

УДК 612.67: 616.1

DOI 10.24411/2312-2935-2020-00110

## КЛЕТОЧНЫЕ ХРОНОБЛОКАТОРЫ В МУЛЬМОДАЛЬНЫХ ПРОГРАММАХ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ КАРДИАЛЬНОГО ТИПА

*О.А. Рождественская<sup>1</sup>, Е.И. Коршун<sup>1</sup>, И.П. Почтаева<sup>1</sup>, Т.В. Куксова<sup>2</sup>, В.В. Люцко<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва

<sup>2</sup>Воронежская областная клиническая больница номер 1, г. Воронеж

<sup>3</sup>ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

**Актуальность.** Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему являются основной причиной смерти в большинстве стран. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний связано с изменениями многих метаболитов, состава и количества микроэлементов, но какие именно из них предсказывают ишемические события, в источниках литературы полностью не охарактеризовано. Клеточные хроноблокаторы – вещества, способные предотвратить процессы преждевременного старения. В свою очередь, применение клеточного хроноблокатора с содержанием L-аргинина может быть средством профилактики преждевременного старения кардиального типа.

**Цель.** Изучить применение клеточных хроноблокаторов в мультимодальных программах профилактики преждевременного старения кардиального типа.

**Материал и методы.** Нами было исследовано 186 пациентов среднего возраста (55,2±1,2 лет) как контрольная группа, 144 пациента старшего возраста без преждевременного старения (68,1±1,3 лет), 152 пациента старшего возраста с преждевременным старением (ПС). Преждевременное старение определялось методом Войтенко. Все пациенты имели сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), компенсированные. В первой части исследования нами были оценены риски развития неблагоприятных исходов у пациентов с кардиальной патологией. В сыворотке крови нами был определен асимметричный диметиларгинин и L-аргинин способом высокоэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия на анализатор Mindray CL-1200i (Китай) с набором реагентов фирмы Pishtaz Teb Diagnostics (Иран). Далее нами была разработана мультимодальная программа профилактики развития преждевременного старения кардиального типа. Оценка эффективности проводилась через 6 месяцев.

**Результаты.** Наличие синдрома преждевременного старения достоверно в большей степени коррелировало со следующими критериями по сравнению с пациентами без синдрома преждевременного старения: когнитивный дефицит ( $r=+0,914$ ,  $p<0,02$ ); уровень ЛПНП выше 3,5 ммоль/л ( $r=+0,850$ ,  $p<0,03$ ); фракция выброса левого желудочка менее 50% ( $r=+0,765$ ,  $p<0,002$ ); дефицит массы тела ( $r=+0,718$ ,  $p<0,05$ ); снижение скорости походки на 5 метров ( $r=+0,816$ ,  $p<0,05$ ). Соотношение L- аргинин/ADMA было значительно низким -  $72,8\pm 0,4$  у пациентов пожилого возраста с синдромом преждевременного старения, что свидетельствует о высоком риске неблагоприятных событий, в частности, ишемических церебро-вазкулярных и миокардиальных атак.

**Выводы.** Нутритивная поддержка клеточными хроноблокаторами снижает уровень АМДА, повышает L-аргинин, соответственно, повышает соотношение L- аргинин/ADMA, что свидетельствует о низком риске развития неблагоприятных событий у пациентов старшего

возраста после применения мультимодальной программы профилактики преждевременного старения кардиального типа.

**Ключевые слова:** пожилой возраст, L-аргинин, преждевременное старение, сердечно-сосудистые заболевания.

## THE CELLULAR CHRONOBLOCKERS IN MULTI-MODAL PROGRAMS FOR THE PREVENTION OF PREMATURE AGING OF THE CARDIAC TYPE

*O.A. Rozhdestvenskaya<sup>1</sup>, E.I. Korshun<sup>1</sup>, I.P. Pochitaeva<sup>1</sup>, T.V. Kuksova<sup>2</sup>, V.V. Liutsko<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Moscow

<sup>2</sup>Voronezh regional clinical hospital number 1, Voronezh

<sup>3</sup>Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Public Health of Russian Federation, Moscow

**Actuality.** Cardiovascular diseases are still the leading cause of death in most countries. The development of cardiovascular diseases is associated with changes in many metabolites, the composition and amount of trace elements, but which of them predict ischemic events is not fully described in the literature. Cellular chronoblockers are substances that can prevent the processes of premature aging. In turn, the use of a cellular chronolocator containing L-arginine can be a means of preventing premature aging of the cardiac type.

