

УДК 613.98

DOI 10.24412/2312-2935-2022-5-249-269

## ОБЗОР СОВРЕМЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ О ВЛИЯНИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ СТАРЕНИЕ

*Ю.А. Мезенцев, О.А. Осипова*

*НИИУ «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород*

**Введение.** Анализ отечественной и зарубежной литературы последних лет, а также результаты, полученные в Научном центре проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, свидетельствуют о том, что окислительный стресс сопровождает и/или является одним из ключевых патогенетических звеньев в развитии преждевременного старения.

**Цель.** Изучить влияние оксидативного стресса на процессы преждевременного старения по данным научных публикаций.

**Материал и методы.** Изучены литературные данные по поисковым словам – преждевременное старение, оксидативный стресс, биологический возраст за 2017 – 2022 года в компьютерных базах данных, PubMed, Medical-Science, Elibrary, Ceeol, JSTOR, Web of Science, Scopus.

**Результаты.** Разрушительное действие избыточных концентраций свободных радикалов проявляется ускорением процессов старения, провоцированием воспалительных процессов в мышечных, соединительных и других тканях, неправильным функционированием циркуляционной, нервной систем.

**Выводы.** Проблемы старения широко обсуждаются научным сообществом. Рассматриваются разные теории старения организма, среди которых все большую популярность приобретает теория оксидативного стресса (теория СР). Большинство исследователей отмечают, что с возрастом в клетках повышается уровень АФК, увеличивается интенсивность окислительных процессов в митохондриях, снижается АОЗ. Активно ведутся поиски средств воздействия на оксидативный стресс, изучаются разные виды антиоксидантов, ведется разработка трехмерных супрамолекулярных ансамблей, обладающих внутренней антиоксидантной активностью и способных эффективно противостоять оксидативному стрессу. Однако практически все указанные исследования проведены на клетках животных. Поэтому до сих пор обсуждается вопрос, насколько правомерно экстраполировать приведенные данные на процессы старения организма в целом и на человеческий организм. Исследования в этом направлении продолжаются.

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, старение, преждевременное старение, обзор литературы.

## REVIEW OF CURRENT INFORMATION IMPACT OF OXIDATIVE STRESS ON PREMATURE AGING

*Y.A. Mezentsev, O.A. Osipova*

*Belgorod state national research University, Belgorod*

**Introduction.** The analysis of domestic and foreign literature of recent years, as well as the results obtained at the Scientific Center for Family Health and Human Reproduction with RAMS, indicate that oxidative stress accompanies and/or is one of the key pathogenetic links in the development of premature aging.

**Goal.** To study the effect of oxidative stress on the processes of premature aging according to scientific publications.

**Material and methods.** The literature data on search words – premature aging, oxidative stress, biological age for 2017-2022 in computer databases, PubMed, Medical–Science, Elibrary, Ceol, JSTOR, Web of Science, Scopus were studied.

**Results.** The destructive effect of excessive concentrations of free radicals is manifested by accelerating the aging process, provoking inflammatory processes in muscle, connective and other tissues, improper functioning of the circulatory, nervous systems.

**Conclusions.** The problems of aging are widely discussed by the scientific community. Various theories of aging of the body are considered, among which the theory of oxidative stress (CP theory) is becoming increasingly popular. Most researchers note that with age, the level of ROS in cells increases, the intensity of oxidative processes in mitochondria increases, and AOS decreases. The search for means of influencing oxidative stress is actively underway, various types of antioxidants are being studied, three-dimensional supramolecular ensembles with internal antioxidant activity and capable of effectively resisting oxidative stress are being developed. However, almost all of these studies have been conducted on animal cells. Therefore, the question of whether it is legitimate to extrapolate these data to the aging processes of the body as a whole and to the human body is still being discussed. Research in this direction continues.

**Keywords:** oxidative stress, aging, premature aging, literature review.

**Введение.** На сегодняшний день нет стандартов, принятых и утверждённых мировым медицинским сообществом, отражающих возможность точного определения биологического возраста человека. В связи с этим данный аспект будет рассмотрен с множества сторон, опираясь на анализ отечественной и зарубежной литературы.

Анализ отечественной и зарубежной литературы последних лет, а также результаты, полученные в Научном центре проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, свидетельствуют о том, что окислительный стресс сопровождает и/или является одним из ключевых патогенетических звеньев в развитии преждевременного старения. Оксидативным стрессом считают нарушение баланса между образованием свободных радикалов и механизмов антиоксидантной защиты [1]. При преждевременном старении в клетках

увеличивается уровень активных форм кислорода, повышается интенсивность окислительных процессов в митохондриях, снижается антиоксидантная защита. В настоящее время ведутся поиски методов воздействия на оксидативный стресс, изучаются естественные и синтетические антиоксиданты, оценивается их влияние на интенсивность окислительных процессов в клетках и организме человека в целом [2-5].

