают больным соблюдать профилактические меры. Изучение когнитивных и некогнитивных нарушений у лиц после перенесенной НКВИ связано с очевидной потребностью в лучшей психологической адаптации к когнитивной дисфункции при сосудистой деменции, повышении качества жизни (КЖ) и функциональной независимости.

**Цель работы:** изучить зависимость КЖ от когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с легкой сосудистой деменцией (ЛСД) после перенесенной НКВИ.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 132 постояльца (67 мужчин, 65 женщин; средний возраст  $73,05 \pm 3,48$  года) социального дома «Северное Измайлово» Департамента труда и социальной защиты населения города Москвы, страдающие ЛСД (по диагностическим критериям МКБ-10). Выделили 2 группы сравнения: лица с давностью клинического дебюта НКВИ, подтвержденной положительным ПЦР-тестом, 6 месяцев  $+/- 1$  месяц, с исходом в выздоровление, подтвержденным отрицательным ПЦР-тестом ( $n = 65$ ; 33 мужчины, 32 женщины), и не перенесшие COVID-19 (группа госпитального контроля) ( $n = 67$ ; 34 мужчины, 33 женщины). Половозрастной состав сравниваемых групп был однороден ( $p > 0,05$ ). Для исследования КЖ больных использовался опросник качества жизни при болезни Альцгеймера — Quality of Life-Alzheimer's Disease (QoL-AD), включающий изучение самооценки КЖ (QoL-AD-SR (self-rating)) и прокси-рейтинга КЖ (косвенной оценки КЖ лицами, осуществляющими уход (QoL-AD-PR (proxy rating)). Данный опросник позволял

оценить следующие сферы КЖ: физическое здоровье, силы, настроение, жилищные условия, память, брак, семью (отношения с близкими), друзей, общую самооценку, способность выполнять работу по дому, способность развлекаться, материальное обеспечение, жизнь в целом. Для исследования актуального эмоционального состояния использовалась Корнельская шкала депрессии при деменции — Cornell Scale for Depression in Dementia (SCDD; вероятная депрессия диагностировалась при превышении 10 баллов). Для исследования когнитивного статуса использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций — Montreal Cognitive Assessment (MoCA), оценивающая различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Когнитивную дисфункцию фиксировали при результате менее 26 баллов по данной шкале. Статистическая обработка данных исследования осуществлялась с помощью пакета Statistica 6.0.

**Результаты и обсуждение.** Было выявлено, что НКВИ усугубляла когнитивный дефицит у пожилых лиц с ЛСД (по MoCA  $20,80 \pm 0,59$  /  $21,40 \pm 0,78$  балла;  $p < 0,05$ ) в отсутствии депрессии (по SCDD  $1,52 \pm 0,50$  /  $1,52 \pm 0,84$  балла в группе переболевших НКВИ/ группе госпитального контроля соответственно;  $p > 0,05$ ). Полученные результаты указывали на непосредственное поражение головного мозга вирусом при НКВИ с нарастанием уже имеющихся когнитивных нарушений у лиц с сосудистой деменцией.

Самооценка КЖ (QoL-AD-SR) у лиц с ЛСД составляла  $30,32 \pm 2,89$  б. у переболевших НКВИ пациентов и  $29,76 \pm 4,08$  б. у неболевших, а прокси-рейтинг КЖ (QoL-AD-PR)  $30,26 \pm 2,08$  б. и  $29,22 \pm 3,67$  б. в исследуемых группах соответственно, без статистических различий между ними ( $p > 0,05$ ). Подобные результаты объясняли тем, что у пациентов, проживающих в психоневрологических интернатах, «доковидные» когнитивные расстройства и соматогенная астения «маскировали» прогрессирующее ухудшение КЖ.

У переболевших НКВИ выявили корреляцию между прокси-рейтингом КЖ и степенью выраженности когнитивной дисфункции по MoCA ( $R = -0,28$ ), а в группе госпитального контроля — между прокси-рейтингом КЖ и степенью выраженности депрессивных проявлений ( $R = -0,33$ ). Прочих значимых корреляций в исследуемых группах между самооценкой КЖ (QoL-AD-SR) со степенью выраженности когнитивных и эмоциональных нарушений не выявили.