**Purpose.** To study the use of cellular chronoblockers in multi-modal programs for the prevention of premature aging of the cardiac type.

**Material and methods.** We studied 186 middle-aged patients (55.2±1.2 years) as a control group, 144 older patients without premature aging (68.1±1.3 years), 152 older patients with premature aging (PS). Premature aging was determined by the Voitenko method. All patients had cardiovascular diseases (CVD) compensated. In the first part of the study, we evaluated the risks of adverse outcomes in patients with cardiac pathology. In blood serum, we determined asymmetric dimethylarginine and L-arginine using high-performance liquid chromatography-mass spectrometry using The mindray CL-1200i analyzer (China) with a set of reagents from Pishtaz Teb Diagnostics (Iran). Next, we developed a multi-modal program to prevent the development of premature aging of the cardiac type. The effectiveness was evaluated after 6 months.

**Results.** The presence of premature aging syndrome was significantly more correlated with the following criteria compared to patients without premature aging syndrome: cognitive deficit ( $r=+0.914$ ,  $p<0.02$ ); LDL level above 3.5 mmol/l ( $r=+0.850$ ,  $p<0.03$ ); left ventricular ejection fraction less than 50% ( $r=+0.765$ ,  $p<0.002$ ); body mass deficit ( $r=+0.718$ ,  $p<0.05$ ); gait speed reduction by 5 meters ( $R=+0.816$ ,  $p<0.05$ ). The L-arginine/ADMA ratio was significantly low-72.8±0.4 in elderly patients with premature aging syndrome, which indicates a high risk of adverse events, in particular, ischemic cerebrovascular and myocardial attacks.

**Conclusions.** Nutritional support with cellular chronoblockers reduces the level of AMDA, increases L-arginine, and, accordingly, increases the ratio of L-arginine/ADMA, which indicates a low risk of adverse events in older patients after applying a multi-modal program for the prevention of premature aging of the cardiac type.

**Keywords:** old age, L-arginine, premature aging, cardiovascular diseases.

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему являются основной причиной смерти в большинстве стран. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний связано с изменениями многих метаболитов, состава и количества микроэлементов, но какие именно из них предсказывают ишемические события, в источниках литературы полностью не охарактеризовано [1,2,3].

Оксид азота (NO) - это хорошо изученная молекула, которая, как известно, оказывает защитное действие на сосудистую систему, расширяя кровеносные сосуды, ингибируя адгезию лейкоцитов, уменьшая агрегацию тромбоцитов и предотвращая образование бляшек. Источник оксида азота – аминокислота L-аргинин [4,5].

Данные литературы свидетельствуют о том, что достаточное количество в организме L- аргинина связано с более низким риском развития ишемической болезни сердца и основных сердечно-сосудистых событий [5,6].

L- аргинин может подвергнуться протеолизу, и превратиться в асимметричный диметиларгинин (ADMA), который действует как эндогенный конкурентный ингибитор NOS и вызывает локальную вазоконстрикцию. Показатель ADMA предложен в качестве независимого биомаркера эндотелиальной дисфункции и потенциального биомаркера высокого риска будущих неблагоприятных событий сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, соотношение L- аргинин/ ADMA было идентифицировано как маркер тяжести хронической сердечной недостаточности, диастолического артериального давления, а в последнее время как предиктор атеросклероза [7].

Клеточные хроноблокаторы – вещества, способные предотвращать процессы преждевременного старения. В свою очередь, применение клеточного хроноблокатора с содержанием L-аргинина может быть средством профилактики преждевременного старения кардиального типа.

**Цель.** Изучить применение клеточных хроноблокаторов в мультимодальных программах профилактики преждевременного старения кардиального типа.

**Материал и методы.** Исследование проводилось в кардиологическом отделении Клинической больницы № 85.

Нами было исследовано 186 пациентов среднего возраста ( $55,2 \pm 1,2$  лет) как контрольная группа, 144 пациента старшего возраста без преждевременного старения ( $68,1 \pm 1,3$  лет), 152 пациента старшего возраста с преждевременным старением (ПС).

