

УДК 616-053.9

DOI 10.24412/2312-2935-2022-3-66-75

РЕАБИЛИТАЦИЯ И ОБРАТИМОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В АСПЕКТЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОГО КОНТИНУУМА

Т.А. Ахмедов^{1,2}, С.А. Рукавишников^{1,2}, У.Р. Сагинбаев^{1,2}, Н.В. Севастьянова³

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

²СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», г. Санкт-Петербург

³Медицинский центр «Промед», г. Москва

Введение. Патолофизиологический геронтологический континуум обозначает наличие причинно-следственных связей в сочетании гериатрического синдрома с общесоматическим заболеванием. К наиболее распространенным гериатрическим синдромам принято относить саркопению, которая характеризуется прогрессирующей потерей мышечной массы у людей пожилого и старческого возраста.

Цель: разработать и обосновать таргетные программы реабилитации при сочетании артериальной гипертензии и саркопении.

Материалы и методы: Для оценки эффективности целевых реабилитационных программ (ЦРП) проведено проспективное, контролируемое исследование, в ходе которого методом случайного отбора было сформировано две группы пациентов пожилого возраста, имеющих сочетание артериальной гипертензии и саркопении: контрольная (получали стандартные программы профилактики и реабилитации) и основная (данные люди получали ЦРП). Дизайн исследования согласован с локальным этическим комитетом, пациенты дали информированное согласие.

Результаты исследования: Внедрение ЦРП продемонстрировало, что через 3 месяца достоверно улучшились показатели, отражающие процессы инфламэйджинга. Так, уровень фактора некроза опухоли снизился на 27% в основной группе, при этом в контрольной группе исследуемый показатель достоверно не снизился; через 3 месяца уровень фактора некроза опухоли в основной группе был на 24,5 % ниже, чем в контрольной. Снизился уровень интерлейкина 1 бета в основной группе на 33,8%, при этом в контрольной группе исследуемый показатель достоверно не снизился; через 3 месяца уровень интерлейкина 1 бета в основной группе был на 34,7 % ниже, чем в контрольной. Повысился уровень противовоспалительного интерлейкина 4, на 44,2 % в основной группе, при этом в контрольной группе исследуемый показатель достоверно не изменился, через 3 месяца уровень интерлейкина 4 в основной группе был на 47 % выше, чем в контрольной.

Обсуждение: Включение ЦРП в комплекс превентивно-реабилитационных мер при саркопении нутритивного сопровождения, который направлен на управление важнейшими компонентами ПГК, а именно – супрессия процессов инфламэйджинга, снижение выраженности оксидативного стресса, активация метаболизма, подавление продукции патологически активных биологических молекул адипоцитами, приводит на органном уровне к оптимизации параметров мышечной функции, а на организменном – улучшению показателей скорости походки, передвижения, резистентности и качества жизни, связанного со здоровьем. Биологическая эффективность ЦРП развития саркопении и реабилитации была подтверждена протекцией оксидативного статуса и уменьшением выраженности инфламэйджинга.

Выводы: Таким образом, разработана и обоснована целевая реабилитационная программа, основанная на нутритивном сопровождении стандартных методов профилактики и коррекции патофизиологического геронтологического континуума. Установлено, что разработанная программа способна влиять на показатели, характеризующие биологический возраст: цитокиновый профиль, оксидативный статус.

Ключевые слова: патофизиологический геронтологический континуум, целевая реабилитация, биологический возраст.

REHABILITATION AND REVERSIBILITY OF BIOLOGICAL AGE IN THE ASPECT OF PATHOPHYSIOLOGICAL GERONTOLOGICAL CONTINUUM

T.A. Akmedov^{1,2}, S.A. Rukavishnikova^{1,2}, U.R. Saginbaev^{1,2}, N.V. Sevast'yanova³

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

²*St. Petersburg State Hospital No 2, St. Petersburg*

³*Promed Medical Center, Moscow*

Introduction. The pathophysiological gerontological continuum denotes the presence of cause-and-effect relationships in the combination of geriatric syndrome with generic disease. The most common geriatric syndromes are sarcopenia, which is characterized by progressive loss of muscle mass in elderly and senile people.

