

*На правах рукописи*



БАШУК Виктория Владимировна

**ПАТОГЕНЕЗ СТАРЕНИЯ КРОВИ И КРОВООБРАЩЕНИЯ**

14.01.30 – геронтология и гериатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Белгород - 2019

Работа выполнена на кафедре патологии медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» и в Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

### **Научные консультанты**

доктор медицинских наук, профессор Прощаев Кирилл Иванович  
доктор медицинских наук, профессор Павлова Татьяна Васильевна

### **Официальные оппоненты:**

**Хавинсон Владимир Хацкелевич**, заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, Автономная научная некоммерческая организация высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», директор

**Мамедов Мехман Ниязи оглы**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, заведующий лабораторией

**Виноградова Ирина Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», кафедрой фармакологии, организации и экономики фармации медицинского института, заведующая кафедрой

Защита диссертации состоится «09» апреля 2020 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета БелГУ.14.03 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» по адресу: 308015, г. Белгород, Народный бульвар 21, корпус 19.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» [www.bsu.edu.ru](http://www.bsu.edu.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, доцент

Осипова Ольга Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность

Увеличение в мире количества людей преклонного трудоспособного возраста требует поиска маркеров процессов физиологического и патологического старения [Башкирёва А.С. с соавт., 2016; Анисимов В.Н. с соавт., 2017; Сафарова А.А. с соавт., 2017].

Смертность от болезней системы кровообращения достигает 1,2 млн человек в год, что за последние 30 лет выросло более чем в 2 раза [Герасименко Н.Ф., 2009] и по-прежнему является главной причиной смертности и инвалидности у людей пожилого и старческого возраста [Рубаненко О.А., 2016; Тукиш О.В. с соавт., 2016; Козлов с соавт., 2017], кроме того, смертность от острого инфаркта миокарда у лиц старше 85 лет в 3 раза выше, чем у больных моложе 65 лет [Тепляков Д.В. с соавт., 2016; Гарганеева А.А. с соавт., 2017]. Ежегодно, свыше 60% мужчин до 50 лет и женщин до 45 лет, впервые признаны инвалидами по болезням системы кровообращения от общего числа случаев [Чеченин Г.И. с соавт., 2009; Владимирова О.Н. с соавт., 2017].

В связи с этим необходимо повысить мотивацию пациентов к выполнению рекомендаций врача по проводимой медикаментозной терапии, изменению образа жизни, а также в клинической терапевтической практике применять объективные критерии оценки преждевременного старения и состояния здоровья, что сделает более эффективными лечебно-профилактические мероприятия [Киреев К.А. с соавт., 2016; Владимирова О.Н. с соавт., 2017; Anisimov V.N., 2017].

Актуальной задачей, которая позволяет по другому взглянуть на проблему заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) как важный и не единичный компонент мультиморбидности, является поиск инновационных методик по оценке изменений ССС, в том числе биологический возраст (БВ) [Вологдина И.В. с соавт., 2016; Горшунова Н.К., Медведев Н.В., 2016].

Начало заболеваний, которые формируют синдромы мультиморбидности, а также их хронизация наступает в молодом (30-45 лет) и среднем (46-60 лет) возрасте, а следствие их кумулятивного накопления клинически проявляется в пожилом (61-75) возрасте [Стрельцова Л.И. с соавт., 2016; Остапчук Е.С., Мякотных В.С., 2017].

Учитывая вышесказанное, первостепенным является изучение преждевременного старения в аспекте именно тех заболеваний или патологических состояний, которые влияют на процесс старения, осложняют его и приводят к инвалидности [Чеботарев Д.Ф. с соавт., 2001; Ковалева О.Н., Демиденко А.В., 2009; Анисимов В.Н. с соавт., 2017].

Ишемия органов и тканей имеет важнейшее значение в развитии возрастных изменений в процессе инволюции. Основной причиной ишемических процессов в преклонном возрасте является атеросклероз артерий, одним из показателей, которые отражают степень повреждения сосудистой стенки, является жесткость артерий [Шабалин В.Н., 2009; Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., 2016; Соколова И.Б. с соавт., 2016]. При

исследовании структуры сосудистой стенки, состава атеросклеротической бляшки признаки поражения коронарных артерий выявляют у 3/4 пациентов старше 70 лет [Рубаненко А.О., Орехова А.С., 2016; Воробьевский Д.А., 2017]. В настоящее время имеется достаточно методов определения БВ, но из-за своей громоздкости, большого количества коэффициентов и переменных не получили широкого распространения в практическом здравоохранении. Все это является причиной для поиска простых и объективных параметров преждевременного старения [Бенберин В.В. с соавт., 2017].

В настоящее время мало изучены актуальные как для практического здравоохранения, так и для медицинской науки критерии оценки состояния стенки сосудов в норме, при заболеваниях, а также их сочетании у людей разных возрастных групп [Kubeshova H., 2009; Topinkova E., 2010; Weber P. с соавт., 2014; Гайфулин Р.А. с соавт., 2016]. Системы крови и кровообращения имеют функциональную общность, но зачастую, в современных исследованиях рассматриваются отдельно.

По мнению ряда авторов на данный момент сложилось мнение, что характеристики крови доподлинно отражают процессы, которые происходят в организме [Лазебник Л.Б., 2007; Кишкун А.А., 2008]. У больных старческого возраста происходит повышение агрегационной активности тромбоцитов, повышение вязкости крови, нарушение функционального состояния эндотелия, что приводит к развитию ишемической болезни сердца (ИБС), а также обуславливает тяжесть течения и прогноз заболевания [Медведев И.Н., 2016; Османова С.С., 2017]. Учитывая вышесказанное, в качестве суммарного критерия старения могут быть параметры отражающие характеристики крови [Хаммад Е.В., 2017]. Поэтому обоснованно уделялось внимание исследованиям в области использования характеристик крови для оценки БВ [Белозерова Л.М., 2006; Кишкун А.А., 2008]. К сожалению, те критерии, которые разработаны на данный момент, не всегда можно применить в практической деятельности.

### **Степень разработанности темы исследования**

В литературе указано, что летальность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает первое место среди пациентов старшего возраста. Ежегодно, свыше 60% мужчин до 50 лет и женщин до 45 лет, впервые признаны инвалидами по болезням системы кровообращения от общего числа случаев. В связи с этим актуальной задачей представляется поиск новых методик ранней диагностики неблагоприятных исходов по причине ССЗ, которые позволяют по другому взглянуть на проблему патологий сердечно-сосудистой системы как важного, но не единичного компонента мультиморбидности. Нами найдены работы, где по мнению ряда авторов на данный момент сложилось мнение, что характеристики крови доподлинно отражают процессы, которые происходят в организме. У пациентов старшего возраста происходит повышение агрегационной активности тромбоцитов, повышение вязкости крови, нарушение функционального состояния эндотелия, что приводит к развитию ишемии

миокарда. Имеются также работы, где указано, что в качестве суммарного критерия старения могут быть параметры отражающие характеристики крови. Поэтому обоснованно уделялось внимание исследованиям в области использования характеристик крови для оценки БВ. Однако, те критерии, которые разработаны на данный момент, не всегда можно применить в практической деятельности, что и послужило поводом для проведения данного диссертационного исследования.

### **Цель исследования**

Цель исследования – разработать клинико-патофизиологические подходы с применением инновационных методов исследования в различных возрастных группах для оценки процессов старения у пациентов с сочетанной соматической патологией на основе изучения крови и кровообращения как геротропных таргетных систем.

### **Задачи исследования**

1. Охарактеризовать комплекс "интима - медиа" (КИМ) общих сонных артерий (ОСА) в различных возрастных группах как мишени при старении в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС).

2. С помощью инновационных методов исследования (атомносиловая и трансмиссионная электронная микроскопия) изучить морфометрические особенности эритроцитов в возрастных аспектах в сочетании с соматическими заболеваниями.

3. Дать характеристику сигнальных молекул плазмы крови при старении сердечно-сосудистой системы.

4. Выявить специфические для процессов физиологического и патологического старения изменения миокарда.

5. Провести корреляцию между содержанием основных сигнальных молекул в сыворотке крови, толщиной комплекса "интима-медиа" (ТИМ) сонных артерий при прижизненном исследовании с посмертным исследованием экспрессии NO-синтазы в сосудах у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

6. Выявить параллели между уровнями фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), эндотелина (ЕТ) -1 в сыворотке крови, степенью изменений эритроцитов, толщиной комплекса "интим-медиа" сонных артерий при прижизненном исследовании с посмертным исследованием экспрессии проапоптозного фактора p53 в миокарде у пациентов с ХСН.

7. Выявить клинико-патофизиологические корреляции в процессах старения крови и кровообращения.

### **Научная новизна**

В настоящем исследовании впервые системы крови и кровообращения рассмотрены в едином комплексе с точки зрения их подверженности процессам физиологического и патологического старения.

Впервые при исследовании процессов старения хроническая сердечная недостаточность рассматривалась не как осложнение основного кардиологического заболевания, а как конечный этап мультиморбидного состояния, такого как метаболический синдром (МС). При этом

проанализировано влияние мультиморбидности при сочетанной патологии в развитие процессов старения систем крови и кровообращения в зависимости от варианта мультиморбидности и степени ее тяжести. Показано, что одними из наиболее значимых таргетных объектов при старении являются сосудистая стенка, сигнальное молекулярное взаимодействие, эритроциты, миокард.

Впервые показано, что хроническая сердечная недостаточность является не только осложнением сердечно-сосудистого континуума при явлении полиморбидности, но и исходом взаимосвязанных патологических сдвигов, связанных с процессами старения и преждевременного старения крови и системы кровообращения.

В этом случае, оценивая комплекс интим-медиа общих сонных артерий можно установить воздействие на их стенку таких патологических процессов как артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, сахарный диабет (СД) типа 2, хроническая сердечная недостаточность.

Также предоставляется возможность исследовать эхоструктуру и толщину комплекса интим-медиа общих сонных артерий как восприимчивый критерий не только физиологического старения, но и раннего старения сердечно-сосудистой системы на фоне терапевтической патологии. При этом показано, что тяжесть процесса коррелирует с усилением экспрессии NO-синтазы в сосудах и усилением экспрессии проапоптозного маркера p53 в миокарде.

Таким образом, изменения крови, связанные с процессами раннего старения, можно разделить на несколько групп. Первая группа – это морфологические и морфофункциональные изменения клеток крови, такие как повышение сладжированности, нарушения формы, деструкция клеток и др. Вторая группа это изменения химического состава клеток крови, такие как неуравновешенность пропорционального содержания микроэлементов по отношению к общему содержанию атомов в эритроците. К третьей группе относятся изменения сигнального молекулярного взаимодействия, такие как цитокиновый и интерлейкиновый дисбаланс.

Впервые представлено, что выраженность биохимических и морфологических характеристик старения крови и кровообращения достоверно коррелирует между собой и со степенью выраженности медико-социальных характеристик, а именно с качеством жизни (КЖ) пациентов.

### **Практическая значимость**

Применение разработанных оценок старения систем крови и кровообращения позволяет в реальной клинической практике выделять группу пациентов с наиболее неблагоприятным вариантом старения в контексте высокого риска неблагоприятных исходов.

При выполнении профилактических осмотров и диспансеризации необходимо проводить скрининговое изучение БВ обследуемых модифицированной шкале SCORE (систематическая оценка коронарного риска), что даст возможность выявить целевые группы пациентов с преждевременным старением.

В отношении этих групп, как дополнение к действующим современным рекомендациям, из-за важной прогностической значимости увеличения толщины интим-медиа, предложено ультразвуковое исследование сонных артерий, изучение нейроиммуноэндокринного статуса позволяет своевременно выявлять доклинические признаки заболеваний, ассоциированных с преждевременным старением.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

В диссертационном исследовании для выявления у исследуемых пациентов сопутствующих заболеваний нами были использованы стандартные лабораторные исследования. В сыворотке крови, утром, натощак определяли показатели липидограммы с помощью ферментативного метода колориметрическим тестом на полностью автоматическом, пациент ориентированном биохимическом анализаторе Erba Lachema XL-1000 со свободным доступом «Random Access» (Чехия, сертификат системы качества ISO 9001:2000, выданный Lloyd Registered Quality Assurance и ISO 13485) с применением жидких биохимических наборов от Erba Lachema в системных флаконах – биохимических реагентов SysPak. Глюкозу в плазме венозной крови определяли на аппарате OLYMPUS AU 640 (Япония) ферментативным УФ тестом с использованием гексокиназного метода.

В проведенном исследовании БВ вычислялся по формуле, разработанной в лаборатории онтогенеза Пермской государственной медицинской академии:  $BV (\text{условные года}) = 79,4343 + 9,1896 \times 1 - 0,3591 \times 2 - 2,0933 \times 3 + 14,1228 \times 4 - 7,2436 \times 5 + 0,0428 \times 6 + 0,1972 \times 7 - 0,2859 \times 8 + 0,1176 \times 9 + 0,823 \times 10 + 0,1285 \times 11 + 16,4553 \times 12 + 18,602 \times 13 - 4,8474 \times 14 - 0,1978 \times 15$ .

Для определения сосудистого возраста (СВ) нами было проведено эхокардиографическое исследование брахиоцефальных сосудов в В- и М-режимах на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson X300.

Зондовую сканирующую микроскопию проводили на многофункциональном приборе NTEGRA Prima с применением уникального режима DualScan (“NT-MDT Spectrum Instruments” Limited Liability company (LLC “NT-MDT SI”, г. Зеленоград, Российская Федерация).

Для оценки уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (интерферона-альфа (IFN- $\alpha$ ), TNF- $\alpha$ , интерлейкинов -1 (IL-1), -2 (IL-2), -6 (IL-6)) нами был применен ферментативный метод на автоматическом иммунологическом анализаторе VIDAS bioMerieux SA (Регистрационное удостоверение: 2010/06431, Франция).

Оценку морфометрических параметров проводили с помощью микроскопа Olympus CX41, оптической системы: UIS2-оптика, персонального компьютера и программного обеспечения «ВидеоТест-Морфо 3.2». Для исследования апоптоза нами были использованы моноклональные антитела в качестве первичных специфических антител к p53 («Dako», Mo a Hu p53 Protein, Clone DO-7), bcl-2 («Dako», Mo a Hu BCL2 Oncoprotein, Clone 124), Ki-67 («Dako», Mo a Hu Ki-67 Antigen, Clone MIB-1), каспазе 3 («Thermo Fisher Scientific», Caspase 3 (CPP32) Ab-3). В качестве вторичных антител и

визуализирующей системы применяли Kit UV Rb HRP-DAB («Thermo Fisher Scientific») с докраской ядер гематоксилином.

Оценка апоптоза и цитокинового статуса проводилась с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений (LEVENHUK DTX 90). Цифровой цветной видеокамерой Sony HDR-CX405, вмонтированной в тубус микроскопа, регистрировались морфологические изображения, поступающие через оптическую систему микроскопа LEVENHUK DTX 90 (производитель: Levenhuk (Левенгук), США, диапазон увеличений: 10–300 крат, фотосъемка: 2592x1944; 2048x1536; 1600x1200; 1280x960), и передавались на персональный компьютер.

Для оценки медико-социальных параметров по критериям КЖ, связанных со здоровьем, нами был применен опросник качества жизни SF-36, который позволяет оценить физический и психологический компоненты здоровья.

Для статистической обработки полученных результатов данные были внесены в программу Excel на персональном компьютере IPS, Intel Core i5 8250U, применялась программа Statistica for Windows Version 13.3.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Старение и преждевременное старение крови и системы кровообращения являются взаимосвязанными процессами, при этом возраст-ассоциированные изменения сосудистой стенки, миокарда, эритроцитов и плазмы крови носят не нозоспецифический, а общепатологический характер. При этом хроническая сердечная недостаточность является интегральным состоянием, отражающим темпы старения организма. Комплекс интим-медиа артерий, миокард, форменные элементы крови можно рассматривать как геротропные органы, а таргетность воздействия реализуется через нарастание нейроиммуноэндокринной напряженности в виде цитокинового, эндотелиального дисбаланса и дисбаланса в обмене натрийуретических пептидов.

2. Процессы преждевременного старения достоверно ассоциированы со значительными структурными перестройками комплекса интима-медиа в виде повышения эхогенности в ассоциации с полной или парциальной потерей способности к дифференцировке на слои, а также с еще более неблагоприятными преобразованиями в форме появления дополнительных нетипичных для нормального состояния слоев различной плотности. Возраст-ассоциированные изменения миокарда в виде нарастающей дистрофии и базофилии миокардиальных волокон, изменения ядер миокардиоцитов, выраженной экспрессии проапоптозного маркера p53 в миокарде не встречаются у практически здоровых людей и реализуются только при наличии соматической патологии.