Преждевременное старение определялось методом Войтенко. Все пациенты имели сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), компенсированные.

В первой части исследования нами были оценены риски развития неблагоприятных исходов у пациентов с кардиальной патологией по следующим шкалам: Модифицированная шкала оценки сердечно-сосудистого здоровья для пациентов старшего возраста Modified Cardiovascular Health Study (CHS), Шкала здорового старения MacArthur Study of Successful Aging, Определение скорости ходьбы на 5 метров (5 meter gait speed) (сек.).

В сыворотке крови нами был определен асимметричный диметиларгинин и L-аргинин способом высокоэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия на анализатор Mindray CL-1200i (Китай) с набором реагентов фирмы Pishtaz Teb Diagnostics (Иран).

Далее нами была разработана мультимодальная программа профилактики развития преждевременного старения кардиального типа. Для оценки эффективности нами были созданы контрольная (n=75) и основная группы (n=78) пациентов пожилого возраста с преждевременным старением кардиального типа. В контрольной группе проводилось лечение по стандартным рекомендациям. В основной группе применялась мультимодальная программа профилактики развития преждевременного старения кардиального типа. Оценка эффективности проводилась через 6 месяцев.

Данные были обработаны с помощью современных математико-статистических методов, применяемых в медицинских исследованиях с помощью компьютерной программы Complete MATLAB Programming (США). Нами были вычислены средние величины со средней ошибкой. Вычислено отношение шансов. Для проведения сравнительного анализа применялся коэффициент t – Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Нами были оценены риски развития неблагоприятных исходов у пациентов с ССЗ с помощью различных шкал, используемых в гериатрической практике, - модифицированной шкалы оценки сердечно-сосудистого здоровья для пациентов старшего возраста - The Cardiovascular Health Study frailty criteria (CHS-NHLBI), шкалы здорового старения -The MacArthur Study of Successful Aging, а также теста определения скорости ходьбы на 5 метров - 5 meter gait speed (таблица 1).

Нами были получены следующие данные, риск развития неблагоприятных исходов по шкале оценки сердечно-сосудистого здоровья Modified Cardiovascular Health Study (CHS) был достоверно выше у пациентов старшего возраста с синдромом преждевременного старения по сравнению с пациентами среднего возраста, и составил  $3,1 \pm 1,8$  балла,  $p < 0,05$ , и достоверно

выше у пациентов старшего возраста без синдрома преждевременного старения по сравнению с пациентами среднего возраста,  $p < 0,05$ , и составил  $2,1 \pm 1,4$  балла. В группах старшего возраста у пациентов с синдромом преждевременного старения достоверно выше в 1,5 раза риск развития неблагоприятных событий, чем у пациентов без синдрома преждевременного старения,  $p < 0,05$ , разность показателей достоверна между группами пациентов старшего возраста с синдромом преждевременного старения и без него.

**Таблица 1**

Определение рисков развития неблагоприятных событий у пациентов с синдромом преждевременного старения и без него (баллы,  $M \pm m$ )

Шкалы для стратификации рисков развития неблагоприятных исходов, используемые в гериатрической практике	Пациенты среднего возраста ( $n=186$ )	Пациенты старшего возраста ПС (-) ( $n=144$ )	Пациенты старшего возраста ПС (+) ( $n=152$ )	Скорректированное ОШ (95% ДИ)
Модифицированная шкала оценки сердечно-сосудистого здоровья для пациентов старшего возраста Modified Cardiovascular Health Study (CHS)	$1,6 \pm 0,7$	$2,1 \pm 1,4^*$	$3,1 \pm 1,8^{**},^{***}$	1,26 (0,97-1,63)
Шкала здорового старения MacArthur Study of Successful Aging	$1,2 \pm 0,9$	$1,4 \pm 1,1$	$2,1 \pm 1,4^{**},^{***}$	1,24 (0,90-1,70)
Определение скорости ходьбы на 5 метров (5 meter gait speed) (сек.)	$4,6 \pm 1,3$	$6,2 \pm 2,8^*$	$7,2 \pm 2,7^{**},^{***}$	2,63(1,17-5,90)