Purpose: to develop and substantiate targeted rehabilitation programs in the combination of hypertension and sarcopenia.

Materials and methods: To assess the effectiveness of targeted rehabilitation programs (CRP), a prospective, controlled study was conducted, during which two groups of elderly patients with a combination of hypertension and sarcopenia were formed by random selection: control (received standard prevention and rehabilitation programs) and basic (these people received CRP). Study design agreed with local ethics committee, patients gave informed consent.

Results: The implementation of CRP demonstrated that after 3 months, indicators reflecting the inflamaging processes improved significantly. Thus, the level of tumor necrosis factor decreased by 27% in the main group, while in the control group the studied indicator did not significantly decrease; at 3 months, the level of tumor necrosis factor in the main group was 24.5% lower than in the control group. The level of interleukin 1 beta in the main group decreased by 33.8%, while in the control group the studied indicator did not significantly decrease; at 3 months, the level of interleukin 1 beta in the main group was 34.7% lower than in the control group. The level of anti-inflammatory interleukin 4 increased by 44.2% in the main group, while in the control group the studied indicator did not change significantly, after 3 months the level of interleukin 4 in the main group was 47% higher than in the control group.

Discussion: Inclusion of CRP in the complex of preventive and rehabilitation measures for sarcopenia of nutritional support, which is aimed at managing the most important components of PGC, namely, suppressing inflamaging processes, reducing the severity of oxidative stress, activating metabolism, suppressing the production of pathologically active biological molecules by adipocytes, leads at the organ level to optimization of muscle function parameters, and at the organism level - improvement of gait speed, movement, resistance and health-related quality of life indicators. The biological effectiveness of the CRP for the development of sarcopenia and rehabilitation was confirmed by the protection of oxidative status and a decrease in the severity of inflamaging.

Conclusions: Thus, a targeted rehabilitation program based on nutritional support of standard methods for the prevention and correction of the pathophysiological gerontological continuum has been developed and substantiated. It was established that the developed program is able to influence the indicators characterizing biological age: cytokine profile, oxidative status.

Key words: pathophysiological gerontological continuum, targeted rehabilitation, biological age.

Актуальность. Патофизиологический геронтологический континуум (ПГК) – достаточно новый термин в области геронтологии и гериатрии, который обозначает наличие причинно-следственных связей в сочетании гериатрического синдрома с общесоматическим заболеванием. К наиболее распространенным гериатрическим синдромам принято относить саркопению, которая характеризуется прогрессирующей потерей мышечной массы у людей пожилого и старческого возраста [1]. Доказано, что патофизиологический геронтологический континуум значительно снижает качество жизни лиц старшей возрастной группы [2]. Особая значимость выработки стратегий в области геронтологии и гериатрии подчеркивается в поручениях Президента России В.В. Путина, а также в распоряжениях Правительства Российской Федерации №164-р от 05.02.2016 и №2539-р от 29.11.2016, в которых указывается необходимость разработки целого комплекса мер, направленных на стимулирование активного долголетия, улучшение качества жизни, использование знания, опыта и трудового потенциала старшего поколения как важного ресурса экономического роста страны [3].

Цель исследования: Разработать и обосновать таргетные программы реабилитации при сочетании артериальной гипертензии и саркопении.

Материалы и методы. Для оценки эффективности целевых реабилитационных программ (ЦРП) проведено проспективное, контролируемое исследование, в ходе которого методом случайного отбора было сформировано две группы пациентов, имеющих сочетание артериальной гипертензии и саркопении: контрольная (n=61, возраст 65 лет – 74 года, средний возраст $69,4 \pm 1,2$ года, мужчин – 31 чел., женщин – 30 чел.), данные люди получали стандартные программы профилактики и реабилитации; основная (n=62, возраст 65 – 74 года, средний возраст $69,3 \pm 1,2$ года, мужчин – 32 чел., женщин – 30 чел.), данные люди получали ЦРП. Дизайн исследования согласован с локальным этическим комитетом, пациенты дали информированное согласие.