Другими словами, имелась корреляция между прогрессирующими когнитивными нарушениями и КЖ у пожилых лиц с ЛСД после НКВИ. У них проявлялись симптомы раздражительной слабости в рамках астенического варианта психоорганического синдрома; имелось утяжеление лабильной церебрастении из-за нарастания когнитивных расстройств со снижением прокси-оценки КЖ, что вызывало внутриличностную дезадаптацию («капитуляцию» перед заболеванием, «уход в себя») и требовало индивидуальных форм психотерапевтической работы (когнитивные тренинги).

Кроме того, выявили корреляцию между выраженностью депрессивной симптоматики и КЖ у пожилых лиц с ЛСД без коморбидности с предше-

ствующей НКВИ. Данная когорта больных отличалась острым переживанием чувства одиночества и никчемности, пессимистической мировоззренческой установкой, уязвимостью, озабоченностью неблагоприятными оценками окружающих (пациенты боялись жалости и быть обузой, что приводило к неустойчивости настроения в межличностных контактах), что говорило о их межличностной дезадаптации, требующей групповых форм психотерапевтической коррекции негативных эмоциональных переживаний.

**Выводы.** У пожилых пациентов — постояльцев психоневрологических интернатов, страдающих ЛСД и перенесших НКВИ, отмечается значимое утяжеление лишь когнитивного дефицита, без депрессивных проявлений. НКВИ ухудшает прокси-оценку их КЖ за счет утяжеления когнитивного дефицита. У «бесковидных» больных прокси-рейтинг КЖ имеет корреляцию со степенью выраженности эмоциональных нарушений. Выявленные закономерности могут способствовать оптимизации персонифицированных моделей медико-психологической реабилитации пожилых пациентов с ЛСД, проживающих в психоневрологических интернатах. Для улучшения психологической адаптации к когнитивному дефициту и повышения КЖ в данной когорте больных среди перенесших НКВИ целесообразны индивидуальные когнитивные тренинги, среди не болевших НКВИ — групповая психотерапевтическая коррекция негативных эмоциональных переживаний.

**Ключевые слова:** сосудистая деменция; новая коронавирусная инфекция; качество жизни; депрессия; когнитивные нарушения; корреляции.

**Для цитирования:** Хяникайнен И.В., Дмитрякова А.А. Корреляции качества жизни с когнитивными и эмоциональными нарушениями у лиц с легкой сосудистой деменцией в зависимости от коморбидности с перенесенной новой коронавирусной инфекцией. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 272–276.

## THE IMPACT OF CORONAVIRUS INFECTION ON THE RELATIONSHIP BETWEEN QUALITY OF LIFE AND COGNITIVE AND EMOTIONAL IMPAIRMENTS IN INDIVIDUALS WITH MILD VASCULAR DEMENTIA

**Khyanikainen I.V.\* , Dmitryakova A.A.**

Medical Institute of Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

**Relevance.** The coronavirus pandemic has had the most painful impact on older patients, including those living in social homes. Residents of closed-type care facilities are more at risk of contracting novel coronavirus infection (COVID-19) due to overcrowding and frequent contact with staff. They often experience a loss of support, there is forced social isolation amid anti-epidemic measures, and there is a decrease in cognitive stimulation. All these factors cause emotional disorders of the anxiety-depressive spectrum, and accelerate the decline

of cognitive functions. Patients with acquired dementia are more sensitive to COVID-19, since its risk factors are identical to the risk factors for vascular dementia (cardiovascular diseases, obesity, diabetes mellitus); and, in addition, mental disorders themselves prevent patients from complying with preventive measures. The study of cognitive and non-cognitive impairments in people after COVID-19 is associated with the obvious need for their better psychological adaptation to cognitive dysfunction in vascular dementia, improving quality of life (QOL) and functional independence.

**Aim:** to study the dependence of quality of life on cognitive and emotional disorders in patients with mild vascular dementia following COVID-19.