\* $p < 0,05$  разность показателей достоверна между группами среднего возраста и старшего возраста ПС (-)

\*\* $p < 0,05$  разность показателей достоверна между группами среднего возраста и старшего возраста ПС (+)

\*\*\* $p < 0,05$  разность показателей достоверна между группами старшего возраста ПС(-) и ПС(+)

По шкале здорового старения были отмечены следующие закономерности: у пациентов старшего возраста с синдромом преждевременного старения достоверно больше риск развития неблагоприятных событий по сравнению с пациентами среднего возраста, что составило  $2,1 \pm 1,4$  баллов и  $1,2 \pm 0,9$  баллов соответственно,  $p < 0,05$ , и достоверно выше в 1,5

раза риск развития неблагоприятных событий по сравнению с пациентами старшего возраста без синдрома преждевременного старения, что составило  $2,1 \pm 1,4$  баллов и  $1,4 \pm 1,1$  баллов соответственно,  $p < 0,05$ . Однако, достоверных различий между рисками развития неблагоприятных событий у пациентов среднего возраста и пациентов старшего возраста без синдрома преждевременного старения обнаружено не было,  $p > 0,05$ .

По определению скорости ходьбы на 5 метров, нами было выявлено, что у пациентов старшего возраста с синдромом преждевременного старения составил  $7,2 \pm 2,7$  секунд, что достоверно выше, чем у пациентов старшего возраста без синдрома преждевременного старения -  $6,2 \pm 2,8$  секунд,  $p < 0,05$ , и достоверно выше в 1,9 раз у пациентов среднего возраста, что составило  $4,6 \pm 1,3$  секунд,  $p < 0,05$ .

Из критериев, включенных в шкалу оценки сердечно-сосудистого здоровья, наличие синдрома преждевременного старения достоверно в большей степени коррелировало со следующими критериями по сравнению с пациентами без синдрома преждевременного старения: когнитивный дефицит ( $r = +0,914$ ,  $p < 0,02$ ); уровень ЛПНП выше  $3,5$  ммоль/л ( $r = +0,850$ ,  $p < 0,03$ ); фракция выброса левого желудочка менее  $50\%$  ( $r = +0,765$ ,  $p < 0,002$ ); дефицит массы тела ( $r = +0,718$ ,  $p < 0,05$ ).

Из критериев, включенных в шкалу оценки здорового старения, с высоким риском неблагоприятных исходов коррелировали следующие показатели, ассоциированные с развитием синдрома преждевременного старения: снижение скорости походки на 5 метров ( $r = +0,816$ ,  $p < 0,05$ ), когнитивный дефицит ( $r = +0,904$ ,  $p < 0,03$ ).

Асимметричный диметиларгинин (АДМА) – эндогенный ингибитор NO-синтазы, участвующий в патогенезе атеросклероза. Наблюдается корреляция между концентрацией АДМА в плазме крови и уровнем общей продукции NO. АДМА является маркером риска инсульта и транзиторных ишемических атак. Поскольку АДМА является конкурентным аналогом аргинина, то снижение соотношения L-аргинин/АДМА также достоверно связано с ростом цереброваскулярного риска. АДМА был проанализирован методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Был разработан простой, чувствительный и быстрый ВЭЖХ-танDEMный масс-спектрометрический метод с пределами обнаружения  $1$  нг/мл.

Для оценки биодоступности осида азота нами были проанализированы следующие показатели: L-аргинин, АДМА и соотношение L- аргинин/ADMA, которое при низком его

значении является предиктором развития неблагоприятных событий у пациентов с ССЗ. Данные приведены в таблице 2.

**Таблица 2**

Биодоступность оксида азота и другие факторы риска развития неблагоприятных событий у пациентов с ССЗ (M±m, среднее значение, стандартная ошибка)

Показатели в сыворотке крови	Референсные значения	Пациенты среднего возраста (n=186)	Пациенты старшего возраста ПС (-) (n=144)	Пациенты старшего возраста ПС (+) (n=152)
L-аргинин, мкмоль/л	15 - 140	121,5±3,1	77,2±1,7**	55,2±1,0*, **
ADMA, мкмоль/л	0,420-0,650	0,366±0,05	0,629±0,30**	0,758±0,38*, **
Соотношение L- аргинин/ADMA	77-166 - низкий; 166 - 211 - средний; 211 - 343 - высокий	331,9±1,7	122,7±0,8 **	72,8±0,4*, **

\* $p < 0,05$  между пациентами одной возрастной группы;

\*\* $p < 0,05$  между возрастными группами.