Подбор компонентов ЦРП проводился методом *in silico* с помощью виртуального скрининга в сервисе прогнозирования спектра активности веществ, основывающегося на алгоритме общей неограниченной взаимосвязи между структурой и активностью. Данный сервис является «инструментом» для виртуальной хемогеномики, позволяющим

идентифицировать *in silico* наиболее вероятные лиганды для известных мишеней и наиболее вероятные мишени для известных лигандов, а также предсказывать эффекты, обусловленные взаимодействием конкретных лигандов с конкретными мишенями. Эффективность ЦРП оценивалась перед началом исследования и через 3 месяца применения программ по следующим параметрам: цитокиновый профиль, оксидативный статус, оценка качества жизни по опроснику SF-36.

SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале. Из них формируют два параметра: психологический и физический компоненты здоровья.

Результаты и обсуждение. В стандартную программу коррекции и реабилитации ПГК входят следующие мероприятия:

1. Определение силы кисти с помощью динамометра.
2. Реабилитационно-превентивные мероприятия по снижению гипомобильности (аэробные нагрузки средней интенсивности 150 минут в неделю, не менее 10 минут в день; упражнения для укрепления основных мышечных групп 3 дня в неделю; упражнения на баланс 3 раза в неделю).

В рамках выполнения исследования было предложено дополнить данную программу средствами нутрицевтической поддержки, отобранными методом компьютерной хемотоксикологии. Такому набору веществ в наилучшей степени соответствует Фрезубин® (Германия), который содержит мальтодекстрин; молочный белок (казеин); соевый белок; рыбий жир (с соевым лецитином); микроэлементы; витамин А; β-каротин; витамин Е; витамин D3; витамин С; витамин В1; витамин В2; витамин В6, витамин В12; ниацин; фолиевая кислота; пантотеновая кислота; витамин К1; биотин, а также препараты витамина D.

Внедрение ЦРП продемонстрировало, что через 3 месяца достоверно улучшились показатели, отражающие процессы инфламэйджинга. Так, уровень фактора некроза опухоли снизился на 27% в основной группе, при этом в контрольной группе исследуемый показатель достоверно не снизился; через 3 месяца уровень фактора некроза опухоли в основной группе был на 24,5 % ниже, чем в контрольной. Снизился уровень интерлейкина 1 бета в основной группе на 33,8%, при этом в контрольной группе исследуемый показатель достоверно не снизился; через 3 месяца уровень интерлейкина 1 бета в основной группе был на 34,7 % ниже,

чем в контрольной. Повысился уровень противовоспалительного интерлейкина 4, на 44,2 % в основной группе, при этом в контрольной группе исследуемый показатель достоверно не изменился, через 3 месяца уровень интерлейкина 4 в основной группе был на 47 % выше, чем в контрольной (таблица 1). Достоверного изменения соотношения уровней экспрессии CD4/CD8 и уровня С-реактивного белка обнаружено не было.

Таблица 1

Цитокиновый профиль при реализации ЦРП при ПГК (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=61)		Основная группа (n=62)	
	До	Через 3 месяца	До	Через 3 месяца
Фактор некроза опухоли - альфа (пг/мл)	239,5±1,7	226,1±1,7	234,5±1,8	171,5±1,4 *,**
Интерлейкин 1 бета (пг/мл)	275,1±1,6	271,2±1,6	267,3±1,3	177,1±1,4 *,**
Интерлейкин 4 (пг/мл)	5,4±0,5	5,1±0,5	5,2±0,5	7,5±0,3*,**

* $p < 0,05$ между показателями до и через 3 месяца;

** $p < 0,05$ между показателями контрольной и основной групп.

После применения ЦРП через 3 месяца достоверно улучшились показатели оксидативного статуса. Снизился уровень глутатион-пероксидазы в эритроцитах в основной группе на 31,0%, при этом в контрольной группе исследуемый показатель достоверно не снизился; через 3 месяца уровень глутатион-пероксидазы в основной группе был на 28,9 % ниже, чем в контрольной. Снизился уровень свободных жирных кислот в основной группе на 33,5%, при этом в контрольной группе исследуемый показатель достоверно не снизился; через 3 месяца уровень свободных жирных кислот в основной группе был на 35,8 % ниже, чем в контрольной (таблица 2).