3. Старение сердечно-сосудистой системы ассоциировано со старением системы крови, что проявляется возрастными изменениями морфофункциональных свойств эритроцитов в виде уменьшения их размеров, выростов на их поверхности для контакта с другими клетками, увеличение численности эритроцитов с эффектом «спущенного мяча».

4. При процессах старения и преждевременного старения на уровне сигнального молекулярного взаимодействия в плазме крови нейроиммуноэндокринные сдвиги имеют патогенетический, а не саногенетический характер. В свою очередь нарушение сигнального молекулярного взаимодействия одинаково связано с процессами физиологического старения и развития соматической патологии, которыеотягощая нарушения оказывают обоюдное отрицательное воздействие.

5. Качество жизни, связанное со здоровьем, может рассматриваться как самостоятельный интегральный медико-социальный объект-мишень при старении сердечно-сосудистой системы и системы крови, т.к. его уровень достоверно коррелирует не только с клинической картиной сочетанных соматических заболеваний, но и со степенью патологических нарушений в сосудистой стенке, миокарде, клетках крови и сигнальном молекулярном взаимодействии.

#### **Связь с научно-исследовательской работой университета**

Диссертационная работа является научной темой, выполненной по основному плану медицинского факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»).

Работа поддержана грантом в рамках Федеральной целевой программы «Развитие научного потенциала высшей школы» (федеральный грант «Разработка нового метода оценки биологического возраста человека», регистрационный номер 2.1.1/12806), в также грантом Университета Масарыка (г. Брно, Чешская Республика, рег. номер UM-LF-2011.11).

#### **Апробация и реализация результатов**

Результаты диссертации доложены и обсуждены на следующие конгрессах и съездах: на конференции «Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии» (Санкт-Петербург, 2011); на конференции Медицинская наука и клиническая практика на Харьковщине: прошлое, настоящее, будущее (Харьков (Украина), 2011); на Всероссийской конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Санкт-Петербург, 2011); на Всероссийской научно-практической конференции «Цитоморфометрия в медицине и биологии: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2011); на 7-й Международной научной конференции «Донозоология 2011» (Санкт-Петербург, 2011); на 4-й Международной конференции по фиксированным комбинациям в лечении гипертензии, дислипидемии и сахарного диабета (Париж (Франция), 2011); на 7-й научно-практической геронтологической конференции «Пушковские чтения» (Санкт-Петербург, 2011); на 3-м Съезде геронтологов и гериатров России (Новосибирск, 2012); на 5-й юбилейной Международной научно-практической конференции «Геронтологические чтения – 2012» (Белгород, 2012), на 9 конгрессе Европейского Объединённого гериатрического медицинского общества «Улучшение исходов в гериатрии» (Венеция (Италия), 2013); на конференции «Предупреждение преждевременного

старения женщины как инновационная система здоровьесбережения в условиях информационного общества» (Киев (Украина), 2013); на 6 Международной конференции по достижениям в диагностике и лечении диабета (Париж (Франция), 2013); на симпозиуме «Фундаментальные и прикладные исследования по приоритетным направлениям биоэкологии и биотехнологии» (Ульяновск, 2019).

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора данного диссертационного исследования состоит в том, что соискатель лично разработал дизайн исследования, собрал материалы, обработал, сформулировал и описал результаты исследования. Автором лично проведены статистические вычисления, сформулированы выводы и практические рекомендации. Личный вклад автора составляет не менее 85%.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 49 работ, из них: 20– статьи в журналах из перечня ВАК Минобразования РФ («Успехи геронтологии», «Фундаментальные исследования», «Российский семейный врач», «Безопасность жизнедеятельности», «Научные ведомости «Белгородского государственного университета»), 1 монография, 2 главы в монографиях, 10 статей в других изданиях, 16 тезисов докладов.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 7 глав результатов исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка литературы. Текст диссертации представлен на 193 страницах и содержит 19 таблиц, 37 рисунков. Библиографический список включает 238 источников (из них 103 иностранных авторов).

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Базы исследования.** Клиническими базами исследования явились муниципальная городская клиническая больница № 2 города Белгорода, городская поликлиника № 7 города Белгорода. Морфологическая и биохимическая часть исследования проведены в лаборатории кафедры патологии медицинского факультета и в Центре развития нанотехнологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»).

**Характеристика пациентов, включенных в исследование.** В исследование было включено 320 человек: 157 человек среднего возраста (возраст от 40 до 59 лет) и 163 человека пожилого и старческого возрастов (возраст от 60 до 79 лет). Всех пациентов, включенных в исследование, разделили на 5 групп, в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [Rechel V., Doyle Y., Grundy E., McKee M. WHO Guidelines on Integrated Care for Older People (ICOPE)? [www.who.int/ageing](http://www.who.int/ageing)].

1. Люди с сохранным здоровьем (n=64) [Международная классификация болезней. Общий осмотр и обследование лиц, не имеющих жалоб или

установленного диагноза (Z00]): 1.1) люди среднего возраста с сохранным здоровьем (n=33, средний возраст  $51,1 \pm 1,1$  года, 16 мужчин и 17 женщин); 1.2) люди пожилого и старческого возраста с сохранным здоровьем (n=31, средний возраст  $67,1 \pm 1,1$  года, 14 мужчин и 17 женщин). 2. Пациенты с выявленной гиперхолестеринемией (ГХС) или гиперлипидемией (ГЛ) (n=62) [Всемирная организация здравоохранения. Международная классификация болезней, 10-й пересмотр, Женева, 1992. Нарушения обмена липопротеидов и другие липидемии (E78)]: 2.1) пациенты среднего возраста с ГХС: (n=30, средний возраст  $50,2 \pm 1,2$  года, 19 мужчин и 11 женщин); 2.2) пациенты пожилого и старческого возраста с ГХС (n=32, средний возраст  $69,1 \pm 1,5$  года, 17 мужчин и 15 женщин). 3. Пациенты, страдающие ХСН ФК I (n=63): 3.1) пациенты среднего возраста, страдающие ХСН ФК I: (n=31, средний возраст  $50,4 \pm 1,1$  года, 19 мужчин и 12 женщин); 3.2) пациенты пожилого и старческого возраста, страдающие ХСН ФК I (n=32, средний возраст  $70,1 \pm 1,3$  года, 19 мужчин и 13 женщин). 4. Пациенты, страдающие ХСН ФК II-III (n=65): 4.1) пациенты среднего возраста, страдающие ХСН ФК II-III (n=32, средний возраст  $49,7 \pm 1,2$  года, 19 мужчин и 13 женщин); 4.2) пациенты пожилого и старческого возраста, страдающих ХСН ФК II-III (n=33, средний возраст  $71,3 \pm 2,4$  года, 21 мужчина и 12 женщин). 5. Пациенты, страдающие ХСН ФК IV (n=66): 5.1) пациенты среднего возраста, страдающие ХСН ФК IV (n=31, средний возраст  $49,9 \pm 1,1$  года, 19 мужчин и 12 женщин); 5.2) пациенты пожилого и старческого возраста, страдающие ХСН ФК IV (n=35, средний возраст  $69,1 \pm 1,2$  года, 23 мужчины и 12 женщин).

Ведущей патологией у данных пациентов были ССЗ [WHO. Prevention of cardiovascular disease (проект резолюции, предложенный делегациями Анголы, Австрии, Бельгии, Болгарии, Китая, Кубы, Кипра, Чехословакии, Эфиопии, Финляндии, Федеративной Республики Германии, Германской Демократической Республики, Венгрии, Люксембурга, Монголии, Нигерии, Польши, Союза Советских Социалистических Республик и Со-единенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии, 2007, Женева, <http://www.who.int/iris/handle/10665/202584>; Всемирная организация здравоохранения. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр, Женева, 1992].

У всех больных ХСН была исходом МС. Все пациенты имели АГ, различные формы ИБС, СД 2-го типа, то есть возраст-ассоциированные заболевания [Hayflick L. «The not-so-close relationship between biological aging and age-associated pathologies in humans». *The Journal of Gerontology, A biological sciences and medical sciences*, 2004, №59 (6)]. Помимо данного деления на группы, дополнительно для выявления групповых отличий в динамике увеличения возраста была использована методика динамичного формирования и переформатирования групп с равнозначным 10-летним шагом с различным набором вводных переменных [Лисицын Ю.П. и со-авт. в модификации Стасевич Н.Ю., 1998. 2009], т.к. применение 15-летнего шага по классификации возрастов ВОЗ [Rechel B., Doyle Y., Grundy E., McKee M. WHO Guidelines on Integrated Care for Older People (ICOPE), Швейцария, 2017

год, [www.who.int/ageing](http://www.who.int/ageing)] у взрослых не в должной мере отражает динамику изменения некоторых функциональных характеристик [Villiams С., 2004]. При этом применялись математико-статистические методы, позволяющие достоверно оценить имеющиеся отличия в случае формирования группы с малым числом наблюдений.

**Дизайн исследования.** Исследование выполнялось в нескольких направлениях. Первое направление – эхокардиографическое исследование брахиоцефальных сосудов для оценки состояния комплекса интим-медиа как органа-мишени процессов преждевременного старения. Второе направление – сканирование эритроцитов методом зондовой и растровой микроскопии с элементным анализом. Третье направление – исследование уровня сигнальных молекул при ХСН. Четвертое направление – исследование сосудов и миокарда на аутопсийном материале

**Исследование брахиоцефальных сосудов.** В лаборатории онтогенеза Пермской государственной медицинской академии разработали методику вычисления БВ с помощью применения данных эхокардиографии на основании метода множественной линейной регрессии [Белозерова Л.М., 2006]. БВ вычислялся по формуле: БВ (условные года) =  $-79,4343 + 9,1896 \times 1 - 0,3591 \times 2 - 2,0933 \times 3 + 14,1228 \times 4 - 7,2436 \times 5 + 0,0428 \times 6 + 0,1972 \times 7 - 0,2859 \times 8 + 0,1176 \times 9 + 0,823 \times 10 + 0,1285 \times 11 + 16,4553 \times 12 + 18,602 \times 13 - 4,8474 \times 14 - 0,1978 \times 15$ . Рекомендуемый БВ вычислялся по формуле: БВ (условные годы) =  $40,5126 + 0,371 \times \text{хронологический возраст (ХВ, годы)}$ . Нами было проведено эхокардиографическое исследование брахиоцефальных сосудов в В- и М-режимах на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson X300. Оценку состояния стенки ОСА осуществляли по структурной характеристике, которая включала в себя анализ эхогенности и степени дифференцировки на слои КИМ. Толщину интима-медиа (ТИМ) измеряли по задней стенке сосуда на 1,0-1,5 см проксимальнее бифуркации ОСА [Лелюк В.Г., Лелюк С.Э., 2007].

При оценке результатов измерений ТИМ ОСА руководствовались нормативами Российских рекомендаций V пересмотра «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», Москва, 2012 года, разработанные Комитетом экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) и Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) [[https://scardio.ru/content/Guidelines/rek\\_lipid\\_2012.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf)], в которых стеноз артерий определялся при сужении просвета сосуда более 20%. Для оценки СВ применяли следующие методики: 1) применение преобразованной нами формулы, по которой высчитывается степень утолщения интимы и медиа ОСА по мере старения:  $\text{Возраст} = (\text{ТИМ} - 0,116) \div 0,009$  [Homa S., Nobuyoshi H., Ishida H. et al., 2001]; 2) по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), которая предназначена для выявления рисков развития неблагоприятных событий у пациентов с ССЗ и охватывает такие параметры, как пола, возраста, курения, наличия у пациента СД, цифры артериального

давления, показатели общего холестерина и липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови.

**Патофизиологическое и морфометрическое исследование эритроцитов.** Зондовую сканирующую микроскопию проводили на многофункциональном приборе NTEGRA Prima с применением уникального режима DualScan (“NT-MDT Spectrum Instruments” Limited Liability company (LLC “NT-MDT SI”, г. Зеленоград, Российская Федерация). Нами было проведено сканирование нативных клеток в жидкой среде с применением полуконтактного метода с использованием в процессе сканирования в жидкости предварительно затупленного кантилевера серии NSG30 (NT-MDT, Россия) жесткостью 40 Н/м, резонансной частотой 320 кГц, радиусом закругления 50-60 нм и высотой щупа 10-20 мкм. После сканирования нами были получены сканированные материалы клеток, параметры которых нами были измерены с помощью программного обеспечения для компьютерной морфометрии. Для электронной микроскопии образцы готовились таким же образом и затем их просматривали в растровых микроскопах Park NX10, а также Park XE15. Элементный анализ проводился с использованием детектора для регистрации спектров характеристического рентгеновского излучения фирмы EDAX, детекторы были интегрированы с растровым электронным микроскопом Park NX10. При описании морфологических характеристик, эритроцитарная популяция была распределена на основные группы: 1) неизмененные дискоциты; 2) переходные формы (эллипсы, дискоциты с гребнем, плоские диски, дискоциты с выростом, дискоциты с множественными выростами, эритроциты в виде «тутовой ягоды»); 3) предгемолитические формы (куполообразные, сферические, в виде «спущенного мяча»); 4) дегенеративные формы.

**Исследование уровня сигнальных молекул в сыворотке крови.** Нами была проведена оценка уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови: IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6 с помощью ферментативного метода на автоматическом иммунологическом анализаторе VIDAS bioMerieux SA (Регистрационное удостоверение: 2010/06431, Франция). Также в сыворотке крови, утром, натощак определяли показатели липидограммы: общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ). Исследование проводилось с помощью ферментативного метода колориметрическим тестом на полностью автоматическом, пациент ориентированном биохимическом анализаторе Erba Lachema XL-1000 со свободным доступом «Random Access» (Чехия, сертификат системы качества ISO 9001:2000, выданный Lloyd Registered Quality Assurance и ISO 13485) с применением жидких биохимических наборов от Erba Lachema в системных флаконах – биохимических реагентов SysPak. Уровень ЛПНП (в ммоль/л) рассчитывался по формуле Фридвальда:  $ЛПНП = ОХС - (ЛПВП + ТГ / 2,2)$ . Данной формулой пользовались, если уровень ТГ < 4,0 ммоль/л.

**Патоморфологическое исследования сосудов и миокарда.** Четвертое направление – исследования на аутопсийном материале (34 случаев, сосуды и

миокард). Оценку морфометрических параметров проводили с помощью микроскопа Olympus CX41, оптической системы: UIS2-оптика, персонального компьютера и программного обеспечения «ВидеоТест-Морфо 3.2». Аутопсийный материал был получен от умерших от хронической сердечной недостаточности людей среднего возраста (30 чел.) и пожилого возраста (34 чел.). Для исследования апоптоза нами были использованы моноклональные антитела в качестве первичных специфических антител к p53 («Dako», Мо а Hu p53 Protein, Clone DO-7), bcl-2 («Dako», Мо а Hu BCL2 Oncoprotein, Clone 124), Ki-67 («Dako», Мо а Hu Ki-67 Antigen, Clone MIB-1), каспазе 3 («Thermo Fisher Scientific», Caspase 3 (CPP32) Ab-3). В качестве вторичных антител и визуализирующей системы применяли Kit UV Rb HRP-DAB («Thermo Fisher Scientific») с докраской ядер гематоксилином. Оценку экспрессии антигенов проводили по наличию светло- и темно-коричневых гранул в структурах слизистой оболочки желудка. Нами была применена полуколичественная шкала оценки интенсивности (0 – отсутствие, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – выраженная) при наличии полизивно окрашенных клеток не менее 65 %. Исследования проводили с положительным и отрицательным контролями.

Оценка апоптоза и цитокинового статуса проводилась с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений (LEVENHUK DTX 90). Цифровой цветной видеокамерой Sony HDR-CX405, вмонтированной в тубус микроскопа, регистрировались морфологические изображения, поступающие через оптическую систему микроскопа LEVENHUK DTX 90 (производитель: Levenhuk (Левенгук), США, диапазон увеличений: 10–300 крат, фотосъемка: 2592x1944; 2048x1536; 1600x1200; 1280x960), и передавались на персональный компьютер. Исследования также проводили с положительным и отрицательным контролями. Количественное содержание Ki-67, bcl-2 и каспазы-3, которые являются иммунопозитивными, автоматически подсчитывалось в 10 рандомизированных полях зрения ( $\geq 1000$  клеток). Индекс пролиферации (ядерную метку Ki-67) и индекс апоптоза (пери-нуклеарную или цитоплазматическую метку Cpp32 – каспазу-3) определяли как долю (в %) положительно окрашенных ядер.