Так, отмечалось достоверное снижение L-аргинина у пациентов старших возрастных групп по сравнению с пациентами среднего возраста, что является предиктором эндотелиальной дисфункции, и составило 121,5±3,1 мкмоль/л у пациентов среднего возраста, 77,2±1,7 мкмоль/л у пациентов старшего возраста без синдрома преждевременного старения и 55,2±1,0 мкмоль/л у пациентов старшего возраста с синдромом преждевременного старения,  $p < 0,05$ , разность показателей достоверна между группами одного возраста,  $p < 0,05$ , разность показателей достоверна между группами разного возраста. В отношении ADMA отмечалось достоверное его повышение у пациентов старшего возраста по сравнению с пациентами среднего возраста, что составило 0,366±0,05 мкмоль/л у пациентов среднего возраста, 0,629±0,30 мкмоль/л у пациентов старшего возраста без синдрома преждевременного старения и 0,758±0,38 мкмоль/л у пациентов старшего возраста с синдромом преждевременного старения,  $p < 0,05$ , разность показателей достоверна между группами одного возраста,  $p < 0,05$ , разность показателей достоверна между группами разного возраста.

Соответственно, соотношение L- аргинин/ADMA было высоким у пациентов среднего возраста и составило 331,9±1,7, низким – у пациентов старших возрастных групп без синдрома преждевременного старения и составило 122,7±0,8, значительно низким - 72,8±0,4 у пациентов

пожилого возраста с синдромом преждевременного старения,  $p < 0,05$ , разность показателей достоверна между группами одного возраста,  $p < 0,05$ , разность показателей достоверна между группами разного возраста, что свидетельствует о высоком риске неблагоприятных событий, в частности, ишемических церебро-васкулярных и миокардиальных атак. Нутритивная поддержка клеточными хроноблокаторами снижает уровень АМДА, повышает L-аргинин, соответственно, повышает соотношение L- аргинин/АДМА.

Полученные данные позволили разработать мультимодальную программу профилактики развития преждевременного старения кардиального типа, которая заключалась в следующем:

- рекомендовано применение креточного хроноблокатора НИКА «Кардиотон» (свидетельство о государственной регистрации ВУ 70.06.01.003.Е.002177.02.15 от 13.02.2015), который является источником L-аргинина для снижения уровня соотношения L- аргинин/АДМА, 500 мг капсулы, 2 раза в день, утром и вечером, 6 месяцев;

- выполнение когнитивных упражнений, включающих в себя воспроизведение событий, произошедших за день, месяц назад и год назад, а также составление индивидуальных ассоциативных связей с датами рождения либо датами важных событий родственников, друзей, знакомых.

- применение корректной нутритивной поддержки в виде применения смеси нутридринк, по 1 упаковке в день (200 мл).

В связи в этими выявленными данными нами были оценены риски развития неблагоприятных исходов у пациентов с ССЗ. Оценка проводилась до и через 6 месяцев после применения мультимодальной программы профилактики преждевременного старения кардиального типа (таблица 3).

Нами были получены следующие данные, риск развития неблагоприятных исходов по шкале оценки сердечно-сосудистого здоровья Modified Cardiovascular Health Study (CHS) был достоверно ниже у пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы.

По шкале здорового старения были отмечены следующие закономерности: у пациентов контрольной группы достоверно больше риск развития неблагоприятных событий по сравнению с пациентами основной группы.



По определению скорости ходьбы на 5 метров, нами было выявлено, что у пациентов контрольной группы достоверно выше риск развития неблагоприятных событий по сравнению с показателями у пациентов основной группы.