Проведенное на базе опросника SF-36 анкетирование показало, что на основании анализа динамики структуры саркопении установлено, что применение ЦРП при ПГК приводит к снижению рисков развития саркопении до 19,5%, что сопровождается улучшением качества жизни, связанного со здоровьем (рисунок).

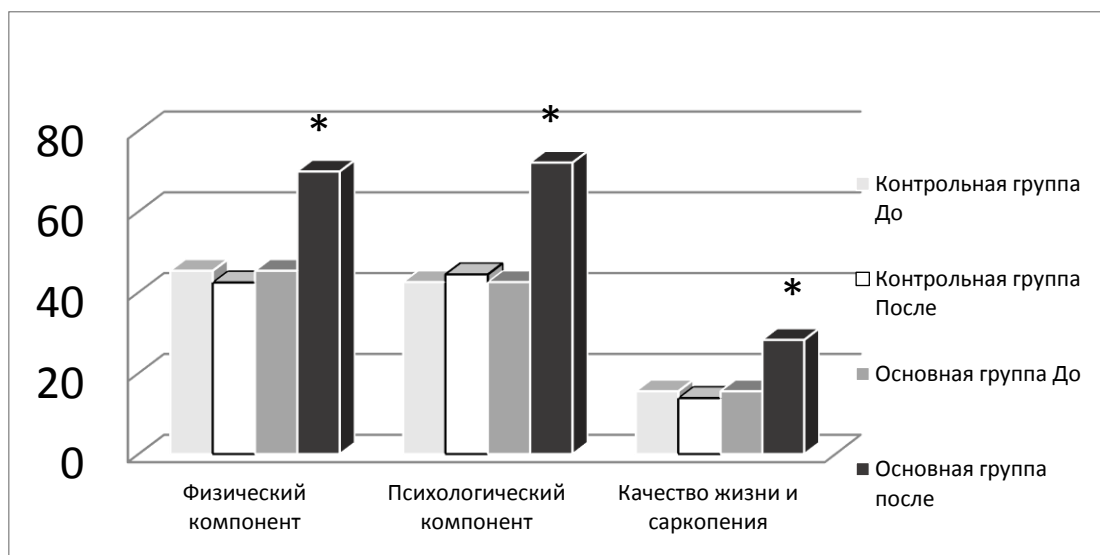
Таблица 2

Динамика показателей оксидативного статуса в процессе реализации ЦРП при ПГК (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=61)		Основная группа (n=62)	
	До	Через 3 месяца	До	Через 3 месяца
Глутатион-пероксидаза в эритроцитах (Ед/л)	233,2±1,8	224,3±1,8	231,2±1,8	159,6±1,7*,**
Свободные жирные кислоты (мг-экв/л)	268,1±1,2	258,1±1,2	275,2±1,2	183,1±1,8*,**

* $p < 0,05$ между показателями до и через 3 месяца;

** $p < 0,05$ между показателями контрольной и основной групп.



* $p < 0,05$

Рисунок. Динамика качества жизни при артериальной гипертензии и саркопении (баллы, по шкалам опросника SF-36).

Включение ЦРП в комплекс превентивно-реабилитационных мер при саркопении нутритивного сопровождения, который направлен на управление важнейшими компонентами ПГК, а именно – супрессия процессов инфламэйджинга, снижение выраженности оксидативного стресса, активация метаболизма, подавление продукции патологически активных биологических молекул адипоцитами, приводит на органном уровне к оптимизации параметров мышечной функции, а на организменном – улучшению показателей скорости походки, передвижения, резистентности и качества жизни, связанного со здоровьем.

Биологическая эффективность ЦРП развития саркопении и реабилитации лиц старшей возрастной группы с саркопенией и артериальной гипертензией была подтверждена протекцией оксидативного статуса в виде снижения уровня глутатион-пероксидазы, уровня свободных жирных кислот и уменьшением выраженности инфламэйджинга в виде снижения уровня фактора некроза опухоли, провоспалительного интерлейкина-1 бета, повышения уровня противовоспалительного интерлейкина-4.