**Цель.** Изучить влияние оксидативного стресса на процессы преждевременного старения по данным научных публикаций.

**Материал и методы.** Изучены литературные данные по поисковым словам – преждевременное старение, оксидативный стресс, биологический возраст за 2017 – 2022 года в компьютерных базах данных, PubMed, Medical-Science, Elibrary, Ceeol, JSTOR, Web of Science, Scopus.

**Результаты и обсуждение.** Современной геронтологией накоплен обширный фактический материал о механизмах старения человеческого организма, выявлен вклад в старение разных метаболических нарушений. Так, показано влияние перекисного окисления липидов (ПОЛ) на темпы старения организма и геропротективные свойства антиоксидантов, определено увеличение с возрастом доли в тканях гликозилированных белков.

Старение - это сложный и адаптивный процесс, характеризующийся снижением гомеостатической реакции в результате накопленного физиологического, биохимического, психологического и социального истощения организма с течением времени [6].

В биологии и медицине распространено понимание нормы как среднестатистического варианта («математическая норма»). Это очень существенная, но все же недостаточная категория, так как нормальная (оптимальная) жизнедеятельность и здоровье могут сохраняться в достаточно широком диапазоне изменчивости физиологических показателей. Следовательно, норма должна включать не только математическую норму, но и серию отклонений от нее в известных пределах. Несмотря на то, что нормы, отражающие возрастные характеристики отражаются крайне субъективно, суть онтогенеза остается единой, он последовательно проходит несколько этапов, последовательность которой программируется на этапе развития организма и включает в себя этап становления, зрелость и угасание [6].

Следует отметить, что каждая возрастная категория характеризуется специфичными для нее нормами, которые являются крайне динамичными и зависят от множества факторов, в том числе и популяции, в которой проживает индивидуум. Данного мнения придерживаются

многие ученые, в частности G. Kertli в своем исследовании подтвердил данную теорию, изучив различные популяции и особенности возрастных норм для каждой из них.

На сегодняшний день нет стандартов, принятых и утвержденных мировым медицинским сообществом, отражающих возможность точного определения биологического возраста человека. В связи с этим данный аспект будет рассмотрен с множества сторон, опираясь на анализ отечественной и зарубежной литературы.

С молекулярной точки зрения человеческое тело полно теломер, или участков белковых структур ДНК на концах хромосом. Теломеры помогают сохранить генетическую информацию, которая помогает вам выглядеть молодо и бодро. Часть теломер теряется, когда каждая клетка делится, хотя фермент, называемый теломеразой, помогает восполнить это. Со временем теломеры естественным образом укорачиваются с возрастом и подвергают вашу ДНК повреждению и в конечном итоге отмирают. Этот процесс известен как внутреннее старение (иногда называемое хронологическим старением). Это уникально для каждого человека, поскольку полностью связано с вашей генетикой. Однако определенные факторы окружающей среды и поведенческие факторы могут ускорить процесс укорочения теломер, что делает вашу ДНК более подверженной повреждениям. Это называется внешним старением [7].

В результате преждевременное старение может наступить задолго до того, как это ожидалось. Другими словами, ваши биологические часы более продвинуты, чем ваши хронологические часы. Контролируемые факторы, такие как стресс, курение и пребывание на солнце, могут играть определенную роль в ускорении внешнего старения.

Свободнорадикальная теория старения является наиболее обновленной теорией, и концепция свободных радикалов, играющих определенную роль, была описана Харманом в 1956 году. Хотя гипотеза старения, связанная с окислительным стрессом, по-прежнему связана с патофизиологическими изменениями, она также является предметом продолжающихся дискуссий.

Преждевременное старение можно определить как состояние человека, при котором во многих тканях и органах проявляются признаки ускоренного старения. Процесс старения индивидуален для каждого человека. Это явление можно определить как способность организма адаптироваться к физиологии и психологии окружающей среды, которая постепенно снижается, что в конечном итоге приводит к смерти. Это вызвано сочетанием внутренних и внешних факторов. Однако есть некоторые признаки, которые считаются преждевременными, если вы начинаете замечать их к 35 годам. Эти изменения неизбежны.

Стоит отметить, что существует несколько способов обратить вспять или даже уменьшить признаки преждевременного старения. Стрессовый образ жизни может спровоцировать этот процесс. Исследование 2019 года, проведенное в США показало, что плохое качество сна может повлиять на здоровье кожи, а также является причиной преждевременного старения. Согласно исследованию, проведенному в 2021 году, чрезмерное количество гормонов стресса может привести к более быстрому старению вашего тела [8].