**Materials and methods.** We studied 132 residents (67 men, 65 women; mean age  $73.05 \pm 3.48$  years) from the "Severnoye Izmailovo" nursing home, the Department of Labor and Social Protection of the Population of Moscow, with mild vascular dementia (according to ICD-10 diagnostic criteria). We identified two comparison groups: subjects with a duration of clinical onset of COVID-19 confirmed by a positive PCR test, 6 months  $\pm$  1 month, with an outcome of recovery confirmed by a negative PCR test ( $n = 65$ ; 33 men, 32 women), and non-survivors of COVID-19 (hospital control group) ( $n = 67$ ; 34 men, 33 women). The gender and age composition of the compared groups was homogeneous ( $p > 0.05$ ). To study the quality of life of patients, we used the Quality of Life-Alzheimer's Disease (QoL-AD) questionnaire, which includes the study of self-assessment of quality of life (QoL-AD-SR (self-rating)) and proxy rating of quality of life (indirect assessment QoL by caregivers (QoL-AD-PR (proxy rating))) This questionnaire assessed the following areas of QoL: physical health, strength, mood, living conditions, memory, family, marriage (relationships with loved ones), friends, general self-esteem, ability to do housework, ability to have fun, money, life in general. To evaluate the current emotional state, the Cornell Scale for Depression in Dementia (SCDD; probable depression was diagnosed when a score exceeded 10) was used. In addition, to estimate the cognitive status of patients, we used the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), which assesses various cognitive areas: attention and concentration, executive functions, memory, language, visual constructive skills, abstract thinking, counting and orientation. Cognitive dysfunction was recorded when the result was less than 26 points on this scale. Statistical processing of the study data was carried out using the Statistica 6.0 package.

**Results and discussion.** It was found that COVID-19 aggravated cognitive deficits in older people with LSD (MoCA  $20.80 \pm 0.59$  /  $21.40 \pm 0.78$  points;  $p < 0.05$ ) in the absence of depression (SCDD  $1.52 \pm 0.50$  /  $1.52 \pm 0.84$  points in the group of survivors of COVID-19 / hospital control group, respectively;  $p > 0.05$ ). The results obtained indicated direct damage to the brain contributed by COVID-19 have led to increased existing cognitive impairment in persons with vascular dementia. Self-assessment of quality of life (QoL-AD-SR) in persons with mild vascular dementia was  $30.32 \pm 2.89$  points. In patients who recovered from COVID-19 and  $29.76 \pm 4.08$  b. in those who were not ill, and the proxy rating of quality of life (QoL-AD-PR) was  $30.26 \pm 2.08$  points and  $29.22 \pm 3.67$  b. in the study groups, respectively, without statistical differences between them ( $p > 0.05$ ). Such results were explained by the fact that in patients

living in psychoneurological boarding schools, “pre-Covid” cognitive disorders and somatogenic asthenia “mask” the progressive deterioration of QoL.

In survivors of COVID-19, a correlation was found between the proxy rating of QoL and the severity of cognitive dysfunction according to MoCA ( $R = -0.28$ ); and in the hospital control group — between the proxy rating of QoL and the severity of depressive symptoms ( $R = -0.33$ ). No other significant correlations were found in the study groups between self-assessment of quality of life (QoL-AD-SR) and the severity of cognitive and emotional disorders.

In other words, there was a correlation between progressive cognitive impairment and QoL in older individuals with LSD following COVID-19. They showed symptoms of irritable weakness as part of the asthenic variant of the psychoorganic syndrome; There was a worsening of labile cerebrastia due to an increase in cognitive disorders with a decrease in the proxy assessment of QoL, which caused intrapersonal disadaptation (“capitulation” to the disease, “withdrawal”) and required individual forms of psychotherapeutic work (cognitive training).

In addition, a correlation was found between the severity of depressive symptoms and quality of life in older individuals with mild vascular dementia without comorbidity with previous COVID-19. This cohort of patients was distinguished by an acute experience of feelings of loneliness and worthlessness, a pessimistic worldview, vulnerability, concern about unfavorable assessments of others (patients were afraid of pity and being a burden, which led to instability of mood in interpersonal contacts), which indicated their interpersonal maladaptation, requiring group forms of psychotherapeutic correction of negative emotional experiences.