**Таблица 3**

Определение рисков развития неблагоприятных событий у пациентов после применения мультимодальной программы профилактики преждевременного старения кардиального типа (баллы, М±m)

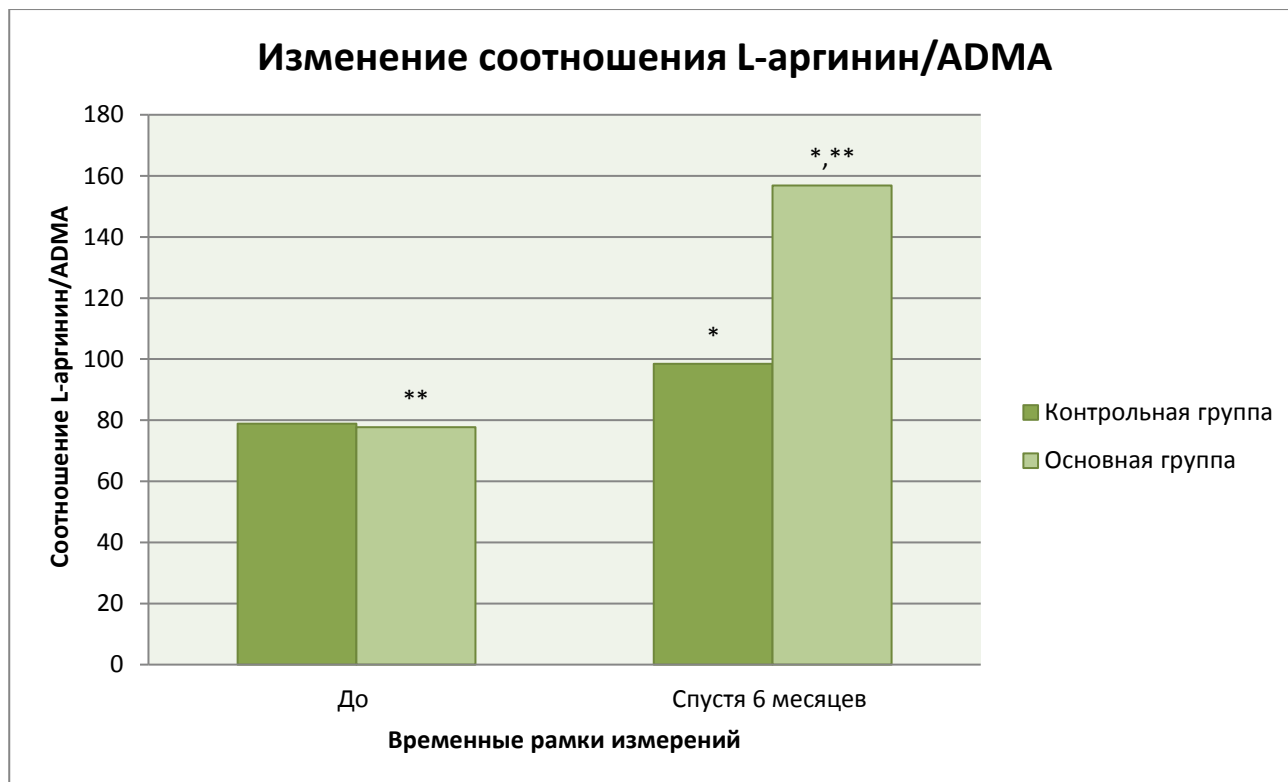
Шкалы для стратификации рисков развития неблагоприятных исходов, используемые в гериатрической практике	Контрольная группа (n=75)		Основная группа (n=78)		Скорректированное ОШ (95% ДИ)
	До	Спустя 6 месяцев	До	Спустя 6 месяцев	
Модифицированная шкала оценки сердечно-сосудистого здоровья для пациентов старшего возраста Modified Cardiovascular Health Study (CHS)	3,6±0,7	3,5±0,7	2,4±0,7*	1,1±1,8*,#	1,26 (0,97-3,63)
Шкала здорового старения MacArthur Study of Successful Aging	2,5±0,9	2,6±0,9	2,1±1,1	1,1±1,4*,#	1,24 (0,90-2,70)
Определение скорости ходьбы на 5 метров (5 meter gait speed) (сек.)	7,6±1,3	6,7±1,3	2,2±0,8*	1,2±0,1*,#	2,63(1,17-7,90)

\* $p < 0,05$  между показателями у пациентов контрольной и основной групп;

##  $p < 0,05$  между показателями у пациентов до и спустя 6 месяцев исследования.

По всем изученным шкалам в отдалённом периоде у пациентов основной группы отмечалось снижение рисков развития неблагоприятных событий практически до нижних границ скорректированного отношения шансов (95%), что свидетельствует о значительном снижении рисков развития неблагоприятных события после применения мультимодальной программы профилактики преждевременного старения кардиального типа. У пациентов контрольной группы показатели оставались на верхней границе скорректированного отношения шансов (95%).