Заключение. Таким образом, включение ЦРП в стандартную программу профилактики и коррекции ПГК позволяет подавлять процессы инфламэйджинга, уменьшать выраженность оксидативного стресса, подавлять продукцию патологически активных биологических молекул адипоцитами, и в целом улучшает качество жизни людей пожилого и старческого возраста, за счет корректировки фактического биологического возраста человека.

Список литературы

1. Ильницкий А.Н., Королева М.В., Шарова А.А. и др. Гипомобильность - фактор снижения социализации и качества жизни у пациентов старшего возраста с сердечно-сосудистой патологией. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019; 4: 115-126.
2. Подобед И.В., Прощаев К.И., Ахмедов Т.А. и др. Гериатрические аспекты течения хронической сердечной недостаточности. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021; 1: 303-325.
3. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Жернакова Н.И. Основные гериатрические синдромы: учебное пособие. Белгород, 2012. 228 с.: ил.
4. Восканян Ю.Э., Шикина И.Б. Управление безопасностью медицинской помощи в современном здравоохранении. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019; 1(35): 18–31.DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.018-031
5. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Султанова С.С. и др. Биопсихосоциальная модель активирующего ухода за людьми пожилого и старческого возраста на дому. Успехи геронтологии. 2019;1-2 (32):243-249
6. Шикина И.Б., Вардосанидзе С.Л., Сорокина Н.В., Эккерт Н.В. Проблемы лечения пациентов пожилого и старческого возраста в многопрофильном стационаре. Проблемы управления здравоохранением. 2006; 6 (31): 61-64.

7. Полторацкий А.Н., Прощаев К.И., Ильницкий А.Н. и др. Терапия рака легкого в пожилом и старческом возрасте и проблемы лечения сопутствующей соматической патологии. *Фундаментальные исследования*. 2012; 8(2):392-395.

8. Шкода А.С., Шикина И.Б., Ведяшкина С.Г. и др. Хирургическая помощь пациентам старше трудоспособного возраста в стационаре города Москвы. *Клиническая геронтология*. 2020; 5-6 (26) 22-27 DOI: 10.26347/1607-2499202005-06022-027

9. Стояков А.М., Ильницкий А.Н., Бессарабов В.И. [и др.]. Сигнальные молекулы и ulcerogenesis в пожилом возрасте. *Фундаментальные исследования*. 2012; 10(1):122-125.

References

1. Il'nickij A.N., Koroleva M.V., Sharova A.A., Kudashkina E.V., Reznik A.V., Borodulin A.V., Belousova O.N. Gipomobil'nost' - faktor snizhenija 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 pathology]. *Sovremennye problemy zdavoohranenija i medicinskoj statistiki* [Current Health and Medical Statistics Issues]. 2019; 4: 115-126.

2. Podobed I.V., Proshhaev K.I., Ahmedov T.A., Rukavishnikov A.S., Kovalenko O.Ju. Geriatricheskie aspekty techenija hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti [Geriatric aspects of chronic heart failure]. *Sovremennye problemy zdavoohranenija i medicinskoj statistiki* [Current Health and Medical Statistics Issues]. 2021; 1: 303-325.

3. Proshhaev K.I., Il'nickij A.N., Zhernakova N.I. Osnovnye geriatricheskie sindromy: uchebnoe posobie [Major Geriatric Syndromes: A Textbook]. Belgorod, 2012. 228 s.: il.

4. Voskanyan JE, Shikina IB. Upravlenie bezopasnost'yu medicinskoj pomoshchi v sovremennom zdavoohranenii. Medicinskie tekhnologii. [Management of the safety of medical care in modern health care. Medical technologies]. *Ocenka i vybor*. [Evaluation and selection]. 2019; 1(35): 18–31.DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.018-031 (In Russian)

5. Ilnitsky A.N., Proshchaev K.I., Sultanova S.S., Lyutsko V.V. Biopsihosocial'naya model' aktiviruyushchego uhoda za lyud'mi pozhilogo i starcheskogo vozrasta na domu. [and others]. [Biopsychosocial model of activating care for elderly and senile people at home. *Uspekhi gerontologii*. [Successes of gerontology]. 2019;1-2 (32):243-249 (In Russian)

6. Shikina I.B., Vardosanidze S.L., Sorokina N.V., Ekkert N.V. Problemy lecheniya pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta v mnogoprofil'nom stacionare. [Problems of treatment of elderly

and senile patients in a multidisciplinary hospital]. Problemy upravleniya zdavoohraneniem. [Health management issues]. 2006; 6 (31): 61-64.