Оценку экспрессии белка p53 проводили путем подсчета процента интенсивно окрашенных ядер и выражали как процент позитивных результатов от общего числа исследованных срезов, при этом позитивными считались результаты ядерного окрашивания не менее 30% изученных клеток. При оценке экспрессии p53 учитывали показатель интенсивности окрашивания цитоплазматической метки: 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – выраженная. Также оценивался процент позитивно окрашенных клеток от общего числа эпителиоцитов ( $\geq 1000$  клеток) с подразделением на 5 градаций: 0 – до 5%, 1 – 5-25%, 2 – 26-50%, 3 – 51-75%, 4 – 75% и более позитивно меченых клеток. Оценку индекса экспрессии p53 вычисляли путем умножения показателя интенсивности окрашивания (1-3) на полуколичественно оцененную градацию (0-4) [Wang L.-H. et al., 2006; Waghay M. et al., 2010].

**Оценка медико-социальных параметров по критериям качества жизни, связанного со здоровьем.** При этом для определения КЖ использовался опросник качества жизни SF-36 [Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User`s Manual // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.-1994], который содержит 36 пунктов и позволяет оценить физический и психологический компоненты здоровья.

**Статистическая обработка материала.** Для статистической обработки полученных результатов данные были внесены в программу Excel на персональном компьютере IPS, Intel Core i5 8250U. В программе регистрировались следующие данные: возраст пациента, анамнез заболевания, сопутствующие патологии, объективный и лабораторно-инструментальный статус. Проводилась сравнительная оценка. При этом для выявления групповых отличий в динамике увеличения возраста был выбран равнозначный 10-летний шаг по методике Лисицына Ю.П. и соавт. в модификации Стасевич Н.Ю. (1999, 2008), т.к. применение 15-летнего шага по классификации возрастов ВОЗ у взрослых применимо преимущественно к клиническим исследованиям [Villiams C., 2004].

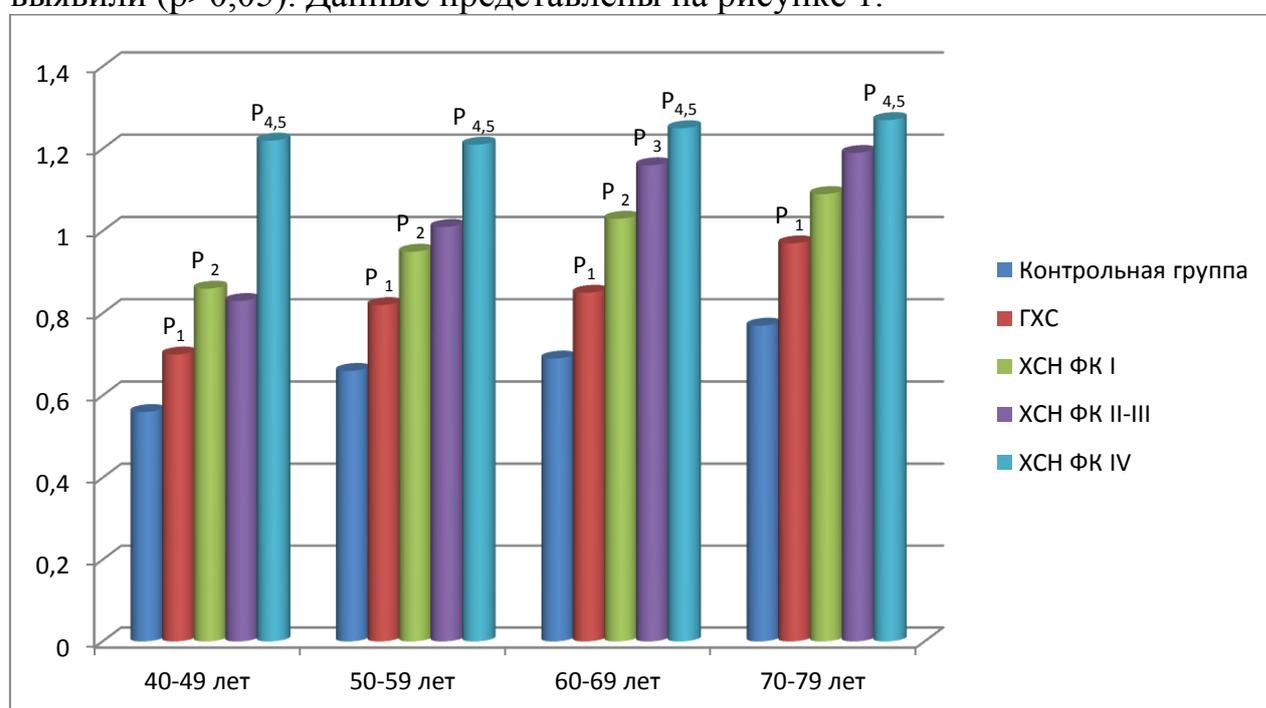
Были вычислены экстенсивные и интенсивные показатели со средней статистической ошибкой, применялся критерий согласия Колмогорова, предназначенный для проверки гипотезы о принадлежности выборки некоторому закону распределения, и критерий однородности Смирнова, который используется для проверки гипотезы о принадлежности двух независимых выборок одному закону распределения. Также применялся t-критерий Стьюдента с оценкой достоверности различий ( $p < 0,05$ ). Для оценки достоверности различий независимых выборок, не подчиняющихся критерию нормального распределения, применяли непараметрический критерий Манна-Уитни, для зависимых выборок данных использовали – критерий Вилкоксона при  $p < 0,05$ . Также для статистической обработки применяли корреляционный анализ по коэффициенту корреляции Спирмена. Нами применялся дискриминантный анализ, который относится к классификационным видам анализа. Для задания процедуры его выполняли в меню методов анализа, предлагаемых пакетом SPSS 16, выбирая группу методов «Classify», применяли распределение Фишера. Для статистической обработки применялась программа Statistica for Windows Version 13.3.

## **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Анализ комплекса интима-медиа общих сонных артерий как органа-мишени при старении сердечно-сосудистой системы**

При сравнительной оценке толщины интима-медиа (ТИМ) общих сонных артерий (ОСА) в возрастной группе 40-49 лет в зависимости от наличия сочетанной соматической патологии статистически значимое различие было выявлено между подгруппами: контрольной и у пациентов с ГХС; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) функциональный класс (ФК) I и ГХС; ХСН ФК IV и ХСН ФК I; ХСН ФК IV и ХСН ФК II-III ( $p < 0,001$ ). Между подгруппами ХСН ФК II-III и ХСН ФК I статистически

значимого различия не выявлено не ( $p > 0,05$ ). Сравнительная оценка ТИМ ОСА в возрастной группе 50-59 лет выявила статистически значимое различие между подгруппами: контрольной и ГХС; ХСН ФК IV и ХСН ФК I ( $p < 0,001$ ), ХСН ФК IV и ХСН ФК II-III ( $p < 0,01$ ), ХСН ФК I и ГХС ( $p < 0,05$ ). Между подгруппами ХСН ФК II-III и ХСН ФК I статистически значимого различия не выявили ( $p > 0,05$ ). В возрастной группе 60-69 лет статистически значимым было различие ТИМ ОСА между всеми подгруппами: ХСН ФК IV и ХСН ФК I ( $p < 0,001$ ); ХСН ФК I и ГХС; ХСН ФК II-III и ХСН ФК I ( $p < 0,01$ ); контрольной и ГХС; ХСН ФК IV и ХСН ФК II-III ( $p < 0,05$ ). В возрастной группе 70-79 лет статистически значимым было выявлено различие ТИМ ОСА между подгруппами: контрольной и ХСН ФК IV; ХСН ФК IV и ХСН ФК I; ХСН ФК IV и ХСН ФК II-III ( $p < 0,05$ ). Между подгруппами ХСН ФК I и ГХС; ХСН ФК II-III и ХСН ФК I статистически значимого различия не выявили ( $p > 0,05$ ). Данные представлены на рисунке 1.



Примечание:  $p_1$  – достоверность различий (критерий Стьюдента) между группами с ГХС и контрольной,  $p_2$  – достоверность различий между группами с сочетанием ХСН ФК I и ГХС,  $p_3$  – достоверность различий между группами с сочетанием ХСН ФК II-III и ХСН ФК I,  $p_4$  – достоверность различий между группами ХСН ФК IV и ХСН ФК I,  $p_5$  – достоверность различий между группами ХСН ФК IV и ХСН ФК II-III

**Рисунок 1. Сравнительная характеристика толщина интим-медиа общих сонных артерий в зависимости от степени выраженности хронической сердечной недостаточности (мм).**

Определена корреляционная зависимость между увеличением КИМ и риском развития кардиальных и цереброваскулярных осложнений. Установлено, что отличие в ТИМ в 0,1 мм связано с повышенным риском возникновения инфаркта миокарда с 10% до 15% и риском возникновения инсульта – с 13% до 18% [ВНОК. Национальные клинические рекомендации. 2009].

Утолщение КИМ в рамках нормальных значений (0,75-0,91 мм) вызывает повышение риска развития первого инсульта в 4,8 раза [Bots M., Hoes A., 1996]. В своем исследовании ARIC установили, что при увеличении КИМ в диапазоне 0,6-1,0 мм повышается частота возникновения ишемической болезни сердца у мужчин в 4,3 раза, а у женщин в 19,5 раза [Burke G.L., Evans G.W., Riley W.A. et al., 1995].

В связи с этим анализируя ТИМ ОСА, установлено, что к группе риска можно отнести всех пациентов 2 группы, к тому же степень риска увеличивается с увеличением возраста, главным образом, в группах, где больше выражена ХСН.

Анализируя эхоструктуру КИМ ОСА обнаружили два типа изменений: 1-тип проявлялся повышением эхогенности, которая сочеталась с частичной или полной утратой дифференцировки, а 2-й тип повышением эхогенности и появлением в структуре КИМ дополнительных слоев повышенной и пониженной эхогенности («слоистость»).

В контрольной группе при анализе эхоструктуры КИМ ОСА у 236 (95,2%) обследуемых пациентов изменений не обнаружили, а 1-й тип выявили у 12 (4,8%).

Анализируя эхоструктуру КИМ ОСА пациентов с изолированной ГХС, у 42 (66,6%) из них изменений не обнаружили, а 1-й тип нарушений диагностировали у 21 (33,4%) пациента.

В подгруппе с ХСН I ФК при анализе эхоструктуры КИМ ОСА у 151 (41,0%) обследуемых пациентов изменений не обнаружили, 1-й тип изменений выявили у 199 (54,1%) пациентов, а 2-й тип у 18 (4,9%). В подгруппе с ХСН II-III ФК при анализе эхоструктуры КИМ ОСА у 35 (21,7%) обследуемых пациентов изменений не обнаружили, 1-й тип изменений выявили у 96 (59,7%) пациентов, а 2-й тип у 30 (18,6%). В подгруппе с ХСН IV ФК при анализе эхоструктуры КИМ ОСА у 10 (16,4%) обследуемых пациентов изменений не выявили, а 1-й тип нарушений диагностировали у 51 (83,6%) пациентов. Сравнительная характеристика изменений эхоструктуры комплекса интим-медиа общей сонной артерии в группах сравнения представлена в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика эхоструктуры комплекса интим-медиа общих сонных артерий

Группы	Наличие и характер изменений КИМ ОСА		
	1-й тип изменений	2-й тип изменений	Изменения отсутствуют
Контрольная	12 (4,8%)	-	236 (95,2%)
ГХС	21 (33,4%)	-	42 (66,6%)
ХСН I ФК	199 (54,1%)	18 (4,9%)	151 (41,0%)
ХСН II-III ФК	96 (59,7%)	30 (18,6%)	35 (21,7%)
ХСН IV ФК	51 (83,6%)	-	10 (16,4%)

Анализируя эхоструктуру комплекса интима-медиа ОСА, у групп с нарастанием ХСН 2.2., 2.3., 2.4. преобладали изменения по 1-му типу, вызванные повышением эхогенности в комбинации с частичной или полной

утратой дифференцировки на слои, что рассматриваются как ультразвуковой эквивалент атеросклероза [В.А. Кузнецов, Е.И. Ярославская, 2010].

В подгруппе с ХСН II-III ФК у 31 (19,3%) пациента обнаружили «слоистость» сосудистой стенки, у некоторых пациентов диагностировалось диффузное относительно равномерное повышение эхогенности сосудистой стенки с патологическим утолщением и полной утратой её дифференцировки на слои. На основании полученных данных нами показано, что существенным признаком развивающегося атеросклеротического процесса является обнаружение изменений эхоструктуры КИМ менее 0,9 мм в доклинической стадии атеросклероза.

В группе с ХСН II-III ФК при ультразвуковом исследовании ОСА обнаружили у 47 (29,0%) пациентов признаки атеросклеротического стенозирующего поражения, степень стеноза составила от 20 до 40%, в группе с ХСН IV ФК у 23 (37,7%) пациентов и степень стеноза составила 20-45%. В группе с ХСН I ФК у 76 (20,7%) пациентов со степенью стеноза 20-30%. Атеросклеротические бляшки во всех случаях были сосредоточены в области бифуркации общей сонной артерии. Таким образом, при проведении оценки степени стенозирующего атеросклеротического поражения общей сонной артерии установили, что у пациентов групп с ХСН II-III ФК и ХСН IV ФК степень выраженности и частота встречаемости стенозирующего атеросклероза выше, чем у пациентов с ХСН I ФК.

У всех обследованных контрольной группы, а также группы пациентов с изолированной ГХС сонные артерии были проходимы, признаков внутрипросветных образований не выявлено. Доля и степень выраженности стенозирующего атеросклеротического поражения общей сонной артерии в группах с нарастанием хронической сердечной недостаточности выше, чем у пациентов с ХСН I ФК. Особо интересны полученные данные оценки ультразвуковой структуры атеросклеротических бляшек, большая часть которых (84,56%) имела умеренную эхогенность и гомогенную структуру. В 15,44% случаев были определены гетерогенные атеросклеротические бляшки. Анализируя распределение атеросклеротических бляшек в зависимости от эхоструктуры в группах пациентов с ХСН I ФК; ХСН II-III ФК и ХСН IV ФК, установили, что атеросклеротические бляшки с гетерогенной эхоструктурой наблюдались в возрастных группах 50-59 лет, 60-69 лет, 70-79 лет. В тоже время, не выявили зависимости эхогенности атеросклеротических бляшек в группах с разной выраженностью ХСН.

Полученные данные СВ по ТИМ ОСА представлены в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика сосудистого возраста по толщине комплекса интим-медиа общих сонных артерий

Группы		40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет	70-79 лет
Контроль ная	ХВ	44,15±3,47	53,85±3,43*	63,94±3,48**,#	73,40±2,14***,##,^
	СВ по ТИМ	51,16±1,27	58,45±1,35	63,11±2,40**	73,64±8,15***,##,^
ГХС	ХВ	43,13±2,64	53,00±3,29*	62,50±3,11**	74,00±3,67***,##,^
	СВ по ТИМ	66,38±1,35	81,42±3,36*	78,96±2,65**	97,02±8,76***,##,^
ХСН I ФК	ХВ	45,34±2,38	54,17±3,43*	64,26±2,10**,#	72,29±1,38***,##,^
	СВ по ТИМ	81,85±4,10	94,44±3,22*	98,96±4,25**,#	105,89±6,38***,##,^
ХСН II-III ФК	ХВ	47,03±2,10	55,55±2,64	62,00±1,80**,#	72,72±2,24***,##,^
	СВ по ТИМ	81,56±1,12	100,44±2,69*	114,64±2,74**, #	117,71±5,15***,##,^
ХСН IV ФК	ХВ	48,31±1,23	54,85±3,12	63,76±3,23**,#	74,18±1,12***,##,^
	СВ по ТИМ	123,26±4,32	119,44±7,69	125,39±3,16	128,55±2,44

\*p<0,05 между группами 40-49 лет и 50-59 лет; \*\*p<0,05 между группами 40-49 лет и 60-69 лет; \*\*\*p<0,05 между группами 40-49 лет и 70-79 лет; #p<0,05 между группами 50-59 лет и 60-69 лет; ##p<0,05 между группами 50-59 лет и 70-79 лет; ^p<0,05 между группами 60-69 лет и 70-79 лет

Примечание: СВ – сосудистый возраст; ХВ – хронологический возраст

Анализируя данные соотношения СВ и ХВ, которые определяли по ТИМ ОСА, установили, что преждевременное старение характерно для пациентов 2-й группы. Данные по отклонению СВ у пациентов разных групп представлены в таблице 3.