Мы сравнили показатель соотношение L- аргинин/ADMA. Данные представлены на рисунке 1.



\* $p < 0,05$  между пациентами контрольной и основной групп;

\*\* $p < 0,05$  между измерениями до и спустя 6 месяцев исследования.

**Рисунок 1.** Изменение показателя соотношение L- аргинин/ADMA после применения мультимодальной программы профилактики преждевременного старения кардиального типа (мкмоль/л).

Данные, представленные на рисунке 1, наглядно показывают, что у пациентов старших возрастных групп соотношение L- аргинин/ADMA после применения мультимодальной программы профилактики преждевременного старения кардиального типа отмечалось достоверное повышение и восстановление этого показателя, что свидетельствует о низком риске развития неблагоприятных событий у исследуемых пациентов.

#### **Выводы.**

1. Наличие синдрома преждевременного старения достоверно в большей степени коррелировало со следующими критериями по сравнению с пациентами без синдрома преждевременного старения: когнитивный дефицит ( $r=+0,914$ ,  $p < 0,02$ ); уровень ЛПНП выше 3,5 ммоль/л ( $r=+0,850$ ,  $p < 0,03$ ); фракция выброса левого желудочка менее 50% ( $r=+0,765$ ,  $p < 0,002$ ); дефицит массы тела ( $r=+0,718$ ,  $p < 0,05$ ); снижение скорости походки на 5 метров ( $r=+0,816$ ,  $p < 0,05$ ).

2. Соотношение L- аргинин/ADMA было значительно низким -  $72,8 \pm 0,4$  у пациентов пожилого возраста с синдромом преждевременного старения, что свидетельствует о высоком риске неблагоприятных событий, в частности, ишемических церебро-васкулярных и миокардиальных атак.

3. Нутритивная поддержка клеточными хроноблокаторами снижает уровень АМДА, повышает L-аргинин, соответственно, повышает соотношение L- аргинин/ADMA, что свидетельствует о низком риске развития неблагоприятных событий у пациентов старшего возраста после применения мультимодальной программы профилактики преждевременного старения кардиального типа.

### Список литературы

1. Деев А.И., Бухарова Е.В. Проблема определения темпа старения человека. Проблемы старения и долголетия. 2009; 18 (1): 8–19
2. Горелик С.Г., Ильницкий А.Н., Журавлева Я.В. Основные клинические синдромы в гериатрической практике. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. 2011; 16 (1): 102-106
3. Ильницкий А., Прощаев К., Люцко В. Биомиметические пептиды в современной эстетической медицине. Эстетическая медицина. 2014;1(13):27
4. Levy N, Grocott MPW, Carli F. Patient optimisation before surgery: a clear and present challenge in peri-operative care. *Anaesthesia*. 2019; 74 (1): 3-6. doi: 10.1111/anae.14502
5. Dukas L., Schacht E., Runge M. Independent from muscle power and balance performance, a creatinine clearance below 65 ml/min is a significant and independent risk factor for falls and fall-related fractures in elderly men and women diagnosed with osteoporosis. *Osteoporos. Int*. 2010; 21(7): 1237–1245
6. Eastell R., Hannon R.A. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc. Nutr. Soc.* 2008; 67 (2): 157-162. DOI: 10.1007/s00198-015-3145-7
7. Yu E., Ruiz-Canela M., Hu F. Plasma Arginine/Asymmetric Dimethylarginine Ratio and Incidence of Cardiovascular Events: A Case-Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017; 102 (6): 1879–1888. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3569>

