

УДК 612.11:617.7:616-053.9

DOI 10.24412/2312-2935-2022-1-35-44

ИНФЛАМЕЙДЖИНГ КАК ОСНОВА ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОГО КОНТИНУУМА И ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ И СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ)

Т.А. Ахмедов¹, У.Р. Сагинбаев¹, С.А. Рукавишников¹, Г.А. Рыжак¹, Л.В. Титарева²

¹АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, г. Курск

Введение. Ряд исследований демонстрирует наличие феномена «инфламейджинга» у лиц пожилого и старческого возраста. Молекулярный ансамбль при инфламейджинге принято обозначать как секреторный фенотип, ассоциированный со старением (SASP-фенотип). Данный фенотип характеризуется повышением таких биологических маркеров, как интерлейкин 6, трансформирующий фактор роста β , интерлейкин 1 α , интерлейкин 8, матриксные металлопротеиназы в циркулирующей крови. Прогнозирование возможного наступления и особенностей течения саркопении (как наиболее широко распространенного гериатрического синдрома) в сочетании с такой возраст-ассоциированной патологией как артериальная гипертензия актуальная задача современной геронтологии.

Цель: изучить явления инфламейджинга при развитии саркопении в пожилом возрасте.

Материалы и методы: в исследование включено 402 человека пожилого возраста, которые были разделены на три группы в зависимости от наличия/отсутствия артериальной гипертензии и саркопении: в группу людей с артериальной гипертензией без саркопении вошло 116 чел.; в группу людей с артериальной гипертензией и саркопенией - 174 чел.; в группу людей без артериальной гипертензии и без саркопении (контрольную) - 112 чел. Для оценки процессов инфламейджинга определялись в сыворотке крови уровни фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1, интерлейкина-4 и соотношения экспрессии CD4/CD8, С-реактивного белка.

Результаты исследования: у людей с артериальной гипертензией и саркопенией достоверно был выше провоспалительный ответ, то есть степень инфламейджинга, по сравнению с людьми с артериальной гипертензией без саркопении и с людьми без артериальной гипертензии и без саркопении. Следует отметить, что именно увеличение соотношения уровней экспрессии CD4/CD8 и уровень С-реактивного белка наблюдалось в рамках патофизиологического континуума при артериальной гипертензии именно на стадии развития саркопении, что свидетельствовало о прогрессивном нарастании явлений инфламейджинга в рамках изучаемого патофизиологического геронтологического континуума.

Обсуждение: полученные результаты поиска адекватных биологических маркеров демонстрируют однозначную связь между уровнем цитокинов в циркулирующей крови и патофизиологическим геронтологическим континуумом. Как следствие, явление инфламейджинга тесно связано с возраст-ассоциированной патологией, как составной частью континуума. Кроме того, показано, что наличие гериатрического синдрома усугубляет воспалительные процессы.

Выводы: Таким образом, в основе патофизиологического геронтологического континуума при саркопении лежит явление инфламейджинга, при этом у людей с артериальной гипертензией и саркопенией достоверно ($p < 0,05$) выше провоспалительный ответ по сравнению с людьми с артериальной гипертензией без саркопении и с людьми без артериальной гипертензии и без саркопении.

Ключевые слова: пожилой возраст, инфламейджинг, патофизиологический геронтологический континуум, биологический возраст.

INFLAMMAGING AS BASIS OF PATHOPHYSIOLOGICAL GERONTOLOGICAL CONTINUUM AND PREMATURE AGING (USING EXAMPLE OF GERIATRIC SYNDROMES AND VASCULAR PATHOLOGY)

T.A. Akhmedov¹, U.R. Saginbaev¹, S.A. Rukavishnikova¹, G.A. Ryzhak¹, L.V. Titareva²

¹*St. Petersburg Institution of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg*

²*Kursk State Medical University (KSMU), Kursk*

Introduction. A number of studies demonstrate the presence of the phenomenon of "inflammaging" in persons of older and senile age. The molecular ensemble in inflammaging is commonly referred to as the secretory phenotype associated with aging (SASP phenotype). This phenotype is characterized by an increase in biological markers such as interleukin 6, transforming growth factor β , interleukin 1 α , interleukin 8, matrix metalloproteinases in circulating blood. Predicting the possible onset and peculiarities of the course of sarcopenia (as the most widespread geriatric syndrome) in combination with such age-associated pathology as arterial hypertension is an urgent task of modern gerontology. **The goal:** to study the phenomena of inflammaging in the development of sarcopenia in old age.