Таблица 3

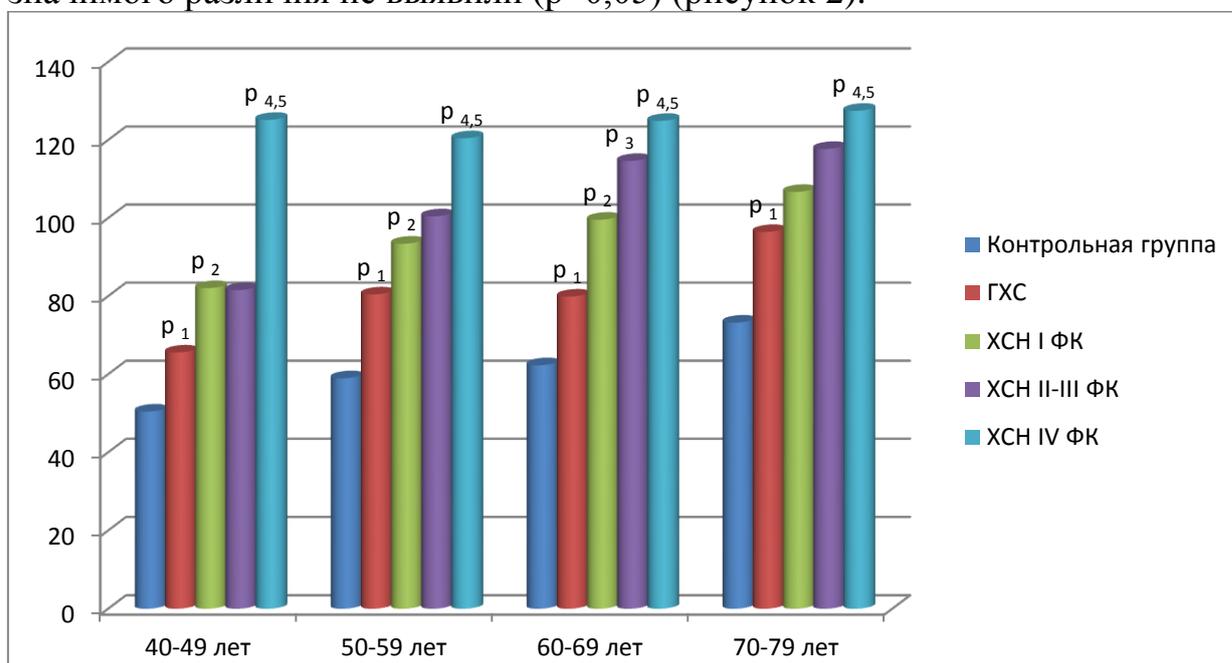
Отклонение сосудистого возраста, оцененного по толщине комплекса интим-медиа общих сонных артерий от хронологического возраста

Группы	Контроль ная группа	ГХС	ХСН I ФК	ХСН II-III ФК	ХСН IV ФК
40 – 49	+ 7,01	+ 23,25,p <sub>1</sub>	+36,51,p <sub>2</sub>	+ 34,53	+74,95,p <sub>4</sub> ,p <sub>5</sub>
50 – 59	+ 4,60	+ 28,42,p <sub>1</sub>	+ 40,27,p <sub>2</sub>	+ 44,89,p <sub>3</sub>	+ 64,59,p <sub>4</sub> ,p <sub>5</sub>
60 – 69	- 0,83	+ 16,46,p <sub>1</sub>	+ 34,70,p <sub>2</sub>	+ 52,64,p <sub>3</sub>	+ 61,63,p <sub>4</sub>
70 – 79	+ 0,24	+ 23,02,p <sub>1</sub>	+ 33,60,p <sub>2</sub>	+44,99,p <sub>3</sub>	+ 54,37,p <sub>4</sub> ,p <sub>5</sub>

Примечание: p<sub>1</sub> – достоверность различий (критерий Стьюдента) между группами с ГХС и контрольной, p<sub>2</sub> – достоверность различий между группами с сочетанием ХСН ФК I и ГХС, p<sub>3</sub> – достоверность различий между группами с сочетанием ХСН ФК II-III и ХСН ФК I, p<sub>4</sub> – достоверность различий между группами ХСН ФК IV и ХСН ФК I, p<sub>5</sub> – достоверность различий между группами ХСН ФК IV и ХСН ФК II-III.

При сопоставлении СВ по ТИМ в зависимости от степени выраженности ХСН, в возрастной группе 40-49 лет, статистически значимое различие выявили между подгруппами: контрольной и ГХС, ХСН I ФК и ГХС, ХСН IV ФК и ХСН I ФК, а также ХСН IV ФК и ХСН II-III ФК (p<0,001). Между подгруппами ХСН II-III ФК и ХСН I ФК статистически

значимого различия не выявили ( $p > 0,05$ ). При сопоставлении СВ в возрастной группе 50-59 лет выявили статистически значимое различие между подгруппами: контрольной и ГХС; ХСН IV ФК и ХСН I ФК ( $p < 0,001$ ), ХСН IV ФК и ХСН II-III ФК ( $p < 0,01$ ), ХСН I ФК и ГХС ( $p < 0,05$ ). Между подгруппами ХСН II-III ФК и ХСН I ФК статистически значимого различия не выявили ( $p > 0,05$ ). В возрастной группе 60-69 лет статистически значимым различие СВ было между всеми подгруппами: ХСН IV ФК и ХСН I ФК ( $p < 0,001$ ), ХСН I ФК и ГХС, ХСН II-III ФК и ХСН I ФК ( $p < 0,01$ ), контрольной и ГХС, а также ХСН IV ФК и ХСН II-III ФК ( $p < 0,05$ ). При сопоставлении СВ по ТИМ в возрастной группе 70-79 лет статистически значимое различие выявили между подгруппами: контрольной и ГХС, ХСН IV ФК и ХСН I ФК, а также ХСН IV ФК и ХСН II-III ФК ( $p < 0,05$ ). Между подгруппами ХСН I ФК и ГХС; ХСН II-III ФК и ХСН I ФК статистически значимого различия не выявили ( $p > 0,05$ ) (рисунок 2).



Примечание:  $p_1$  – достоверность различий (критерий Стьюдента) между группами с ГХС и контрольной,  $p_2$  – достоверность различий между группами с ХСН I ФК и ГХС,  $p_3$  – достоверность различий между группами с ХСН II-III ФК и ХСН I ФК,  $p_4$  – достоверность различий между группами ХСН IV ФК и ХСН I ФК,  $p_5$  – достоверность различий между группами ХСН IV ФК и ХСН II-III ФК.

**Рисунок 2. Сравнительная оценка показателя сосудистого возраста по ТКИМ общих сонных артерий в зависимости от степени выраженности ХСН (условные года)**

Присутствие ГХС, в сравнении с контрольной группой, приводит к увеличению темпов старения сосудистой системы в среднем в 7 раз. Так, скорость старения сосудистой системы в подгруппе пациентов с ХСН I ФК в сравнении с подгруппой ГХС увеличилась в 1,6 раза. Скорость старения в подгруппах с ХСН II-III ФК и ХСН IV ФК в сравнении с группой АГ на фоне ГХС увеличилась в среднем еще в 1,5 раза.

Таким образом, ХСН IV ФК, ХСН II-III ФК значительно ухудшают состояние эндотелия ОСА, способствуют прогрессированию атеросклероза и

значительно увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений, темпы старения сосудистой системы увеличиваются при усугублении ХСН.

Выявленные изменения сосудистой стенки могли быть следствием действия комплекса факторов, включающих нестенозирующий атеросклероз [по клиническим классификациям: вариант бессимптомного течения или начальная (латентная, субклиническая) стадия 1 – нейрометаболическая (невроз, изменения липидного обмена, изменения функционального состояния печени, сосудистых стенок с увеличением их проницаемости, свёртывающей системы крови) (по И.М. Ганджа, 1978); доклинический (бессимптомный) период: клинические проявления отсутствуют, при инструментальном исследовании сосудов патологию не выявляют (по А.М. Вихерт с соавторами, 1975); доклинический, скрытый период: нервные вазомоторные и метаболические нарушения (по А.Л. Мясников, 1960)] и возрастную инволюцию, а так же подтверждением того, что сроки начала ХСН приходятся на молодой (30–45 лет) и средний (46–60 лет) возрасты, а период нарастания степени выраженности – на пожилой (61–75 лет) возраст.

### **Патофизиологические и морфометрические особенности эритроцитов**

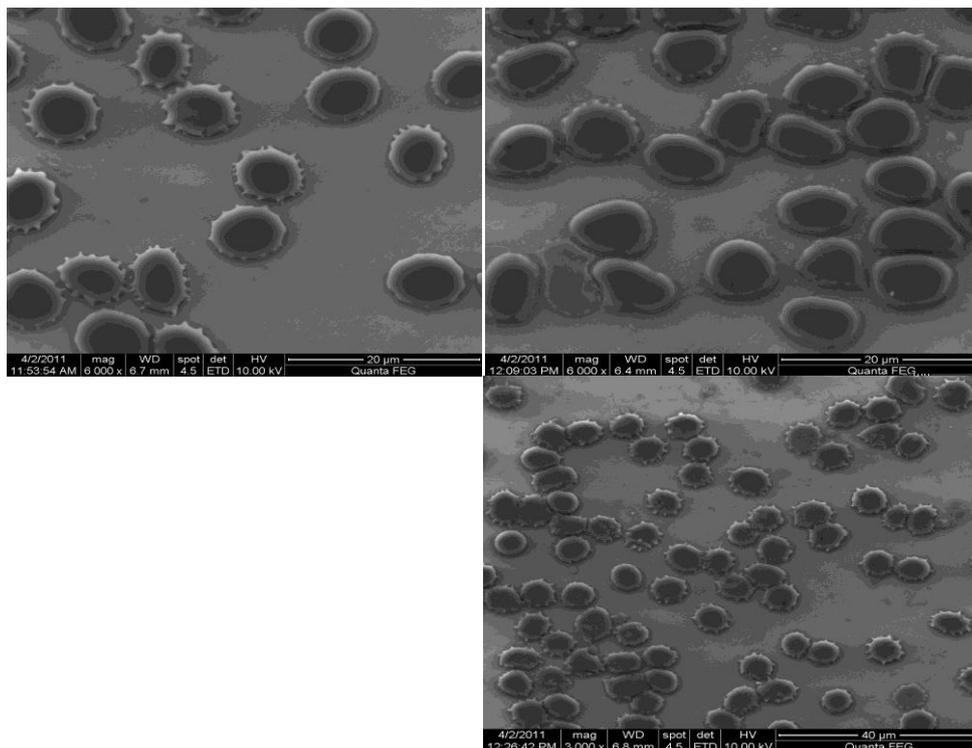
Результаты гемосканирования, проведенные с помощью атомносиловой и электронной микроскопии для оценки структурно-функциональной характеристики клеток крови, показали, что у пациентов по мере увеличения возраста наблюдалась следующая картина. Размеры клеток составляли в среднем  $6,12 \pm 0,30 \mu\text{m}$ . При этом они были в преимуществе в форме правильного овала. У эритроцитов с выростами на поверхности их величина составляла  $672,45 \pm 50,30 \text{ nm}$ . Содержание неизмененных дискоцитов снижалось с  $23,0 \pm 0,2\%$  у практически здоровых людей среднего до  $15,0 \pm 0,4\%$  у реципиентов пожилого возраста. Аналогичная картина наблюдалась и для переходных (эллипсы, дискоциты: с гребнем, плоские диски, с выростом, с множественными выростами, эритроциты в виде «тутовой ягоды») форм, что особенно было характерно для эритроцитов с множественными выростами (с  $72,5 \pm 0,3\%$  до  $51,3 \pm 1,3\%$ ). Возрастало содержание куполообразных, сферических клеток и в виде «спущенного мяча»), а также дегенеративных форм. Большая часть эритроцитов имела округлую форму. Однако наблюдались клетки вытянутой формы, что может свидетельствовать как о нарушении эластичности мембран, так и затруднении прохождения через микроциркуляторное русло в связи с изменением его строения, что больше было характерно для эритроцитов у пожилых пациентов. В полях зрения встречались эритроциты с явлениями сладжа ( $7,0 \pm 0,6\%$  и  $8,2 \pm 0,8\%$ ) и клетки-тени ( $3,9 \pm 0,2\%$  и  $4,6 \pm 0,7\%$ ).

Анализ процентного соотношения эритроцитов показал, что во всех изучаемых возрастных группах преобладающее содержание приходилось на эритроциты, диаметр которых соответствовал  $6,8\text{--}8,2 \mu\text{m}$  (нормоциты). В группе практически здоровых людей нормоциты составили  $75,4 \pm 3,11\%$  и  $72,5 \pm 3,10\%$ . Содержание микроцитов у практически здоровых людей составило  $22,6 \pm 3,15\%$  и  $23,5 \pm 3,15\%$ . В контрольной группе содержание

макроцитов было равно  $2,0 \pm 0,28\%$  и  $3,0 \pm 0,21\%$ . Средний диаметр эритроцитов составлял  $7,10 \pm 0,05 \mu\text{м}$  и  $7,40 \pm 0,06 \mu\text{м}$ .

При сканировании эритроцитов больных ХСН I ФК среднего возраста наблюдались следующие изменения:  $86,1 \pm 0,4\%$  эритроцитов было представлено следующими вариантами дискоцитов: без выростов ( $31,0 \pm 0,2\%$ ), с одним выростом ( $6,6 \pm 0,4\%$ ), с гребнем ( $7,0 \pm 0,2\%$ ). Увеличивалось содержание эритроцитов в виде тутовой ягоды ( $3,5 \pm 0,3\%$ ); уменьшалось число эритроцитов с множественными выростами ( $37,2 \pm 0,6\%$ ). Остальные  $13,9 \pm 0,2\%$  эритроцитов составляли куполообразные клетки, сфероциты: с гладкой поверхностью, с шипиками на поверхности, эритроциты в виде «спущенного мяча». Аналогичная динамика была получена при сканировании крови у людей пожилого возраста, страдающих ХСН I ФК. При сканировании эритроцитов больных ХСН I ФК пожилого возраста наблюдались следующие изменения. Так,  $80,8 \pm 0,7\%$  эритроцитов было представлено дискоцитами без выростов ( $35,6 \pm 0,3\%$ ), с одним выростом ( $7,2 \pm 0,4\%$ ), с гребнем ( $5,0 \pm 0,3\%$ ). Увеличивалось содержание эритроцитов в виде тутовой ягоды ( $5,0 \pm 0,4\%$ ). Уменьшалось число клеток с множественными выростами ( $35,5 \pm 0,7\%$ ). Остальные  $19,2 \pm 0,2\%$  составляли куполообразные эритроциты, сфероциты с гладкой поверхностью и с шипиками. Возрастало содержание эритроцитов в виде «спущенного мяча» ( $2,8 \pm 0,2\%$  эритроцитов от общего числа сканированных клеток), увеличивалось количество клеток неправильной формы (до  $6,7 \pm 0,3\%$ ,  $p < 0,05$  по сравнению с практически здоровыми людьми пожилого возраста), при этом количество клеток-теней достоверно не отличалось ( $p > 0,05$ ) от их содержания в крови здоровых людей и составляло  $3,7 \pm 0,2\%$  от общего числа сканированных эритроцитов. На поверхности эритроцитов значительно уменьшалось число отростков, а также их размеры ( $322,30 \pm 61,30$ ). На поверхности эритроцитов сокращалось число пор, а оставшиеся имели меньшие размеры и форму (рисунок 3).