Важно понимать, что преждевременное старение отличается от прогерии. Прогерия - редкое неизлечимое заболевание, при котором ребенок быстро стареет. Пациенты с прогерией живут до середины подросткового возраста и до 20 лет. Это заболевание также может привести к сердечным осложнениям, которые могут привести к летальному исходу. Человек с прогерией также может подвергаться повышенному риску инсульта.

Преждевременное старение также может повлиять на психическое состояние человека и вызвать депрессию или беспокойство. Установлено, что пожилые люди испытывают потерю интереса к жизни, пренебрежение к внешнему виду и гигиене. Также обнаружено, что они выражают повторяющиеся мысли о смерти или самоубийстве. Данные свидетельствуют о том, что некоторые естественные изменения в организме, связанные с этим процессом, могут увеличить риск возникновения депрессии. Женщины, которые живут одни и не могут социально взаимодействовать с людьми, часто страдают парафренией, которая представляет собой психическое состояние, характеризующееся паранойей, галлюцинациями, бредом, протекающим без истощения интеллекта или личности [9].

Много споров относительно роли окислительно-восстановительного гомеостаза в старении основано на том факте, что большинство исследований АФК-зависимых механизмов было проведено на видах, которые относительно недолговечны. Но исследователи, выступающие за эту теорию окислительного стресса, сосредотачиваются на филогенетически разнообразных видах с экстремальной продолжительностью жизни и выявлении причинных механизмов отличающих их от короткоживущих родственных видов.

Разрушительное действие избыточных концентраций свободных радикалов проявляется ускорением процессов старения, провоцированием воспалительных процессов в мышечных, соединительных и других тканях, неправильным функционированием циркуляционной, нервной систем.

Свободные радикалы представляют собой высокореактивные атомы или молекулы с одним или несколькими неспаренными электронами во внешней оболочке и могут

образовываться при взаимодействии кислорода с определенными молекулами. Эти радикалы могут образовываться в клетках путем потери или принятия одного электрона, следовательно, действуя как окислители или восстановители.

Термины активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота (RNS) относятся к реакционноспособным радикальным и нерадикальным производным кислорода и азота, соответственно [10].

Активные формы кислорода и азота (RON) вырабатываются всеми аэробными клетками и играют важную роль в старении, а также в возрастных заболеваниях. Генерация RONS не только ограничивается определением вредных эффектов, но также участвует в извлечении энергии из органических молекул, в иммунной защите и в процессе передачи сигналов. Существуют эндогенные и экзогенные источники RONS:

Эндогенные источники RON включают никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH) оксидазу, миелопероксидазу (MPO), липоксигеназу и ангиотензин II. NADPH-оксидаза является преобладающим источником радикального супероксидного аниона ( $O_2 \bullet^-$ ), который образуется в результате одноэлектронного восстановления молекулярного кислорода, при этом электроны доставляются NADPH, во время клеточного дыхания. Большая часть  $O_2$  дисмутируется в перекись водорода ( $H_2O_2$ ) супероксиддисмутазой (SOD).  $H_2O_2$  не является свободным радикалом, поскольку у него нет неспаренных электронов, но он способен образовывать высокореактивный гидроксильный ион АФК (ОН) в результате реакции Фентона или Хабера–Вайса.

Гидроксильные радикалы чрезвычайно реакционноспособны и особенно реагируют с фосфолипидами в клеточных мембранах и белках. В нейтрофилах  $H_2O_2$  в присутствии хлорида и MPO может превращаться в хлорноватистую кислоту, АФК, особенно повреждающую клеточные белки. Оксид азота (NO) вырабатывается из L-аргинина тремя основными изоформами синтазы оксида азота (NOS): эпителиальной NOS, связанной с расширением сосудов и сосудистой регуляцией, нейрональной NOS, связанной с внутриклеточной передачей сигналов, и индуцируемой NOS, активируемой в ответ на различные сигналы эндотоксина или цитокинов. Наконец,  $O_2$  может вступать в реакцию с NO с образованием другой относительно реакционноспособной молекулы, пероксинитрита ( $ONOO^-$ ).