Materials and methods: the study included 402 elderly people who were divided into three groups depending on the presence/absence of arterial hypertension and sarcopenia: 116 people entered the group of people with arterial hypertension without sarcopenia; in the group of people with hypertension and sarcopenia - 174 people; in the group of people without arterial hypertension and without sarcopenia (control) - 112 people. Serum levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin-1, interleukin-4 and CD4/CD8, C-reactive protein expression ratios were determined to evaluate inflammaging processes.

Study results: people with arterial hypertension and sarcopenia significantly had a higher pro-inflammatory response, that is, the degree of inflammaging, compared with people with arterial hypertension without sarcopenia and with people without arterial hypertension and without sarcopenia. It should be noted that it was the increase in the ratio of CD4/CD8 expression levels and the level of C-reactive protein that was observed within the pathophysiological continuum in arterial hypertension at the stage of sarcopenia development, which indicated a progressive increase in inflammaging phenomena within the framework of the studied pathophysiological gerontological continuum.

Discussion: The findings from the search for adequate biological markers demonstrate an unambiguous relationship between the level of cytokines in circulating blood and the pathophysiological gerontological continuum. As a result, the phenomenon of inflammaging is

closely related to age-associated pathology, as an integral part of the continuum. In addition, the presence of geriatric syndrome has been shown to exacerbate inflammatory processes.

Conclusions: Thus, the pathophysiological gerontological continuum in sarcopenia is based on the phenomenon of inflammaging, while people with arterial hypertension and sarcopenia significantly ($p < 0.05$) have a higher pro-inflammatory response compared to people with arterial hypertension without sarcopenia and people without arterial hypertension and without sarcopenia.

Key words: old age, inflammaging, pathophysiological gerontological continuum, biological age.

Гериатрические синдромы – совокупность определенных клинических морфофункциональных признаков, чаще характерных для людей старшей возрастной группы. К гериатрическим синдромам относятся синдром мальнутриции, саркопении, старческой астении, падения и др. Одним из наиболее чаще встречающихся и коварных считается синдром саркопении [1]. Саркопения – особое состояние, развивающееся у людей старшего возраста. Саркопения представляет собой потерю мышечной силы и массы у пожилых людей и является распространенным заболеванием, а также связана с несколькими неблагоприятными последствиями для здоровья. В связи с влиянием саркопении на качество жизни, инвалидизацию и смертность необходимо увеличение количества объективных данных для правильной интерпретации этого состояния и в особенности поиска биологических иммуноэндокринных маркеров [2].

Ряд исследований демонстрирует наличие феномена «инфламейджинга» у лиц пожилого и старческого возраста. Данная терминология широко используется в иностранной литературе. К сожалению, в России пока нет четко сложившейся терминологии, поэтому прежде всего используется так называемая транскрипция английских терминов. В нашем понимании это совокупность представлений, позволяющая уточнить природу причинности соответствующей геронтологической патологии. Данное явление характеризуется множеством морфофункциональных трансформаций на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях [3]. Молекулярный ансамбль при инфламейджинге принято обозначать как секреторный фенотип, ассоциированный со старением (SASP-фенотип). Данный фенотип характеризуется повышением таких биологических маркеров, как интерлейкин 6, трансформирующий фактор роста β , интерлейкин 1 α , интерлейкин 8, матриксные металлопротеиназы в циркулирующей крови [4].

Интерлейкин 6 является одним из наиболее важных биологических маркеров острой фазы воспаления. В мышечной и жировой тканях он стимулирует пролиферацию и

дифференцировку В- и Т-клеток, стимулирующих лейкоцитоз. Трансформирующий фактор роста β контролирует пролиферацию и дифференцировку большинства клеток, в частности, он относится к костным морфогенетическим белкам [5, 6].

Данные иммунологические показатели в совокупности являются биологическими маркерами процессов вялотекущего хронического воспаления у лиц старшей возрастной группы [6]. Кроме того, группа исследователей пришла к выводу, что с процессом инфламейджинга тесно связана экспрессия таких цитокинов, как фактор некроза опухоли α , интерлейкин 1β , интерлейкин 4, являющиеся ключевыми регуляторами гуморального и адаптивного иммунитета, а также С-реактивный белок, отражающий процессы неспецифического воспаления [7]. Прогнозирование возможного наступления и особенностей течения саркопении, как важного гериатрического синдрома в сочетании с такой возраст-ассоциированной патологией как артериальная гипертензия актуальная задача современной геронтологии [8].