7. Poltoratsky A.N., Proschaev K.I., Ilitsky A.N., Ryzhak G.A., Chaplygina M.A., Lyutsko V.V. Terapiya raka legkogo v pozhilom i starcheskom vozraste i problemy lecheniya soputstvuyushchej somaticheskoy patologii. [Therapy of lung cancer in the elderly and senile age and problems of treatment of concomitant somatic pathology]. Fundamental'nye issledovaniya. [Fundamental research]. 2012; 8(2):392-395. (In Russian).

8. Skoda A.S., Shikina I.B., Vedyashkina S.G., Kolyutskaya E.O., Abrosimova T.Yu. Hirurgicheskaya pomoshch' pacientam starshe trudospobnogo vozrasta v stacionare goroda Moskvy. [Surgical care of patients older than working age in a hospital in the city of Moscow]. Klinicheskaya gerontologiya. [Clinical gerontology]. 2020; 5-6 (26) 22-27 DOI: 10.26347/1607-2499202005-06022-027

9. Stoyakov A.M., Ilitsky A.N., Bessarabov V.I. [and others]. Signal'nye molekuly i ul'cerogenez v pozhilom vozraste. [Signaling molecules and ulcerogenesis in old age.] Fundamental'nye issledovaniya. [Basic research]. 2012; 10(1):122-125. (In Russian)

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», заведующий отделом иммунологических исследований КДЛ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; e-mail: timaxm@mail.ru; ORCID 0000-0002-3105-4322; SPIN-код: 5333-0721

Рукавишникова Светлана Александровна – доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», заведующий Клинико-диагностической лабораторией СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; e-mail: kdlb2@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3105-4322; SPIN-код: 7572-3297

Сагинбаев Урал Ринатович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», врач клинической лабораторной диагностики КДЛ

СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; тел.: 89061014350; e-mail: starosta-mpf@mail.ru; ORCID 0000-0001-9709-1882; SPIN-код: 3818-2006

Севастьянова Наталья Владимировна – врач-эндокринолог, диетолог, Медицинский центр ООО «Промед», 127473, Москва, Самотечная, 5; e-mail: superdietolog@inbox.ru. ORCID ID: 0000 – 0002 – 6218-2714

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; Head of Immunological Research Department, St. Petersburg State Hospital No 2, 5 Uchebny str., St. Petersburg 194354; e-mail: timaxm@mail.ru; ORCID 0000-0002-3105-4322; SPIN-код: 5333-0721

Svetlana A. Rukavishnikova, M.D., Associate professor, leading researcher at the Laboratory of Age-Related Clinical Pathology, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology; Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, St. Petersburg State Hospital No 2, 5 Uchebny str., St. Petersburg 194354; e-mail: timaxm@mail.ru; ORCID 0000-0002-3105-4322; SPIN-код: 7572-3297

Ural R. Saginbaev, Ph. D., Senior Researcher, Laboratory of Age-Related Clinical Pathology, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology; clinical laboratory diagnostician, St. Petersburg State Hospital No 2, 5 Uchebny str., St. Petersburg 194354; e-mail: starosta-mpf@mail.ru; ORCID 0000-0001-9709-1882; SPIN-код: 3818-2006

Sevast'yanova Natal'ya Vladimirovna – endocrinologist, dietitian, Promed Medical Center, 127473, Moscow, Samotechnaya, 5; e-mail: superdietolog@inbox.ru. ORCID 0000 – 0002 – 6218-2714

Статья получена: 01.05.2022 г.
Принята к публикации: 29.06.2022