**Conclusions.** In older patients — residents of psychoneurological boarding schools, suffering from mild vascular dementia and having undergone COVID-19, there is a significant worsening of only cognitive deficit, without depressive manifestations. COVID-19 worsens the proxy assessment of their QoL due to worsening cognitive deficits. In “covid-free” patients, the proxy rating of QoL has a correlation with the severity of emotional disturbances. The identified patterns can contribute to the optimization of personalized models of medical and psychological rehabilitation of older patients with mild vascular dementia living in psychoneurological boarding schools. To improve psychological adaptation to cognitive deficit and improve quality of life in this cohort of patients, individual cognitive training is advisable among those who have suffered from mild vascular dementia, and group psychotherapeutic correction of negative emotional experiences among those who have not suffered from COVID-19.

**Keywords:** vascular dementia; new coronavirus infection; the quality of life; depression; cognitive impairment.

**For citation:** Khyanikyainen I.V., Dmitryakova A.A. The Impact of Coronavirus Infection on the Relationship between Quality of Life and Cognitive and Emotional Impairments in Individuals with Mild Vascular Dementia. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 272–276.

**\*Автор, ответственный за переписку:** Хяникайнен Игорь Викторович.  
E-mail: hanikainen@yandex.ru

# КРИТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ КОМОРБИДНОСТИ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Якушин М.А., Бакирова Э.А.

ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва, Россия

Результаты проведенного ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» исследования свидетельствуют о том, что в формировании старческой патологии основополагающую роль играет взаимное влияние хронических болезней друг на друга. При накоплении трех и более болезней дальнейшее прогрессирование коморбидности приобретает форму цепной реакции. При этом уровень коморбидности имеет конечное значение, по достижении которого организм становится нежизнеспособным (критический уровень коморбидности — КУК). Величина КУК зависит от пола (для мужчин КУК составляет 6, для женщин — 8), возраста (наибольшее значение КУК у мужчин — в 65 лет, у женщин — в 85) и тяжести сопутствующих заболеваний, которая определяется влиянием болезней на ожидаемую продолжительность жизни. Предлагается использовать расчетное значение КУК в качестве сравнительной характеристики общественного здоровья регионов.

**Ключевые слова:** старческая патология; коморбидность; уровень коморбидности; хронические заболевания; ожидаемая продолжительность жизни.

**Для цитирования:** Якушин М.А., Бакирова Э.А. Критический уровень коморбидности и его влияние на общественное здоровье. *Проблемы геронавики*. 2023; 4: 277–278.

## COMORBIDITY CRITICAL RATE AND ITS IMPACT ON PUBLIC HEALTH

Yakushin M.A., Bakirova E.A.

Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

According to the research results from Semashko National Research University, the development of age-related diseases is greatly influenced by the interaction of chronic conditions. The presence of three or more diseases can trigger a chain reaction in comorbidity, ultimately leading to non-viability of the organism due to high morbidity rate (comorbidity critical rate — CCR). CCR value depends on gender (6 for men; 8 for women), age (the highest value of CCR in men at 65 years old, in women at the age of 85) and the severity of concomitant diseases, which is determined by the influence of diseases. It is proposed to use the calculated CCR value as a comparative characteristic of the public health in regions.

**Keywords:** senile pathology; comorbidity; level of comorbidity; chronic diseases; life expectancy.

**For citation:** Yakushin M.A., Bakirova E.A. Comorbidity Critical Rate and Its Impact on Public Health. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 277–278.

# ТЕХНОЛОГИЯ ПРОЛОНГАЦИИ ВРАЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

**Якушин М.А., Воробьева А.В.**

ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва, Россия

Постарение общества и повышение пенсионного возраста определяют тенденцию увеличения доли врачей старших возрастных групп. Высокая коморбидность и уровень когнитивных расстройств у пациентов побуждают специалистов искать решения по ограничению влияния факторов риска гериатрической патологии и поддержанию необходимой квалификации. Комплексная технология пролонгации врачебной деятельности, разработанная ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», направлена на оптимизацию трудовой деятельности и стимуляцию профессиональных компетенций врачей старших возрастных групп. Предложены организационные решения по реализации указанных задач.