Цель исследования: Изучить явления инфламейджинга при развитии саркопении в пожилом возрасте.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 402 человека пожилого возраста для углубленного биogerонтологического исследования. Все люди были в возрасте от 65 до 74 лет (средний возраст $68,9 \pm 1,2$ года, мужчин – 199 чел., женщин – 203 чел.). Обследуемые лица разделены на три группы в зависимости от наличия/отсутствия артериальной гипертензии и саркопении: в группу людей с артериальной гипертензией без саркопении вошло 116 чел. (возраст 65 лет – 74 года, средний возраст $69,1 \pm 1,1$ года, мужчин – 55 чел., женщин – 61 чел.); в группу людей с артериальной гипертензией и саркопенией вошло 174 чел. (возраст 65 лет – 74 года, средний возраст $69,1 \pm 1,1$ года, мужчин – 92 чел., женщин – 82 чел.); в группу людей без артериальной гипертензии и без саркопении (контрольную) вошло 112 чел. (возраст 65 лет – 74 года, средний возраст $69,0 \pm 1,3$ года, мужчин – 52 чел., женщин – 60 чел.). Для оценки процессов инфламейджинга нами были определены в сыворотке крови уровни фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1, интерлейкина-4 и соотношения экспрессии CD4/CD8, С-реактивного белка.

Результаты исследования. Для проведения исследования было сформировано три группы людей в зависимости от наличия/отсутствия артериальной гипертензии: без

артериальной гипертензии и без саркопении (контрольная группа), с артериальной гипертензией без саркопении, с артериальной гипертензией и саркопенией.

Для оценки процессов инфламейджинга были определены уровни фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина -1, интерлейкина -4 и соотношения экспрессии CD4/CD8, С-реактивного белка (таблица).

Таблица

Оценка показателей инфламейджинга статуса (M±m)

<i>Исследуемые показатели (в сыворотке крови)</i>	<i>Без артериальной гипертензии и саркопении (контрольная группа) (n=112)</i>	<i>С артериальной гипертензией без саркопении (n=116)</i>	<i>С артериальной гипертензией и саркопенией (n=174)</i>
Уровень фактора некроза опухоли - альфа (пг/мл)	105,2±7,6	163,1±10,8*	229,8±10,5*,**
Уровень интерлейкина -1 бета (пг/мл)	118,2±3,3	198,8±3,3*	298,8±3,3 *,**
Уровень интерлейкина -4 (пг/мл)	4,5±0,5	5,8±0,4*	6,1±0,5*
Соотношение уровней экспрессии CD4/CD8	1,8±0,01	1,9±0,01	2,3±0,01*,**
С – реактивный белок (мг/л)	2,1±0,01	5,1±0,01	7,3±0,01*,**

* $p < 0,05$ по сравнению с показателями контрольной группы;

** $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе людей с артериальной гипертензией без саркопении

Обнаружено, что у людей с артериальной гипертензией и саркопенией достоверно ($p < 0,05$) был выше провоспалительный ответ, то есть степень инфламейджинга, по сравнению с людьми с артериальной гипертензией без саркопении и с людьми без артериальной гипертензии и без саркопении, что составило 229,8±10,5 пг/мл, 163,1±10,8 пг/мл, 105,2±7,6 пг/мл соответственно по показателю фактора некроза опухоли альфа; 298,8±3,3 пг/мл, 198,8±3,3 пг/мл, 118,2±3,3 пг/мл соответственно по показателю интерлейкина -1 бета; 6,1±0,5 пг/мл, 5,8±0,4 пг/мл, 4,5±0,5 пг/мл соответственно по показателю интерлейкина-4. Следует отметить, что именно увеличение соотношения уровней экспрессии CD4/CD8 и уровень С-реактивного белка наблюдалось в рамках патофизиологического континуума при

артериальной гипертензии именно на стадии развития саркопении, что свидетельствовало о прогрессивном нарастании явлений инфламейджинга в рамках изучаемого патофизиологического геронтологического континуума.

Саркопения и артериальная гипертензия вовлечены в единый патофизиологический геронтологический континуум посредством прогрессирования процессов инфламейджинга, проявляющегося в повышенном содержании в сыворотке крови таких биологических маркеров, как фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина -1 бета, интерлейкина-4, С-реактивного белка и увеличении соотношения уровней экспрессии CD4/CD8.

Обсуждение. Полученные результаты поиска адекватных биологических маркеров демонстрируют однозначную связь между уровнем цитокинов в циркулирующей крови и патофизиологическим геронтологическим континуумом. Как следствие, явление инфламейджинга тесно связано с возраст-ассоциированной патологией, как составной частью континуума. Кроме того, показано, что наличие гериатрического синдрома усугубляет воспалительные процессы. Широко известно, что выраженность гериатрического синдрома прямо коррелирует с фактическим биологическим возрастом человека. В то же время показано, что ускоренное старение сопровождается более выраженными клиническими проявлениями гериатрических синдромов, в том числе саркопенией [9].