При сканировании эритроцитов больных ХСН II-III ФК наблюдались более выраженные изменения. Так, у людей среднего возраста, страдающих ХСН II-III ФК, возрастало число обратимо деформированных форм до  $76,8 \pm 0,6\%$ . При этом они распределялись следующим образом: дискоциты без выростов –  $38,7 \pm 0,5\%$ , с одним выростом –  $6,3 \pm 0,6\%$ , с гребнем –  $6,4 \pm 0,4\%$ . Увеличивалось содержание эритроцитов в виде тутовой ягоды ( $6,6 \pm 0,4\%$ ). Уменьшалось число эритроцитов с множественными выростами ( $20,3 \pm 0,8\%$ ). Между собой измененные дискоциты ( $34\%$ ) в основной группе распределялись следующим образом: порядка  $19\%$  эритроцитов приходилось на сфероциты с шипиками на поверхности,  $11\%$  – в виде «спущенного мяча» и дегенеративно измененных клеток. Оставшиеся  $4\%$  были представлены куполообразными эритроцитами и сфероцитами с гладкой поверхностью. При этом наблюдались как микроциты, но больше, все же было макроцитов. Форма клеток была значительно изменена. В среднем размеры клеток составляли  $7,2 \pm 0,32 \mu\text{м}$ . Размеры отростков на поверхности клеток уменьшались (рисунок 3).



А.. Клетки практически здоровых людей пожилого возраста. Дискоциты в виде правильного и вытянутого овала с различным числом выростов (x6000). Б, В, Г. Клетки больных среднего возраста с хронической сердечной недостаточностью II (Б x6000), III (В x6000) и IV (Г x3000) функционального класса. Изменение формы клеток, уменьшение размеров (Г), эритроциты в виде тутовой ягоды (Г), наличие клеток с эффектом спущенного мяча, клеток-теней (Б).

**Рисунок 3. Эритроциты крови человека. Растровая электронная микроскопия.**

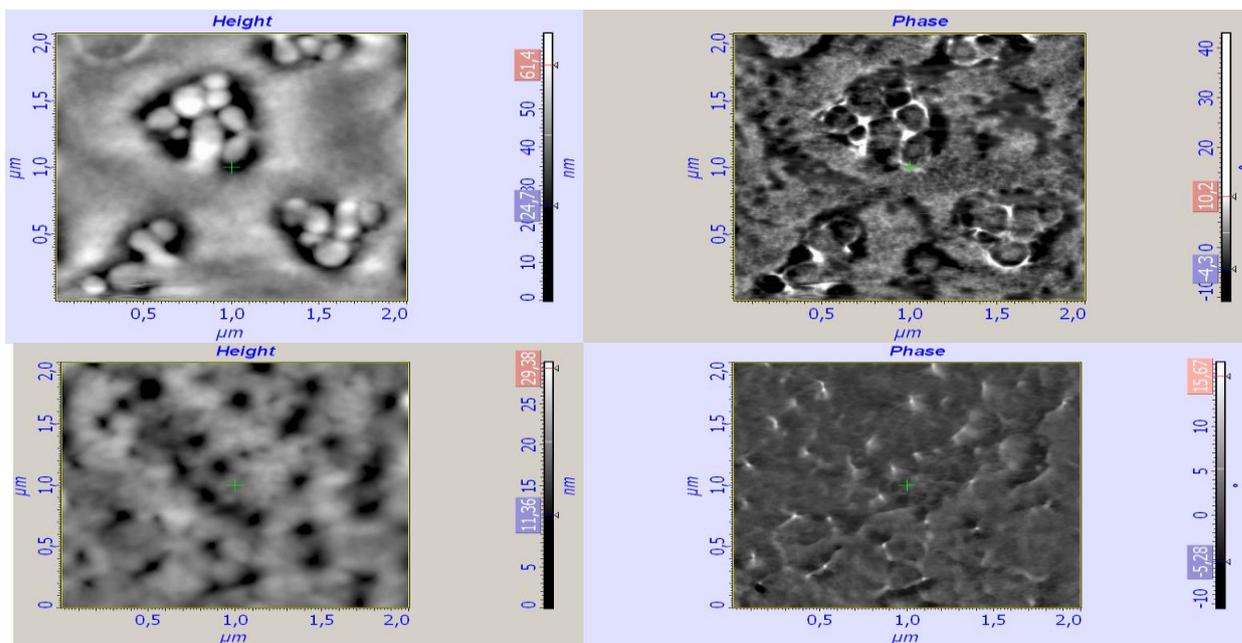
У людей пожилого возраста, страдающих ХСН II-III ФК, наблюдались следующие изменения. Число эритроцитов с эффектом «спущенного мяча» возрастало до  $5,6 \pm 0,2\%$  от общего числа сканированных эритроцитов, повышалась сладжированность –  $15,4 \pm 0,3\%$ , количество неправильных форм эритроцитов также возрастало –  $12,4 \pm 0,2\%$ , увеличивалось количество клеток-теней до  $5,3 \pm 0,1\%$  (для всех показателей  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами пожилого возраста, страдающими ХСН I ФК). При этом количество неправильных форм эритроцитов и степень сладжированности была достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у людей среднего возраста с ХСН II-III ФК. Изучение образцов крови, полученных от больных с ХСН IV ФК показало, что у людей среднего возраста, страдающих ХСН IV ФК, наблюдались следующие изменения. При оценке структурно-функциональной характеристики эритроцитов выявлены преимущественно дискоциты без выростов ( $35,4 \pm 1,2\%$ ), дискоциты с одним выростом ( $4,5 \pm 0,2\%$ ), реже, дискоциты с гребнем ( $6,2 \pm 0,3\%$ ), дискоциты с множественными выростами ( $20,5 \pm 1,6\%$ ) и отдельные эритроциты в виде тутовой ягоды ( $4,9 \pm 0,1\%$ ). Первые пять классов эритроцитов составляли 69%. Остальные 31% были в виде сфероцитов с гладкой поверхностью, сфероцитов с шипиками на поверхности, эритроцитов в виде «спущенного

мяча”. Они относятся к группе необратимо деформированных или предгемолитических. Размеры клеток в среднем были меньше, чем в других группах. При этом они составляли  $5,74 \pm 0,42 \text{ мкм}$ . По форме они были преимущественно в виде правильного овала. У эритроцитов с выростами на поверхности их величина составляла  $494,43 \pm 39,50 \text{ нм}$ , что было также меньше, чем в других группах. При этом следует отметить сладж-феномен, а также увеличение содержания клеток-теней.

У людей пожилого возраста, страдающих ХСН IV ФК, наблюдались следующие изменения. При оценке структурно-функциональной характеристики эритроцитов показано, что это преимущественно дискоциты без выростов ( $31,8 \pm 1,1\%$ ), дискоциты с одним выростом ( $4,3 \pm 0,3\%$ ), реже дискоциты с гребнем ( $6,5 \pm 0,3\%$ ), дискоциты с множественными выростами ( $19,6 \pm 0,9\%$ ) и отдельные эритроциты в виде тутовой ягоды ( $5,0 \pm 0,2\%$ ), которые чаще располагались фрагментарно.

Первые пять классов эритроцитов составляли 65% (для всех показателей  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами пожилого возраста, страдающими АГ и  $p > 0,05$  по сравнению с пациентами среднего возраста, страдающими АГ и ИБС). Остальные 35% были в виде сфероцитов с гладкой поверхностью, сфероцитов с шипиками на поверхности, эритроцитов в виде “спущенного мяча”. Они относятся к группе необратимо деформированных или предгемолитических. Размеры клеток в среднем были меньше, чем в других группах. При этом они составляли  $5,17 \pm 0,33 \text{ мкм}$ . По форме они были преимущественно в виде правильного овала. У эритроцитов с выростами на поверхности их величина составляла  $486,55 \pm 43,20 \text{ нм}$ , что было также меньше, чем в других группах. Возрастало содержание клеток-теней. При этом количество неправильных форм эритроцитов и степень сладжированности была достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у людей среднего возраста с ХСН IV ФК.

У больных ХСН I-IV ФК у эритроцитов возрастала склонность к стазу, СЛАДЖ-феномену и тромбозу по мере увеличения тяжести заболевания. Увеличивалось число цитоплазматических мостиков между клетками, а также нитей фибрина. Помимо этого, данные показатели нарушения кровообращения прогрессировали по мере увеличения возраста пациентов. По сравнению с практически здоровыми людьми и с ХСН I ФК у пациентов среднего возраста в группе людей пожилого возраста эритроциты часто приобретали форму вытянутого овала (рисунки 4).



А. Клетки практически здоровых людей пожилого возраста. Дискоциты в виде правильного овала с множественными выростами. Поры на поверхности эритроцитов четко контурированы. Б, В, Г. Клетки больных среднего возраста с хронической сердечной недостаточностью II(Б) и IV(В, Г) функционального класса. Изменение формы клеток, отростков, вогнутости (Б), начало гемолиза (В), сладж и начало тромбоза (Г), нарушение поверхности и изменением рельефа пор (В).

**Рисунок 4. Эритроциты крови человека. Атомносиловая сканирующая микроскопия. Трехмерная гистограмма.**

При изучении поверхности эритроцитов с помощью атомносиловой микроскопии было показано, что глубина впадины дискоцитов, подсчитанная с помощью изучения профиля клетки, в среднем составляла  $0,25 \pm 0,06 \mu\text{m}$  и  $0,42 \pm 0,06 \mu\text{m}$  ( $p < 0,05$ ). При изучении соотношения диаметра эритроцита к диаметру впадины данное значение находилось в пределах  $19,0 \pm 3,0$  и  $18,0 \pm 2,0$  единиц. Строение пор было изменено на мембранах эритроцитов в группах с пожилыми пациентами.

При изучении поверхности эритроцитов при ХСН I-IV ФК у больных было показано, что глубина впадины дискоцитов варьировала в достаточно больших пределах и не находилась в прямой зависимости от группы ( $0,32 \pm 0,21 \mu\text{m}$ ) ( $p < 0,05$ ), как и соотношения диаметра эритроцита к диаметру впадины. Строение пор было на мембранах эритроцитов было значительно изменено, особенно в группах с пожилыми пациентами.

Таким образом, при сканирующей микроскопии эритроцитов было установлено, что с нарастанием тяжести и выраженности хронической сердечной недостаточности происходило нарастание измененных форм эритроцитов.

При ХСН основными изменениями морфофункциональных свойств эритроцитов являлись следующие: увеличение количества неправильных форм эритроцитов от общего числа эритроцитов в кровеносном русле, количества эритроцитов с эффектом «спущенного мяча», количества клеточек-теней, количества эритроцитов, вовлеченных в процессы сладжирования.

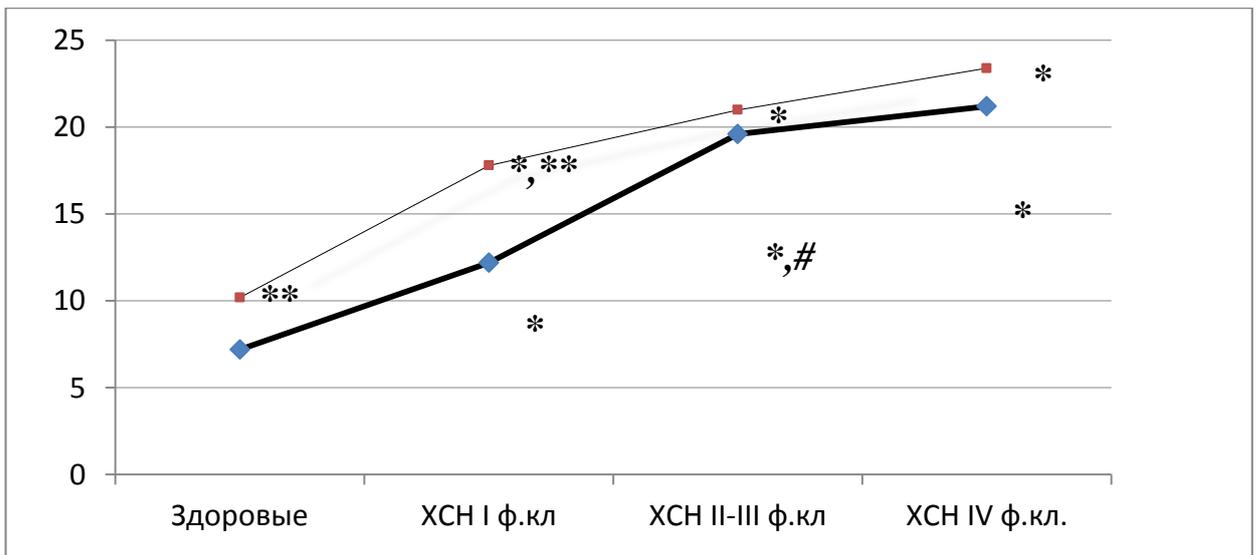
Причем пожилой возраст сам по себе являлся фактором, коррелирующим с достоверным увеличением количества измененных клеток и со степенью сладжированности эритроцитов, уменьшались размеры клеток и размеры выростов на клетках.

### **Сигнальные молекулы при старении сердечно-сосудистой системы**

Анализ данных о содержании TNF-а в сыворотке крови у пациентов в процессе старения позволил выявить следующее. В группе пациентов среднего возраста с совпадением биологического и паспортного возраста уровень TNF-а в сыворотке крови составил  $72,6 \pm 1,4$  pg/ml. Такие же значения были выявлены в группе пожилых пациентов, у которых не было зарегистрировано дисбаланса биологического и паспортного возраста –  $74,4 \pm 1,8$  pg/ml ( $p > 0,05$ ). Надо отметить, что достоверно не отличался уровень TNF-а в сыворотке крови пациентов среднего возраста, страдающих ССЗ в начальной стадии с отсутствием дисбаланса биологического и паспортного возраста, от здоровых людей –  $76,4 \pm 1,3$  pg/ml ( $p > 0,05$ ). А вот у пациентов пожилого возраста, страдающих начальными стадиями ССЗ, этот показатель был достоверно выше по сравнению со здоровыми людьми пожилого возраста и с больными с ССЗ в начальной стадии среднего возраста –  $124,6 \pm 3,1$  pg/ml ( $p < 0,05$ ), несмотря на то, что в этой подгруппе значимого дисбаланса биологического и паспортного возраста не наблюдалось.

Достоверно от показателей у здоровых людей отличался уровень TNF-а у пациентов среднего и пожилого возрастов, страдающих УВЗ в тяжелых стадиях –  $98,6 \pm 1,7$  pg/ml ( $p < 0,05$ ) и  $128,4 \pm 2,9$  pg/ml ( $p < 0,05$ ) соответственно, и это было сопряжено с достоверным дисбалансом биологического и паспортного возраста. Причем, степень повышения показателя у пожилых людей была достоверно выше, чем у более молодых ( $p < 0,05$ ). У людей среднего возраста при увеличении тяжести ССЗ не происходило дальнейшего нарастания TNF-а –  $100,6 \pm 2,8$  pg/ml ( $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми и  $p > 0,05$  по сравнению с пациентами, страдающими предыдущими классами КВЗ). Такая же закономерность прослеживалась и у пожилых пациентов с крайне тяжелыми ССЗ, однако у них уровень TNF-а был достоверно выше ( $p > 0,05$ ), чем у таких же пациентов среднего возраста, и составил  $131,4 \pm 4,2$  pg/ml ( $p < 0,05$ ) у пожилых пациентов, также это было сопряжено с достоверным дисбалансом в биологическом и паспортном возрасте. В итоге при ССЗ наблюдался высокий уровень цитокинемии по показателю TNF-а как у людей среднего, так и пожилого возраста, а нарастание цитокинемии более выражено в пожилом возрасте в среднем в 1,5 раза.

Анализ данных о содержании ET в сыворотке крови пациентов пожилого и среднего возрастов показал следующее: в группе людей среднего возраста с отсутствием дисбаланса биологического и паспортного возраста уровень ET в сыворотке крови составил  $7,4 \pm 0,3$  pg/ml, а вот у здоровых пожилых пациентов даже без дисбаланса биологического и паспортного возраста этот уровень был достоверно выше и составил  $10,8 \pm 0,5$  pg/ml ( $p < 0,05$ ) (рисунок 5).