**Ключевые слова:** старение; пролонгация врачебной деятельности.

**Для цитирования:** Якушин М.А., Воробьева А.В. Технология пролонгации врачебной деятельности. *Проблемы геронавки*. 2023; 4: 279.

## AGING DOCTOR: TECHNOLOGY TO PROLONG PROFESSIONAL ACTIVITY

**Yakushin M.A., Vorobyova A.V.**

Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

The demographic shift towards an aging population and the subsequent rise in retirement age are driving the upward trend of doctors in older age brackets. The prevalence of comorbidity and cognitive decline among this demographic calls for effective strategies to minimize the risk of geriatric conditions as well as maintain required professional competence.

Semashko National Research Institute of Public Health has introduced a comprehensive technology that helps prolong the medical practice for older doctors. Its main goal is to optimize their work and stimulate their professional competence. Implementation plan is provided.

**Keywords:** aging, prolongation of medical practice.

**For citation:** Yakushin M.A., Vorobyova A.V. Aging Doctor: Technology to prolong professional activity. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 279.

## МИС «ДЕМЕНЦИЯ»

**Якушин М.А., Карпова О.В.**

ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва, Россия

Доля граждан, страдающих деменцией, превышает один процент населения, а их удвоение ожидается всего через 20 лет. При этом эффективность диагностики наиболее распространенной формы деменции — болезни Альцгеймера — не превышает 10%. Одна из главных причин ошибочной диагностики — отсутствие однотипных диагностических критериев у каждой формы деменции. Неудовлетворительные результаты выявляемости вкупе с отсутствием кардинальных методов лечения ставят деменцию в разряд основных угроз общественному здоровью. Научным коллективом ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» проведено структурирование и оцифровка диагностических критериев основных форм деменции, что позволило на базе веб-платформы 1С построить медицинскую информационную систему «Деменция» (МИС — свидетельство №2022664724 от 22.07.2022 г.), предназначенную для диагностики, внеофисного мониторинга и лечения 44 форм заболевания. По завершении клинических испытаний и утверждения МИС планируется использовать ее в организации деятельности кабинетов нарушения памяти.

**Ключевые слова:** деменция; болезнь Альцгеймера; МИС.

**Для цитирования:** Якушин М.А., Карпова О.В. МИС «Деменция». *Проблемы геронавки*. 2023; 4: 280–281.

## MIS "DEMENTIA"

**Yakushin M.A., Karpova O.V.**

Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

The proportion of individuals affected by dementia worldwide currently stands at over one percent and is anticipated to double within the next 20 years. Meanwhile, the accuracy of diagnosing the prevalent type of dementia, Alzheimer's disease, remains below 10%. The absence of uniform diagnostic criteria for each type of dementia is a major factor contributing to misdiagnosis. Poor detection results, coupled with the lack of profound treatment methods, places dementia among the main threats to public health. The research team from Semashko National Research Institute successfully structured and digitized diagnostic criteria for the main forms of dementia, resulting in the creation of MIS "Dementia" basing on the 1C web platform (MIS — certificate No. 2022664724 dated July 22, 2022), intended for diagnosis, out-of-office monitoring and treatment of 44 forms

diseases. After the clinical trials are finished and the MIS is approved, it will be implemented in the organization of memory impairment clinics.

**Keywords:** dementia; Alzheimer's disease; MIS.

**For citation:** Yakushin M.A., Karpova O.V. MIS "Dementia". *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 280-281.

# ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами.

**Внимание! При несоответствии рукописи статьи 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 «..., и др.» или «..., et al.». Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствие 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. Planirovaniye beremennosti u zhenshchin s sakharnym diabetom. *Vestnik reprodiktivnogo 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 терипартида 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 дп. 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>.