Отдельно необходимо отметить также, что тяжесть саркопении напрямую зависит от жесткости сосудистой стенки. Иными словами, саркопения сама по себе может служить важным интегральным показателем состояния сердечно-сосудистой системы. Кроме того, важно отметить, что скелетные мышцы кроме двигательной функции служат также «периферическим сердцем», способствуя физиологически адекватной циркуляции крови. В случае саркопении, во-первых, значительно снижается мышечная масса, а, во-вторых, существенно уменьшается амплитуда и частота локомоций. Сочетание данных причинно-следственных связей формирует порочный круг, что дополнительно повышает нагрузку на сердце [10].

Наличие цитокинового дисбаланса в сторону провоспалительной активности подпитывает патологические процессы на молекулярном уровне. Так, при атеросклерозе, ярко выраженном возраст-ассоциированном заболевании, имеет место явление хронического воспаления, с вовлечением факторов специфического и неспецифического иммунитета. Важно подчеркнуть, что артериальная гипертензия и атеросклероз тесно взаимосвязаны в патогенетическом плане.

Так, нарушение перфузии и реологических свойств крови обуславливает атерогенез, который существенно ускоряется у лиц старшей возрастной группы [11, 12].

Выводы. Таким образом, в основе патофизиологического геронтологического континуума при саркопении лежит явление инфламейджинга, при этом у людей с артериальной гипертензией и саркопенией достоверно ($p < 0,05$) выше провоспалительный ответ по сравнению с людьми с артериальной гипертензией без саркопении и с людьми без артериальной гипертензии и без саркопении, что составляет $229,8 \pm 10,5$ пг/мл, $163,1 \pm 10,8$ пг/мл, $105,2 \pm 7,6$ пг/мл соответственно по показателю фактора некроза опухоли – альфа; $298,8 \pm 3,3$ пг/мл, $198,8 \pm 3,3$ пг/мл, $118,2 \pm 3,3$ пг/мл соответственно по показателю интерлейкина -1 бета; $6,1 \pm 0,5$ пг/мл, $5,8 \pm 0,4$ пг/мл, $4,5 \pm 0,5$ пг/мл соответственно по показателю интерлейкина-4, при этом увеличение соотношения уровней экспрессии CD4/CD8 и повышение уровня С-реактивного белка наблюдается именно на стадии развития саркопении, что свидетельствует о дальнейшем прогрессивном нарастании явлений инфламейджинга.

Список литературы

1. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х. Влияние тималина на системы иммунитета, гемостаза и уровень цитокинов у пациентов с различными заболеваниями. Перспективы применения при COVID-19. Врач. 2020;7:18-26.
2. Armitage J., Holmes M.V., Preiss D. Cholesteryl ester transfer protein inhibition for preventing cardiovascular events: JACC review topic of the week. J. Am. Coll. Cardiol. 2019; 73: 477-487.
3. Huang L.H. Interleukin-17 drives interstitial entrapment of tissue lipoproteins in experimental psoriasis. Cell Metabol. 2019; 29: 475-487.
4. Stefan R.J. Interleukin-6 family cytokines. Cold Spring Harb. Perspect Biol. 2018;10(2): 028415.
5. Ershler W.B. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. J. Am. Geriatr. Soc. 1993; 41(2):176-81.
6. Pura M.C., Scheele C. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? FEBS J. 2013;280(17):4131-4148.
7. Hintze K.J., Theil E.C. Cellular regulation and molecular interactions of the ferritins. Cell Mol. Life Sci. 2006;63:591–600.

8. Gao Y. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020;27:791-796.

9. Ganz T., Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin. Hematol.* 2009;46:387–393.

10. Weinberg E.D., Miklossy J. Iron withholding: a defense against disease. *J. Alzheimers Dis.* 2008;13:451–463.

11. Kalantar-Zadeh K., Kalantar-Zadeh K., Lee G.H. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;1:9–18.

12. А.Н. Ильницкий, М.В. Королева, А.А. Шарова, Е.В. Кудашкина, А.В. Резник, А.В. Бородулин, О.Н. Белоусова 5, Гипомобильность - фактор снижения социализации и качества жизни у пациентов старшего возраста с сердечно-сосудистой патологией. Научно-практический рецензируемый журнал «Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики». 2019; 4. Доступно по ссылке: <http://healthproblem.ru/magazines?text=302> (дата обращения: 06.03.2022).