верхняя линия – содержание молекулы в сыворотке крови у людей пожилого возраста

нижняя линия – содержание молекулы в сыворотке у людей среднего возраста

\* $p < 0,05$  по сравнению со людьми с соответствием БВ и ХВ, \*\* $p < 0,05$  между пациентами различного возраста, # $p < 0,05$  по сравнению с предыдущей степенью тяжести ССЗ

**Рисунок 5. Сравнительная характеристика содержания эндотелина в сыворотке крови у пациентов с дисбалансом биологического и хронологического возраста (pg/ml).**

У пациентов среднего возраста, страдающих ССЗ в начальных стадиях и не имеющих дисбаланс биологического и паспортного возраста, уровень ЕТ в сыворотке крови достоверно повышался по сравнению со здоровыми людьми –  $13,2 \pm 0,9$  pg/ml ( $p < 0,05$ ) и далее с нарастанием тяжести КВЗ также прогрессивно увеличивался: при тяжелых классах ССЗ –  $19,8 \pm 2,2$  pg/ml, ( $p < 0,05$ ), а вот при нарастании ССЗ до крайне тяжелых стадий дальнейшего увеличения этого показателя не наблюдалось –  $21,1 \pm 0,9$  pg/ml ( $p < 0,05$ ). У пациентов пожилого возраста, страдающих ССЗ в начальных стадиях, уровень ЕТ в сыворотке крови достоверно повышался по сравнению со здоровыми людьми –  $17,6 \pm 2,4$  pg/ml ( $p < 0,05$ ), с нарастанием тяжести КВЗ не наблюдалось достоверного увеличения данного показателя –  $20,4 \pm 0,6$  pg/ml ( $p > 0,05$ ), однако при самых тяжелых классах ССЗ уровень ЕТ в сыворотке крови достоверно повышался по сравнению со здоровыми людьми до  $22,1 \pm 2,0$  pg/ml ( $p < 0,05$ ). При этом если у пожилых пациентов с начальными стадиями ССЗ и отсутствием дисбаланса биологического и паспортного возраста уровень ЕТ был достоверно выше, чем в среднем возрасте ( $p < 0,05$ ), то при тяжелых классах ССЗ уровни ЕТ были одинаково высокими и не отличались между собой ( $p > 0,05$ ), при этом у этих пациентов наблюдался достоверный дисбаланс биологического и паспортного возраста.

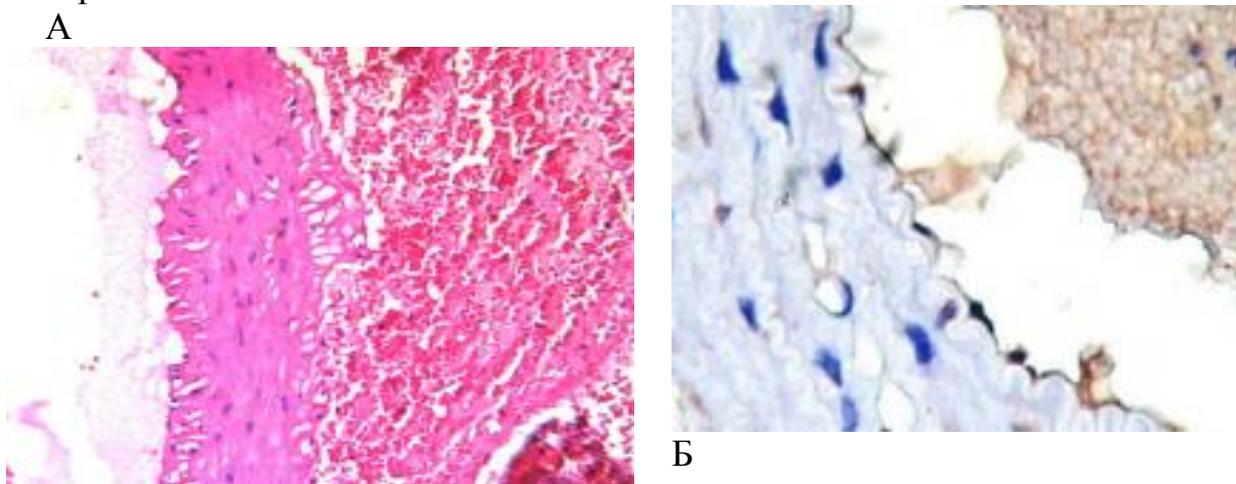
Аналогичные закономерности были выявлены и в отношении натрийуретических пептидов, которые достоверно задействованы в процессах старения и усугублении соматической патологии, причем степень напряженности нейроиммуноэндокринного статуса по этим показателям достоверно выше в пожилом возрасте. Например, уровень натрийуретического пептида N-pro-ANF в сыворотке крови при дисбалансе

биологического и паспортного возраста достоверно выше, чем при отсутствии такового дисбаланса ( $483,2 \pm 8,2$  pmol/l и  $426,6 \pm 4,6$  pmol/l,  $p < 0,05$ ).

### **Клинико-морфологические корреляции при старении**

**Клинико-морфологические корреляции при старении сосудов.** При изучении участков аорты, взятых при секционном исследовании у пациентов без сердечно-сосудистой патологии и патологии крови, погибших от внешних факторов (травмы и пр.), мы не выявили сколько-либо существенных патологических процессов.

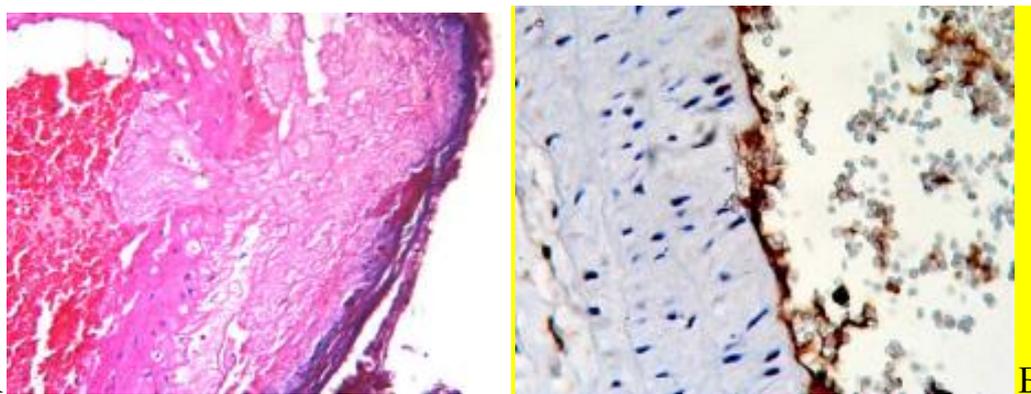
На рисунке 6 слева (А) представлен участок сосуда у пациента Н. 65 лет, на котором при окраске гематоксилином-эозином можно увидеть интактность этого участка к каким-либо значимым патологическим процессам. На рисунке 6 справа (Б) представлен тот же участок. При иммуногистохимическом исследовании можно определить слабую экспрессию NO-синтазы.



А. Интактный участок аорты. Окраска гематоксилином-эозином. х 400. Б. Интактный участок аорты. Слабая экспрессия NO-синтазы.

**Рисунок 6. Иммуногистохимический метод. х 400.**

На рисунке 7 слева (А) представлен участок сосуда с атероматозными изменениями пациента Г. 69 лет, который страдал хронической сердечной недостаточностью на фоне АГ и ИБС в виде стенокардии. При проведении иммуногистохимического исследования участков аорты, полученных от пациентов с хронической сердечной недостаточностью, мы обнаруживали повышенную экспрессию NO-синтазы по сравнению с участками аорты, взятыми при патанатомическом исследовании у пациентов без сердечно-сосудистой патологии (рисунок 7, Б).



(А). Участок сосуда с атероматозными изменениями. (Б) Выраженная экспрессия NO-синтазы. Иммуногистохимический метод. x 400

**Рисунок 7. Участок сосуда с атероматозными изменениями. Окраска гематоксилином-эозином. x 400**

Мы изучили корреляции между уровнями TNF- $\alpha$ , ET-1 в сыворотке крови, степенью изменений эритроцитов, толщиной КИМ сонных артерий при прижизненном исследовании с посмертным исследованием экспрессии NO-синтазы в сосудах у пациентов с ХСН (таблица 4).

Таблица 4

Корреляции между содержанием основных сигнальных молекул в сыворотке крови, ТКИМ сонных артерий при прижизненном исследовании с посмертным исследованием экспрессии NO-синтазы в сосудах у пациентов с ХСН

Возрастные группы	Сигнальные молекулы			
	TNF-a	ET-1	ТКИМ	Изменения эритроцитов
Средний возраст	- (p=0,1187)	+ (p=0,0311)	+ (p=0,0289)	+(p=0,0251)
Пожилой возраст	- (p=0,0705)	+ (p=0,0299)	+ (p=0,0116)*	+(p=0,0301)

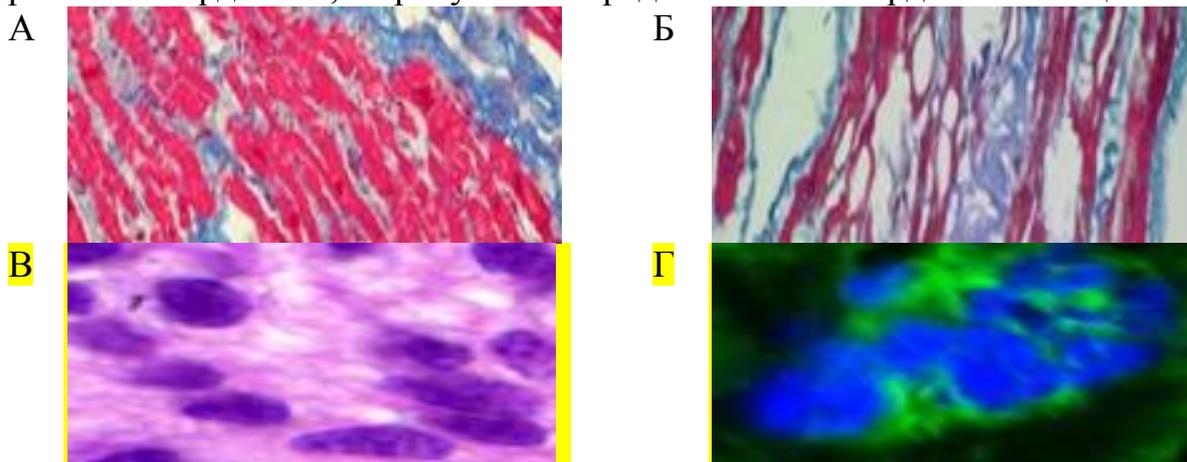
Примечание: «+»-достоверная корреляция, «-»-отсутствие достоверной корреляции, \* -  $p < 0,05$  между возрастными группами

Нами было показано, что корреляция между уровнем TNF- $\alpha$  и экспрессией NO-синтазы у пациентов среднего возраста составила 0,1187, у пациентов пожилого возраста – 0,0705, что свидетельствовало об отсутствии достоверной корреляции. В то же время корреляция между уровнем ET-1 и экспрессией NO-синтазы у пациентов среднего возраста составила 0,0311, у пациентов пожилого возраста – 0,0299, что свидетельствовало о достоверной корреляции. Корреляция между толщиной комплекса интим-медиа и экспрессией NO-синтазы у пациентов среднего возраста составила 0,0289, у пациентов пожилого возраста – 0,0116, что также свидетельствовало о достоверной корреляции, к тому же, корреляция у пациентов среднего возраста была достоверно выше, чем у пациентов пожилого возраста ( $p < 0,05$ ). Корреляция между изменениями эритроцитов и экспрессией NO-синтазы у пациентов среднего возраста составила 0,0251, у пациентов пожилого возраста – 0,0301, что также свидетельствовало о достоверной корреляции.

### ***Клинико-морфологические корреляции при старении миокарда***

Кроме сосудов в качестве объекта морфологического изучения старения сосудов мы взяли также миокард. При изучении участков аорты, взятых при секционном исследовании у пациентов без сердечно-сосудистой патологии и патологии крови, погибших от внешних факторов (травмы и пр.), мы не выявили сколько-либо существенных патологических процессов.

На рисунке 8А представлен участок миокарда у пациента А. 63 лет, на котором при окраске гематоксилином-эозином можно увидеть интактность этого участка к каким-либо значимым патологическим процессам. На рисунке 16Б представлен миокард пациентки Б. 60 лет, страдавшей хронической сердечной недостаточностью как формой ишемической болезни сердца. Наблюдается дистрофия и базофилия миокардиальных волокон. При исследовании миокарда у пациентов с ХСН при большем увеличении мы наблюдали измененные ядра миокардиоцитов. На рисунке 8В представлены ядра миокардиоцитов у пациента Х. 62 лет, умершего от хронической сердечной недостаточности. При иммуногистохимическом исследовании миокарда, полученных при патанатомическом исследовании от таких больных, мы наблюдали выраженную экспрессию проапоптозного маркера p53 в миокарде. Так, на рисунке 8Г представлен миокард той же пациентки.



**Рисунок 8. А. Интактный участок миокарда.** Окраска гематоксилином-эозином. х 200. Б. Миокард при ХСН. Дистрофия и базофилия миокардиальных волокон. Окраска гематоксилином-эозином. х200. В. Ядра миокардиоцитов при артериальной гипертензии. Окраска гематоксилином-эозином. х600. Г. Выраженная экспрессия проапоптозного маркера p53 в миокарде при артериальной гипертензии. Иммуноферментный метод. х 600.

Мы изучили корреляции между уровнями TNF- $\alpha$ , ET-1 в сыворотке крови, степенью изменений эритроцитов, толщиной комплекса интим-медиа сонных артерий при прижизненном исследовании с посмертным исследованием экспрессии проапоптозного фактора p53 в миокарде у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Нами было показано, что корреляция между уровнем TNF- $\alpha$  и экспрессией проапоптозного фактора p53 в миокарде у пациентов среднего возраста составил 0,1002, у пациентов пожилого возраста – 0,0907, что свидетельствовало об отсутствии достоверной корреляции. В то же время корреляция между уровнем ET-1 и экспрессией проапоптозного фактора p53 в миокарде у пациентов среднего

возраста составил 0,0404, у пациентов пожилого возраста – 0,0387, что свидетельствовало о достоверной корреляции (таблица 5).

Таблица 5

Корреляции между уровнями TNF- $\alpha$ , ET-1 в сыворотке крови, степенью изменений эритроцитов, ТКИМ сонных артерий при прижизненном исследовании с посмертным исследованием экспрессии проапоптозного фактора p53 в миокарде у пациентов с ХСН

Возрастные группы	Сигнальные молекулы			
	TNF-a	ET-1	ТКИМ	Изменения эритроцитов
Средний возраст	- (p=0,1002)	+ (p=0,0404)	- (p=0,0624)	+(p=0,0312)
Пожилой возраст	- (p=0,0907)	+ (p=0,0387)	- (p=0,0712)	+(p=0,0182)*

*Примечание: «+»-достоверная корреляция, «-»-отсутствие достоверной корреляции, \* -p<0,05 между возрастными*

Корреляция между толщиной комплекса интим-медиа и экспрессией проапоптозного фактора p53 в миокарде у пациентов среднего возраста составила 0,0624, у пациентов пожилого возраста – 0,0712, что свидетельствовало об отсутствии достоверной корреляции. Корреляция между изменениями эритроцитов и экспрессией проапоптозного фактора p53 в миокарде у пациентов среднего возраста составила 0,0312, у пациентов пожилого возраста – 0,0182, что также свидетельствовало о достоверной корреляции. К тому же, корреляция у пациентов среднего возраста была достоверно выше, чем у пациентов пожилого возраста (p<0,05).

В ходе изучения клинико-морфологических корреляций при старении ССС нами было установлено, что динамика и степень прижизненных изменений сосудистой стенки, выявленные при эхоскопии, коррелировали со степенью изменений иммуногистохимических показателей, выявленных при аутопсии. Были получены достоверные корреляции между уровнем ET-1, толщиной комплекса интим-медиа, изменениями эритроцитов и экспрессией NO-синтазы у пациентов среднего и пожилого возрастов. К тому же, корреляция по толщине комплекса интим-медиа у пациентов среднего возраста была достоверно выше, чем у пациентов пожилого возраста. Также достоверная корреляция была получена между уровнем ET-1, изменениями эритроцитов и экспрессией проапоптозного фактора p53 в миокарде у пациентов среднего и пожилого возрастов. Корреляция по изменениям эритроцитов у пациентов среднего возраста была достоверно выше, чем у пациентов пожилого возраста.

#### ***Оценка качества жизни, связанного со здоровьем, как самостоятельного интегрального медико-социального объекта-мишени***

При сравнительном возрастном анализе КЖ пациентов, страдающих ХСН I ФК, установлено, что в пожилом возрасте отмечено снижение показателей по шкале GH (общего здоровья) до 39,4 $\pm$ 2,3 баллов, а у пациентов среднего возраста ограничение КЖ по этой шкале было менее выражено и составило 52,7 $\pm$ 2,8 баллов (таблица 6).