### References

1. Deev A. I., Bukharova E. V. Problema opredeleniya tempa starenija cheloveka [The problem of determining the rate of human aging]. Problemy starenija i dolgoletija [Problems of aging and longevity]. 2009; 18 (1): 8-19. (In Russian)
2. Gorelik S. G., Ilitsky A. N., Zhuravleva Y. V. Osnovnye klinicheskie sindromy v geriatricheskoj praktike [Main clinical syndromes in geriatric practice]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija Medicina. Farmacija [Scientific Bulletin of the Belgorod state University. Medicine Series. Pharmacy]. 2011; 16 (1): 102-106. (In Russian)
3. П`niczkij A., Proshhaev K., Liutsko V. Biomimeticheskie peptidy` v sovremennoj e`steticheskoj medicine [Biomimetic peptides in modern aesthetic medicine]. E`steticheskaya medicina [Aesthetic medicine]. 2014;1(13):27 (In Russian)
4. Levy N, Grocott MPW, Carli F. Patient optimisation before surgery: a clear and present challenge in peri-operative care. Anaesthesia. 2019; 74 (1): 3-6. doi: 10.1111/anae.14502
5. Dukas L., Schacht E., Runge M. Independent from muscle power and balance performance, a creatinine clearance below 65 ml/min is a significant and independent risk factor for falls and fall-related fractures in elderly men and women diagnosed with osteoporosis. Osteoporos. Int. 2010; 21(7): 1237–1245
6. Eastell R., Hannon R.A. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. Proc. Nutr. Soc. 2008; 67 (2): 157-162. DOI: 10.1007/s00198-015-3145-7
7. Yu E., Ruiz-Canela M., Hu F. Plasma Arginine/Asymmetric Dimethylarginine Ratio and Incidence of Cardiovascular Events: A Case-Cohort Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2017; 102 (6): 1879–1888. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3569>

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

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

**Acknowledgments.** The study did not have sponsorship.

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

### Сведения об авторах

**Рождественская Ольга Анатольевна** - кандидат медицинских наук, доценткафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91, e-mail: longtermcare.fmba@gmail.com. ORCID 0000-0002-7099-4341

**Коршун Елена Игоревна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91, e-mail: dr.elenakorshun@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1772-4526, SPIN-code: 8367-1056

**Почитаева Ирина Петровна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91, e-mail: justforyouip@gmail.com. SPIN-код: 4766-5769

**Куксова Татьяна Васильевна** - заведующая консультативным отделением номер 2, Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1». 394066, г. Воронеж улица Московский проспект дом 141. e-mail: Kuksova.tatiana@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1554-0443

**Люцко Василий Васильевич** – доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник отделения организации планирования и управления научными исследованиями ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, 127254, Москва, ул. Добролюбова, д.11, e-mail: [vasiliy\\_1@mail.ru](mailto:vasiliy_1@mail.ru), ORCID: 0000-0003-2114-8613, SPIN: 6870-7472

#### Information about authors

**Rozhdestvenskaya Ol'ga Anatol'evna** - PhD in Medical sciences, associate professor of Department of Internal Diseases, Geriatrics and Anti-aging Medicine, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, 125371, Russia, Moscow, Volokolamskoe highway, 91, e-mail: longtermcare.fmba@gmail.com. ORCID 0000-0002-7099-4341

**Korshun Elena Igorevna** - PhD in Medical sciences, associate professor of Department of Internal Diseases, Geriatrics and Anti-aging Medicine, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, 125371, Russia, Moscow, Volokolamskoe highway, 91, e-mail: dr.elenakorshun@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1772-4526, SPIN-code: 8367-1056

**Pochitaeva Irina Petrovna** - Grand Ph. D., Professor Department of Internal Diseases, Geriatrics and Anti-aging Medicine Academy of Postgraduate Education under the Federal State Budgetary Unit «Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency», Moscow, 125371, Moscow, Volokolamsk highway, 91, The Head of department of palliative care and long-term care, e-mail: prashchayeu@yandex.ru

**Kuksova Tatyana Vasil'evna** - head of the Advisory Department number 2, Voronezh regional clinical hospital number 1, 394066, Voronezh, Moskovskij prospect, 141. e-mail: Kuksova.tatiana@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1554-0443

**Liutsko Vasily Vasilyevich** – PhD, associate Professor, leading researcher, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 127254, Moscow, Dobrolyubova str., 11, e-mail: vasily\_1@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2114-8613, SPIN: 6870-7472

Статья получена: 10.10.2020 г.  
Принята к публикации: 15.12.2020 г.