References

1. Kuznik B.I., Havinson V.H. Vliyanie timalina na sistemy immuniteta, gemostaza i uroven' citokinov u pacientov s razlichnymi zabojevanijami. Perspektivy primeneniya pri COVID-19 [Effects of thymalin on immune systems, hemostasis, and cytokine levels in patients with various diseases. Application prospects for COVID-19]. *Vrach [Doctor]*. 2020;7:18-26. (In Russian)

2. Armitage J., Holmes M.V., Preiss D. Cholesteryl ester transfer protein inhibition for preventing cardiovascular events: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 73: 477-487.

3. Huang L.H. Interleukin-17 drives interstitial entrapment of tissue lipoproteins in experimental psoriasis. *Cell Metabol.* 2019; 29: 475-487.

4. Stefan R.J. Interleukin-6 family cytokines. *Cold Spring Harb. Perspect Biol.* 2018;10(2): 028415.

5. Ershler W.B. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1993; 41(2):176-81.

6. Pura M.C., Scheele C. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *FEBS J.* 2013;280(17):4131-4148.

7. Hintze K.J., Theil E.C. Cellular regulation and molecular interactions of the ferritins. *Cell Mol. Life Sci.* 2006;63:591–600.
8. Gao Y. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020;27:791-796.
9. Ganz T., Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin. Hematol.* 2009;46:387– 393.
10. Weinberg E.D., Miklossy J. Iron withholding: a defense against disease. *J. Alzheimers Dis.* 2008;13:451–463.
11. Kalantar-Zadeh K., Kalantar-Zadeh K., Lee G.H. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;1:9–18.
12. A.N. Il'nickij, M.V. Koroleva, A.A. SHarova, E.V. Kudashkina, A.V. Reznik, A.V. Borodulin, O.N. Belousova, Gipomobil'nost' - faktor snizheniya socializacii i kachestva zhizni u pacientov starshego vozrasta s serdechno-sosudistoj patologiej [Hypomobility is a factor in reducing socialization and quality of life in older patients with cardiovascular diseases]. *Nauchno-prakticheskij recenziruemyj zhurnal «Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki»* [Scientific journal «Current problems of health care and medical statistics»]. 2019; 4. Available at: <http://healthproblem.ru/magazines?text=302> (06.03.2022).

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

Ахмедов Тимур Артыкович – кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: timaxm@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3105-4322; SPIN-код: 5333-0721

Сагинбаев Урал Ринатович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: starosta-mpf@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9709-1882; SPIN-код: 3818-2006

Рукавишникова Светлана Александровна – доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-

Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: kdlb2@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3105-4322; SPIN-код: 7572-3297

Рыжак Галина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией возрастной клинической патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: secretary@gerontology.ru; ORCID: 0000-0003-2536-1438; SPIN-код: 5543-5974

Титарева Людмила Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 305004, Курская обл, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3, e-mail: kurskmed@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5727-8482; SPIN-код: 7132-3994

Information about authors

Timur A. Akhmedov, Ph. D., Associate professor, Senior Researcher, Laboratory of Age-Related Clinical Pathology, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology; 3 Dynamo av., St. Petersburg 197110; e-mail: timaxm@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3105-4322; SPIN-код: 5333-0721

Ural R. Saginbaev, Ph. D., Senior Researcher, Laboratory of Age-Related Clinical Pathology, St. Petersburg Institute of ORCID: 0000-0001-9709-1882; SPIN-код: 3818-2006

Svetlana A. Rukavishnikova, M.D., Associate professor, leading researcher at the Laboratory of Age-Related Clinical Pathology, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology; 3 Dynamo av., St. Petersburg 197110; e-mail: timaxm@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3105-4322; SPIN-код: 7572-3297

Galina A. Ryzhak, M.D., Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Deputy Director for Scientific Work, Head of the Laboratory of Age-related Clinical Pathology, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo av., St. Petersburg 197110; e-mail: secretary@gerontology.ru; ORCID: 0000-0003-2536-1438; SPIN-код: 5543-5974

Titareva Lyudmila Viktorovna – Phd (Medicine), associate Professor, Department of infectious diseases and epidemiology, Kursk State Medical University (KSMU), Russia, 305004, Kursk region, Kursk, Karl Marx street, 3, e-mail: kurskmed@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5727-8482; SPIN code: 7132-3994

Статья получена: 01.02.2022 г.
Принята к публикации: 30.03.2022 г.