Таблица 6

## Сравнительный возрастной анализ качества жизни больных пожилого и среднего возраста при хронической сердечной недостаточности

Критерии	ХСН I ФК		ХСН II-III ФК		ХСН IV ФК	
	Пожилой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст	Средний возраст
Общее состояние здоровья	39,4±2,3	52,7±2,8	38,8±2,5	50,7±3,2	34,2±2,7	37,5±2,8*,**
РФ, обусловленное физическим состоянием	38,5±1,1	57,4±3,2	29,7±1,8	38,4±1,9*	18,7±2,4*,**	22,7±2,5*,**
Интенсивность боли	50,2±2,65	64,5±1,6	45,6±2,4	57,7±2,6*	36,1±2,2*,**	36,6±1,8*,**
ФФ	43,6±2,1	61,5±2,1	28,2±2,1	37,4±1,7*	21,6±1,9*,**	23,5±2,3*,**
Жизненная активность	48,3±2,7	62,3±1,8	40,2±1,6	49,5±2,6*	33,2±3,1*,**	35,4±2,8*,**
Психическое здоровье	48,3±2,6	61,2±2,1	43,1±0,7	52,7±1,5*	43,7±1,1*	42,6±1,6*,**
РФ, обусловленное эмоциональным состоянием	48,4±1,9	65,5±2,4	41,3±1,7	49,7±1,7*	40,8±1,8*	42,7±1,9*,**
СФ	53,7±1,9	64,7±2,8	39,3±3,1	49,7±2,2*	35,4±2,7	36,7±2,4*,**

Примечание: РФ – ролевое функционирование; СФ – социальное функционирование; ФФ – физическое функционирование

\* $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН I ФК, \*\*  $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН II-III ФК

По шкале РФ (RP) отмечено более значительное снижение показателей у пациентов пожилого возраста до 38,5±1,1 баллов в сравнении с пациентами средних лет – 57,4±3,2 баллов; показатели боли в пожилом возрасте составили 50,2±2,6 балла, а в среднем возрасте боль ограничивала КЖ в меньшей степени до – 64,5±1,6 баллов; по шкале ФФ (PF) у пожилых лиц показатели были снижены до 43,6±2,1 баллов, а у лиц среднего возраста ограничение КЖ по этой шкале было менее выражено и составило 61,5±2,1 баллов; по шкале жизнеспособности (VT) в пожилом возрасте отмечено более выраженное снижение показателей КЖ – до 48,3±2,7 баллов, чем у пациентов средних лет – 62,3±1,8 балла; показатели психологического здоровья (MH) у пожилых пациентов снижены до 48,3±2,6 баллов, и в большей степени ограничивали их КЖ в сравнении с пациентами среднего возраста до 61,2±2,1 баллов; также в большей степени в пожилом возрасте снижены показатели шкалы РФ эмоционального (RE) до 48,4±1,9 баллов в сравнении с пациентами средних лет – 65,5±2,4 балла; по шкале СФ (SF) у пожилых пациентов отмечено снижение показателей до 53,7±1,9 балла, а у пациентов среднего возраста ограничение КЖ по этой шкале было менее выражено и составило 64,7±2,8 балла.

При сравнительном возрастном анализе КЖ пациентов, страдающих ХСН II-III ФК, в пожилом возрасте отмечено ещё более выраженное снижение показателей по шкале GH (общего здоровья) – до  $38,8 \pm 2,5$  баллов, а у пациентов среднего возраста ограничение КЖ по этой шкале было менее выражено и составило  $50,7 \pm 3,2$  баллов. По шкале РФ (RP) у пациентов пожилого возраста отмечено более значительное снижение показателей КЖ, до  $-29,7 \pm 1,8$  баллов ( $p < 0,05$  по сравнению с больными пожилого возраста с ХСН I ФК) в сравнении с пациентами средних лет –  $38,4 \pm 1,9$  баллов ( $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН I ФК); показатели боли (P) в пожилом возрасте составили  $45,6 \pm 2,4$  баллов, а в среднем возрасте боль ограничивала КЖ в меньшей степени, до  $57,7 \pm 2,6$  баллов; по шкале ФФ (PF) у пожилых лиц показатели были снижены до  $28,2 \pm 2,1$  ( $p < 0,05$  по сравнению с больными пожилого возраста с ХСН I ФК) баллов, а у лиц среднего возраста ограничение КЖ по этой шкале было менее выражено и составило  $37,4 \pm 1,7$  ( $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН I ФК) баллов; по шкале жизнеспособности (VT) в пожилом возрасте отмечается более выраженное снижение показателей КЖ – до  $40,2 \pm 1,6$  баллов ( $p < 0,05$  по сравнению с больными пожилого возраста с ХСН I ФК), чем у пациентов средних лет –  $49,5 \pm 2,6$  баллов ( $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН I ФК); показатели психологического здоровья (MH) у пожилых пациентов снижены до  $43,1 \pm 0,7$  баллов ( $p < 0,05$  по сравнению с больными пожилого возраста с ХСН I ФК) и в большей степени ограничивали их КЖ в сравнении с пациентами среднего возраста –  $52,7 \pm 1,5$  балла ( $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН I ФК); также в большей степени в пожилом возрасте отмечено снижение показателей шкалы ролевого эмоционального функционирования (RE) – до  $41,3 \pm 1,7$  баллов ( $p < 0,05$  по сравнению с больными пожилого возраста с ХСН I ФК) в сравнении с пациентами средних лет –  $49,7 \pm 1,7$  балла ( $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН I ФК); по шкале СФ (SF) у пожилых пациентов отмечено снижение показателей до  $39,3 \pm 3,1$  баллов ( $p < 0,05$  по сравнению с больными пожилого возраста с ХСН I ФК), а у пациентов среднего возраста ограничение КЖ по этой шкале было менее выражено и составило  $49,7 \pm 2,2$  баллов ( $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН I ФК).

При сравнительном возрастном анализе КЖ пациентов, страдающих ХСН IV ФК, отмечено наибольшее снижение показателей у пациентов пожилого возраста в сравнении с пациентами средних лет по всем шкалам опросника SF-36. Так, значения по шкале GH в пожилом возрасте были снижены до  $34,2 \pm 2,7$  баллов ( $p < 0,05$  по сравнению с больными пожилого возраста с ХСН I ФК), а у пациентов среднего возраста ограничение КЖ по этой шкале было менее выражено и составило  $37,5 \pm 2,8$  ( $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН I ФК и  $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН II-III ФК) балла. По шкале РФ (RP) у пациентов пожилого возраста отмечено более значительное снижение показателей КЖ – до  $18,7 \pm 2,4$  баллов ( $p < 0,05$  по сравнению с больными

пожилого возраста с ХСН I ФК и  $p < 0,05$  по сравнению с больными пожилого возраста с ХСН II-III ФК) в сравнении с пациентами средних лет – до  $22,7 \pm 2,5$  ( $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН I ФК и  $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН II-III ФК) баллов; показатели боли в пожилом возрасте составили  $36,1 \pm 2,2$  баллов ( $p < 0,05$  по сравнению с больными пожилого возраста с ХСН I ФК и  $p < 0,05$  по сравнению с больными пожилого возраста с ХСН II-III ФК), а в среднем возрасте боль ограничивала КЖ в меньшей степени – до  $36,6 \pm 1,8$  ( $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН I ФК и  $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН II-III ФК) баллов; по шкале ФФ (PF) у пожилых лиц показатели были снижены до  $21,6 \pm 1,9$  баллов ( $p < 0,05$  по сравнению с больными пожилого возраста с ХСН I ФК и  $p < 0,05$  по сравнению с больными пожилого возраста с ХСН II-III ФК), а у лиц среднего возраста ограничение КЖ по этой шкале было менее выражено и составило  $23,5 \pm 2,3$  ( $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН I ФК и  $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН II-III ФК) баллов; по шкале VT в пожилом возрасте отмечается более выраженное снижение показателей КЖ – до  $33,2 \pm 3,1$  баллов ( $p < 0,05$  по сравнению с больными пожилого возраста с ХСН I ФК и  $p < 0,05$  по сравнению с больными пожилого возраста с ХСН II-III ФК), чем у пациентов средних лет –  $35,4 \pm 2,8$  ( $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН I ФК и  $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН II-III ФК) баллов; показатели МН у пожилых пациентов снижены до  $43,7 \pm 1,1$  баллов ( $p < 0,05$  по сравнению с больными пожилого возраста с ХСН I ФК) и в большей степени ограничивали их КЖ в сравнении с пациентами среднего возраста –  $42,6 \pm 1,6$  ( $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН I ФК и  $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН II-III ФК) балла.

Таблица 7

Корреляции между КЖ и степенью выраженности патологических процессов у пациентов разных возрастов с ХСН

Возрастные группы	Сигнальные молекулы			
	ТКИМ	Изменения эритроцитов	Изменения в миокарде	Нейроэндокринный дисбаланс
Средний	+ ( $p=0,0036$ )	+ ( $p=0,0316$ )	+ ( $p=0,0224$ )	+ ( $p=0,0187$ )
Пожилый	+ ( $p=0,0004$ )*	+ ( $p=0,0111$ )*	+ ( $p=0,0282$ )	+ ( $p=0,0056$ )*

Примечание: «+»-достоверная корреляция, «-»-отсутствие достоверной корреляции, \* -  $p < 0,05$  между возрастными

Так же в большей степени в пожилом возрасте отмечено снижение показателей шкалы РФ эмоционального (RE) – до  $40,8 \pm 1,8$  ( $p < 0,05$  по сравнению с больными пожилого возраста с ХСН I ФК) баллов в сравнении с пациентами средних лет –  $42,7 \pm 1,9$  ( $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН I ФК и  $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН II-III ФК) балла; по шкале СФ (SF) у пожилых пациентов отмечено снижение показателей до  $35,4 \pm 2,7$  баллов ( $p < 0,05$  по сравнению с больными пожилого возраста с ХСН I ФК), а у пациентов среднего возраста ограничение КЖ по этой шкале было менее выражено и составило  $36,7 \pm 2,4$

баллов ( $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН I ФК и  $p < 0,05$  по сравнению с больными среднего возраста с ХСН II-III ФК).

Анализ данных, полученных в результате исследования КЖ пациентов, страдающих ХСН, в процессе старения, позволил прийти к заключению о том, что КЖ является самостоятельным медико-социальным объектом-мишенью при старении ССС и системы крови (таблица 7).

\*\*\*

*Таким образом, старение и преждевременное старение крови и системы кровообращения являются взаимосвязанными процессами, при этом возраст-ассоциированные изменения сосудистой стенки, миокарда, эритроцитов и плазмы крови носят не нозоспецифический, а общепатологический характер. Комплекс интим-медиа артерий, миокард, форменные элементы крови можно рассматривать как геротропные органы, а таргетность воздействия реализуется через нарастание нейроиммуноэндокринной напряженности в виде цитокинового, эндотелиального дисбаланса и дисбаланса в обмене натрийуретических пептидов.*

### **ВЫВОДЫ**

1. Старение сердечно-сосудистой системы и системы крови являются взаимосвязанными взаимовлияющими процессами, при этом хроническая сердечная недостаточность в пожилом возрасте формируется не только вследствие кардиологических заболеваний, но и вследствие возрастной инволюции. При этом геротропными компонентами являются комплекс интим-медиа артерий, миокард, форменные элементы крови, а таргетность воздействия реализуется через нарастание нейроиммуноэндокринной напряженности.

2. Наличие изолированной гиперхолестеринемии в любом возрасте ускоряет темпы старения в 1,3 раза, при присоединении соматической патологии темпы старения увеличиваются еще в 1,5 и более раз. При этом таргетным геротропным органом является сосудистая стенка, а ее старение характеризуется двумя вариантами изменения комплекса интим-медиа: повышение эхогенности в сочетании с частичной или полной утратой дифференцировки на слои в 68,2% случаев и повышение эхогенности с появлением в структуре комплекса интим-медиа дополнительных слоев повышенной и пониженной эхогенности («слоистости») в 31,8% случаев. При этом тяжесть процесса коррелирует с усилением экспрессии NO-синтазы в сосудах, а пожилой возраст является самостоятельным фактором усугубления морфофункциональных свойств эритроцитов.

3. При отсутствии соматической патологии миокард остается интактным к процессам старения как в среднем, так и в пожилом возрасте. Однако в случае развития соматической патологии патологические процессы в миокарде характеризуются нарастающей дистрофией и базофилией миокардиальных волокон, изменением ядер миокардиоцитов, выраженной экспрессией проапоптозного маркера p53 в миокарде. При этом тяжесть изменений в миокарде коррелирует с уровнем эндотелиальной дисфункции,

степень поражения комплекса интим-медиа сосудов и морфофункциональных свойств эритроцитов, а суммарное поражение в паре целевых органов «миокард – сосудистая стенка» является в пожилом возрасте достоверно более выраженным, чем в среднем возрасте.

4. Старение сердечно-сосудистой системы ассоциировано со старением системы крови в виде возраст-ассоциированных морфофункциональных свойств эритроцитов: увеличивается количество измененных клеток с 2,1% до 21,3%, в т.ч. количество эритроцитов с эффектом «спущенного мяча» с 0,9% до 7,0%; уменьшаются размеры клеток с  $7,01 \pm 0,11 \mu\text{m}$  до  $5,66 \pm 0,11 \mu\text{m}$ , выростов на поверхности эритроцитов, с помощью которых они контактируют с другими клетками, с  $672,45 \pm 20,30 \text{ nm}$  до  $356,12 \pm 18,74 \text{ nm}$ .

5. Пожилой возраст не является первичным фактором, вызывающим цитокиновый дисбаланс и определяющим роль цитокинового дисбаланса в возникновении и усугублении процессов старения. Вместе с тем, цитокиновый дисбаланс способствует поддержанию имеющейся возраст-ассоциированной патологии: при кардиоваскулярных заболеваниях, ассоциированных с дисбалансом биологического и паспортного возраста, нарастание цитокинемии происходит интенсивнее, что выражается в более выраженном приросте содержания сигнальных молекул в сыворотке крови в среднем 1,5 раза.

6. Натрийуретические пептиды задействованы в процессах старения и усугублении возраст-ассоциированной патологии, причем степень напряженности нейроиммуноэндокринного статуса по этим показателям достоверно выше в пожилом возрасте. Например, уровень натрийуретического пептида N-pro-ANF в сыворотке крови при хронической сердечной недостаточности четвертого функционального класса в пожилом возрасте достоверно выше, чем у аналогичных пациентов среднего возраста ( $483,2 \pm 8,2 \text{ pmol/l}$  и  $426,6 \pm 4,6 \text{ pmol/l}$ ) соответственно, что коррелирует с достоверным дисбалансом биологического и хронологического возраста.

7. У людей пожилого возраста имеется изначальная скомпрометированность эндотелиальной функции. Так, при уровне эндотелина у людей среднего возраста без соматической патологии в пределах  $7,4 \text{ pg/ml}$  его уровень у практически здоровых пожилых людей достоверно выше и составляет  $10,8 \text{ pg/ml}$ . Как у людей среднего, так и пожилого возраста эндотелиальная дисфункция задействована в формировании, закреплении и усугублении соматической патологии. Однако ее взаимоотношения с развитием хронической сердечной недостаточности имеют возрастные отличия. Если в среднем возрасте процессы начала хронической сердечной недостаточности и эндотелиальная дисфункция практически совпадают по времени и взаимоотношают друг друга в равной степени, то у пожилых людей имеются изначальные проблемы с состоянием эндотелиальной дисфункции. Однако, в итоге, при тяжелых степенях хронической сердечной недостаточности эндотелиальная функция оказывается нарушенной в равной степени у больных всех возрастов.

8. Степень снижения качества жизни, связанного со здоровьем, достоверно коррелируется со степенью патологических нарушений в сосудистой стенке, миокарде, клетках крови и сигнальном молекулярном взаимодействии и в связи с этим может рассматриваться как самостоятельным интегральным медико-социальным объектом-мишенью при старении сердечно-сосудистой системы и системы крови.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Целесообразно анализировать биологический возраст у людей при проведении массовых профилактических осмотров и реализации программ диспансеризации с целью выявления группы пациентов с признаками преждевременного старения с помощью применения модифицированной шкалы SCORE.

2. Целесообразно проведение ультразвукового исследования сонных артерий пациентам с признаками преждевременного старения и пациентам терапевтического профиля с наличием полиморбидности в связи с высокой прогностической значимостью увеличения толщины интима-медиа.

3. В программу диспансерного наблюдения пациентов с возраст-ассоциированной патологией следует включать оценку качества жизни, связанного со здоровьем. При этом отрицательная динамика качества жизни должна служить основанием для углубленного обследования пациентов вне зависимости от их клинического статуса.

### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**

#### *Статьи в журналах из перечня ВАК Минобрнауки РФ, Web of Science*

1. Современные взгляды на возможности оценки биологического возраста в клинической практике / Н.М. Позднякова, К.И. Прощаев, **В.В. Башук** [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 2. – С. 17-22.

2. К вопросу о медико-социальных аспектах геронтологической помощи при социально значимой патологии пожилого возраста / **В.В. Башук**, А.Н. Ильницкий, Г.Н. Совенко [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 3. – С. 43-48.

3. Морфологические, патофизиологические и биохимические аспекты теплового шока / В.А. Марковская, Т.В. Павлова, **В.В. Башук** [и др.] // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация*. – 2011. – № 4 (99), вып. 13/1. – С. 176-180.

4. Анализ соматических изменений при возрастном гипогонадизме / А.Н. Ильницкий, **В.В. Башук**, К.И. Прощаев [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 5. – С. 68-72.

5. Локальные и системные нейроиммуноэндокринные сдвиги под влиянием поллютантов в контексте преждевременного старения: анализ состояния проблемы / К.И. Прощаев, А.Н. Ильницкий, **В.В. Башук** [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 6. – С. 150-153.

6. Возрастные аспекты регенерации костной ткани / А.В. Нестеров, Т.В. Павлова, **В.В. Башук** [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 7. – С. 120-123.

7. Физиологическое и преждевременное старение человека и человечества в контексте обеспечения безопасности жизнедеятельности / К.И. Прощаев, Н.М. Позднякова, **В.В. Башук** [и др.] // *Безопасность жизнедеятельности*. – 2011. – № 12. – С. 45-51.

8. Инновационные методы исследования возрастной патологии / **В.В. Башук**, Т.В. Павлова, Д.В. Бессмертный [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 1. – С. 14-17.

9. Исследование крови с помощью наноструктурных морфологических методов / Т.В. Павлова, К.И. Прощаев, **В.В. Башук** [и др.] // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация*. – 2012. – № 22 (141), вып. 20/2. – С. 19-22.

10. Морфофункциональные характеристики эритроцитов как клеточных мишеней при процессах преждевременного старения / Т.В. Павлова, К.И. Прощаев, **В.В. Башук** [и др.] // *Успехи геронтологии*. – 2013. – Т. 26, № 2. – С. 331-335.

11. Комплекс интима-медиа как новый морфофункциональный объект оценки тяжести полиморбидности / **В.В. Башук**, Е.В. Аносова, К.И. Прощаев [и др.] // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация*. – 2013. – № 4 (147), вып. 21/1. – С. 22-27.

12. Инновационные технологии в оценке морфологических свойств клеток-мишеней преждевременного старения (на примере эритроцитов) / Т.В. Павлова, К.И. Прощаев, **В.В. Башук** [и др.] // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация*. – 2013. – № 4 (147), вып. 21/1. – С. 55-61.

13. Морфологические и морфофункциональные свойства эритроцитов в группе практически здоровых людей / **В.В. Башук**, Т.В. Павлова, К.И. Прощаев [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 4, ч. 2. – С. 242-245.

14. **Башук, В.В.** Новое в изучении процессов преждевременного старения сердечно-сосудистой системы / В.В. Башук // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 7, ч. 5. – С. 903-906.

15. **Башук, В.В.** Изменение интерлейкинового статуса как фактора старения организма / В.В. Башук // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 7, ч. 5. – С. 907-910.

16. Кровь как таргетная система процессов старения / Т.В. Павлова, **В.В. Башук**, К.И. Прощаев [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 7, ч. 5. – С. 1010-1015.

17. Innovative methods of studying blood with atomic force microscopy in geriatrics / T.V. Pavlova, **V.V. Bashuk**, N.B. Pilkevich [et al.] // *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2018. – Vol. 5, № 7. – P. 7006-7013.

18. Старение сосудов: клинико-морфологические параллели / **В.В. Башук**, Т.В. Павлова, В.А. Марковская [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 2 (170). – С. 153-156.

19. **Башук, В.В.** Элементный состав эритроцитов у пациентов с возраст-ассоциированной патологией / В.В. Башук // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 3 (171). – С. 127-131.

20. **Башук, В.В.** Гериатрические аспекты в изучении эритроцитов / В.В. Башук, Т.В. Павлова, В.А. Марковская // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 4 (172). – С. 103-106.

#### *Монографии и главы в монографиях*

21. Артериальная гипертензия и оксидативный стресс в пожилом возрасте : учеб. пособие для врачей, клинических интернов, клинических ординаторов и аспирантов / А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, **В.В. Башук** [и др.] ; под ред. А.Н. Ильницкого, К.И. Прощаева. – Белгород : [б.и.], 2010. – 116 с. : ил.

22. Молекулярные механизмы профилактики хронических заболеваний / А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, **В.В. Башук** [и др.] // Нейроиммуноэндокринные механизмы старения и возрастной патологии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной, В.В. Башук [и др.]. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 423-451.

23. Вопросы патогенеза синдрома старческой астении / **В.В. Башук**, Г.И. Гурко, С.У. Мурсалов [и др.] // Прощаев, К.И. Синдром старческой астении (Frailty) в клинической практике : моногр. / К.И. Прощаев, А.Н. Ильницкий, Т.В. Павлова ; НИУ «БелГУ». – Белгород, 2013. – С. 13-24.

#### *Статьи в прочих изданиях*

24. Влияние водных ресурсов Белгородской области на некоторые показатели крови / Т.В. Павлова, В.Н. Легкий, **В.В. Башук** [и др.] // Экология – образование, наука и промышленность : междунар. науч.-практ. конф., Белгород, 23-25 янв. 2002 г. : сб. докл. : в 4 ч. / БелГТАСМ ; редкол.: В.В. Тарасов, А.М. Гридчин, В.С. Лесовик [и др.]. – Белгород, 2002. – Ч. 4. – С. 93-97.

25. Биохимические и морфологические аспекты старения / В.А. Марковская, Т.В. Павлова, **В.В. Башук** [и др.] // Достижения супрамолекулярной химии и биохимии: сб. науч. ст., посвящ. юбилею каф. органической и биологической химии ФГОУ ВПО МГАВМиБ. – Москва, 2008. – Вып. 2. – С. 12-19.

26. Курение как нейроиммуно-эндокринный фактор развития сердечно-сосудистой патологии / А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, **В.В. Башук** [и др.] // Геронтологический журнал им. В. Ф. Купревича. – 2010. – № 3. – С. 23-32.

27. Нейроиммуноэндокринология: фокус на воспаление в генезе сердечно-сосудистой патологии у людей пожилого и старческого возраста / А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, **В.В. Башук** [и др.] // Геронтологический журнал им. В. Ф. Купревича. – 2011. – Т. 2, № 1 (4). – С. 7-23.

28. Клиническая нейроиммуноэндокринология курения и алкогольной зависимости как факторов преждевременного старения / К.И. Прощаев, А.Н.

Ильницкий, **В.В. Башук** [и др.] // Циркумпольная медицина: влияние факторов окружающей среды на формирование здоровья человека : материалы междунар. науч.-практ. конф., Архангельск, 27-29 июня 2011 г. / М-во здравоохранения и соц. развития РФ, Север. науч. центр СЗО РАМН, Север. гос. мед. ун-т [и др.]. – Архангельск, 2011. – С. 260-266.

29. Кровь как биологический маркер преждевременного старения, ассоциированного с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / К.И. Прощаев, Т.В. Павлова, **В.В. Башук** [и др.] // Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний : материалы VI междунар. конф., Витебск, 19-20 мая 2011 г. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Витебск. гос. мед. ун-т, Белорус. обществ. об-ние по артериальной гипертензии ; науч. ред.: А.Г. Мрочек, В.П. Подпалов. – Витебск, 2011. – С. 169-172.

30. Преждевременное старение в контексте обеспечения безопасности жизнедеятельности человека / Н.М. Позднякова, К.И. Прощаев, **В.В. Башук** [и др.] // Проблемы старения и долголетия. – 2012. – Т. 21, № 3. – С. 401-407. – (Ускоренное старение: механизмы, диагностика, профилактика : междунар. науч.-практ. конф., Киев, 4-5 окт. 2012 г.).

31. Микроэлементный состав эритроцитов у больных с артериальной гипертензией в контексте полиморбидности / Н.М. Позднякова, К.И. Прощаев, **В.В. Башук** [и др.] // Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний : материалы VII междунар. конф., Витебск, 23-24 мая 2013 г. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Витебск. гос. мед. ун-т, Белорус. обществ. об-ние по артериальной гипертензии ; науч. ред.: А.Г. Мрочек, В.П. Подпалов. – Витебск, 2013. – С. 65-69.

32. **Башук, В.В.** Гериатрические аспекты в изучении эритроцитов / В.В. Башук, Т.В. Павлова, В.А. Марковская // Фундаментальные и прикладные исследования по приоритетным направлениям биоэкологии и биотехнологии: материалы II всерос. науч. конф., Ульяновск, 30 апр. 2019 г. / редкол.: Е.И. Антонова [и др.]. – Чебоксары, 2019. – С. 50-57.

33. Старение сосудов: клиничко-морфологические параллели / **В.В. Башук**, Т.В. Павлова, В.А. Марковская [и др.] // Фундаментальные и прикладные исследования по приоритетным направлениям биоэкологии и биотехнологии : материалы II всерос. науч. конф., Ульяновск, 30 апр. 2019 г. / редкол.: Е.И. Антонова [и др.]. – Чебоксары, 2019. – С. 57-63.

#### *Тезисы докладов*

34. Зарадей, И.И. Оксидативный гомеостаз у пожилых больных в норме и при патологии / И.И. Зарадей, **В.В. Башук** // Первый Российский очно-заочный семинар по проблемам общей и клинической нейроиммуноэндокринологии. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 26.

35. Интраокулярное исследование хориоретинального кровотока на модели тромбоза ветви ЦВС / Д.С. Велибекова, В.В. Шаулов, **В.В. Башук** [и др.] / Инновационная офтальмология: BSOS-VIII : сб. науч. тр. VIII междунар. науч. конф. офтальмологов Причерноморья, Анапа, 1-2 окт. 2010

г. / ред. кол.: Х.П. Тахчиди, С.Н. Сахнов, А.И. Еременко [и др.]. – Краснодар, 2010. – С. 178-179.

36. **Башук, В.В.** Возможности различных опросников для изучения качества жизни пациентов, страдающих возрастной катарактой и возраст-ассоциированной соматической патологией / В.В. Башук, Н.М. Позднякова, Н.М. Куницына // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 4, прил. 1. – С. 45. – (Материалы объединенной научно-практической конференции «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2011» и «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России», Москва, 21-22 апр. 2011 г.).

37. К вопросу о взаимосвязи полиморбидности и биологического возраста и значение этого явления в клинической практике / **В.В. Башук**, Н.М. Позднякова, Н.М. Куницына [и др.] // Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии: материалы юбил. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 21-22 апр. 2011 г. / под ред. А.Л. Арьева. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 291.

38. Замедление темпов старения как эффективный путь профилактики возрастной патологии / Н.М. Позднякова, **В.В. Башук**, Н.М. Куницына [и др.] // Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии : материалы юбил. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 21-22 апр. 2011 г. / под ред. А.Л. Арьева. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 292.

39. Кровь как потенциальный маркер биологического возраста человека: результаты пилотного проекта / Т.В. Павлова, К.И. Процаев, **В.В. Башук** [и др.] // Цитоморфометрия в медицине и биологии: фундаментальные и прикладные аспекты : материалы IV всерос. науч.-практ. конф., Москва, 19-20 мая 2011 г. – Москва, 2011. – С. 67-69.

40. Возможности изучения морфофункциональных свойств эритроцитов в диагностике предболезней / Т.В. Павлова, **В.В. Башук**, Н.М. Позднякова [и др.] // Медична наука і клінічна практика: минуле, сьогодення, майбутнє : матеріали наук.-практ. конф., присвяч. 150-річчю Харк. мед. т-ва, Харків, 20 жовтня 2011 р. / Нац. акад. мед. наук України, М-во охорони здоров'я України, Інститут терапії ім. Л.Т. Малої [та ін.] ; редкол. Г.Д. Фадєєнко [та ін.]. – Харків, 2011. – С. 144.

41. Изменения морфофункциональных свойств эритроцитов и содержания кислорода в них у пациентов с риском преждевременного старения / Т.В. Павлова, Н.М. Позднякова, **В.В. Башук** [и др.] // Донозонология® – 2011: здоровый образ жизни и вредные для здоровья факторы : материалы седьмой междунар. науч. конф., Санкт-Петербург, 15-16 дек. 2011 г. / Правительство Санкт-Петербурга, Ком. по здравоохранению ФГУП, НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России ; под общ. ред. М.П. Захарченко, Ю.А. Щербука. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 446-448.

42. Содержание кислорода в эритроцитах крови пожилых больных с полиморбидной патологией / Т.В. Павлова, Н.М. Позднякова, **В.В. Башук** [и др.] // Российский семейный врач. – 2011. – Т. 15, № 4. – С. 94. – (Тезисы

симпозиума «Полиморбидность в гериатрической практике: ревматические заболевания у людей старшего возраста» и VII научно-практической конференции «Пушковские чтения»).

43. The possibilities of investigation of morphofunctional properties of erythrocytes in the estimation of effectiveness of fixed combination in patient with metabolic syndrome / K. Prashchayeu, T. Pavlova, **V. Bashuk** [et al.] // Fixed Combination 2011 : The 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus, Paris, France, 1-4 December 2011) : Program & Abstracts. – Paris, 2011. – P. 42.

44. Преждевременное старение женщин как медико-социальная проблема / Н.М. Позднякова, **В.В. Башук**, К.И. Прощаев [и др.] // Попередження передчасного старіння жінки як інноваційна система здоров'язбереження в умовах інформаційного суспільства : зб. тез доп. першої міжнар. відкритої наук.-практ. конф., Київ, 14 березня 2013 р. / НАПН України, Ун-т менедж. освіти. – Київ, 2013. – С. 31.

45. Oxidative stress and falls incidence in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: correlation and necessity of its correction? / A. Ilnitski, K. Prashchayeu, **V. Bashuk** [et al.] // Diabetes Technology & Therapeutics. – 2013. – Vol. 15, suppl. 1: Abstracts from ATTD 2013 6th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes Paris, France, 27 February – 2 March 2013. – A-119, P-256.

46. Red blood cells as target cells in types 1 and 2 diabetes mellitus / T. Pavlova, K. Prashchayeu, **V. Bashuk**, A. Ilnitski [et al.]// Diabetes Technology & Therapeutics. – 2013. – Vol. 15, suppl. 1: Abstracts from ATTD 2013 6th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes Paris, France, 27 February – 2 March 2013. – R-39.

47. Erythrocytes as target cells of diabetes types 1 and 2 / T. Pavlova, K. Prashchayeu, **V. Bashuk** [et al.] // Virchows Archiv. – 2013. – Vol. 463, № 2. – P. 157-158. – (ESP Abstracts. 25th European Congress of Pathology, Lisbon, 31 August – 4 September 2013).

48. The chemical structure of erythrocytes in clinical models of early ageing / T. Pavlova, K. Prashchayeu, **V. Bashuk** [et al.] // Virchows Archiv. – 2013. – Vol. 463, № 2. – P. 222-223. – (ESP Abstracts. 25th European Congress of Pathology, Lisbon, 31 August – 4 September 2013).

49. The erythrocytes as the target cells of early ageing (in diabetes sample) / K. Prashchayeu, T. Pavlova, **V. Bashuk** // European Geriatric Medicine. – 2013. – Vol. 4, suppl. 1. – P. S98. – (9th Congress European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS), Venice, 2-4 October 2013).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	ССС – сердечно-сосудистая система
БВ – биологический возраст	СФ – социальное функционирование
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения	ТГ – триглицериды
ГХС – гиперхолестеринемия	ТИМ – толщина интима-медиа
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ФК – функциональный класс
КЖ – качество жизни	ФФ – физическое функционирование
КИМ – комплекс интима-медиа	ХВ – хронологический возраст
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности	ЕТ – эндотелин
МС – метаболический синдром	IL – интерлейкин
ОСА – общая сонная артерия	IFN- $\alpha$ – интерферон альфа
ОХС – общий холестерин	TNF- $\alpha$ – фактор некроза опухолей альфа
РФ – ролевое функционирование	SCORE – систематическая оценка коронарного риска
СВ – сосудистый возраст	
СД – сахарный диабет	
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания	