Гидроксильные радикалы чрезвычайно реакционноспособны и особенно реагируют с фосфолипидами в клеточных мембранах и белках. В нейтрофилах  $H_2O_2$  в присутствии

хлорида и МРО может превращаться в хлорноватистую кислоту, АФК, особенно повреждающую клеточные белки. Оксид азота (NO) вырабатывается из L-аргинина тремя основными изоформами синтазы оксида азота (NOS): эпителиальной NOS, связанной с расширением сосудов и сосудистой регуляцией, нейрональной NOS, связанной с внутриклеточной передачей сигналов, и индуцируемой NOS, активируемой в ответ на различные сигналы эндотоксина или цитокинов. Наконец, O<sub>2</sub> может вступать в реакцию с NO с образованием другой относительно реакционноспособной молекулы, пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>).

Экзогенными источниками RON являются загрязнение воздуха и воды, табак, алкоголь, тяжелые или переходные металлы, наркотики (например, циклоспорин, такролимус, гентамицин и блеомицин), промышленные растворители, приготовление пищи (например, копченое мясо, отработанное масло и жир) и радиация, которые внутри организма метаболизируются в свободные радикалы.

RON, независимо от того, являются ли они эндогенными или экзогенными, вызывают окислительную модификацию каждой из основных клеточных макромолекул (углеводов, липидов, белков и ДНК), которые также могут быть использованы в качестве маркеров окислительного стресса [1,6,10].

По-прежнему в научном мире ведутся споры о влиянии митохондриального оксидативного стресса на старение. Как известно, митохондрии – энергетические «станции» клеток, которые отвечают за синтез в них аденозинтрифосфата, а поскольку в добыче энергии задействован кислород, попутно происходит накопление вредных побочных продуктов – СР. Ученые из Гетеборгского университета (Швеция) обнаружили, что «выключение» некоторых митохондриальных белков замедляет процесс старения. Речь идет о белках «внутреннего хозяйства», называемых белками трансляционного контроля митохондрий (mitochondrial translational control – МТС) и необходимых для нормального биосинтеза в этих органеллах. МТС-белки влияют на стабильность генома клетки, упаковку хроматина и способность клетки избавляться от поврежденных и опасных белков. Исследователи экспериментально подавляли синтез ряда белков из МТС-группы и наблюдали «засыпание» значительной части клеточного генома (ДНК в хромосомах оказывалась плотно упакованной и закрытой для чтения), увеличение срока жизни клеточных белков и активизацию «систем уборки». В итоге при «выключенных» МТС белках клетки жили дольше.

Описано несколько окислительных изменений в белках. Карбонил белка (ПК) образуется в результате реакции окислителей Фентона с остатками лизина, аргинина, пролина и треонина в боковых цепях белка. Карбонильные группы могут также образовываться в результате связывания продуктов окисления альдегидных липидов с остатками лизина, цистеина или гистидина, называемых реакциями присоединения Михаэля.

Реакции между RNS и остатками тирозина, свободными или внутри полипептидных последовательностей, индуцируют образование нитротирозина (NT). Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) являются основными переносчиками холестерина в ткани организма. Окисление ЛПНП представляет собой сложный процесс, в ходе которого как белок, так и липиды подвергаются окислительным изменениям, которые могут вызвать накопление холестерина. Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), в частности линолевая и арахидоновая кислоты, являются другими важными мишенями перекисного окисления липидов, опосредуемого гидроксильными и пероксильными радикалами. В зависимости от типа ПНЖК, подвергающихся окислению липидов, образуется несколько различных реакционноспособных альдегидов, таких как транс-4-гидрокси-2-ноненал (4-HNE), малоновый диальдегид (MDA) и изопростаны (F2-IsoPs). Аминогруппы лизина и аргинина вступают в реакцию с карбонильными группами углеводов в процессе, называемом гликокислением, что приводит к образованию конечных продуктов ускоренного гликирования (AGEs). Основные AGE включают гидроимидазолон, N $\epsilon$ -карбоксиметиллизин, пентозидин и глюкозепан. Окислительное повреждение ДНК приводит к нескольким мутагенным повреждениям, включая 2-гидроксиаденин, 8-оксоаденин, 5-гидроксицитозин, цитозин гликоль, тимин и гликоль. Наиболее мутагенными последствиями окислительного стресса для ДНК являются повреждения 8-оксо-7,8-дигидро-гуанина (8-oxoGuo) и 8-оксо-7,8-дигидро-2'-деоксигуанозина (8-oxodG), но среди них наиболее повторяющимся является 8-oxoGuo, который может привести к событиям преобразования от-к-Т [11].

Антиоксидантная защита защищает биологические системы от токсичности свободных радикалов и включает в себя как эндогенные, так и экзогенные молекулы.

Эндогенные антиоксиданты включают ферментативные и неферментативные пути.

Основными антиоксидантными ферментами являются СОД, каталаза (CAT) и глутатионпероксидаза (GSH-Px). Как упоминалось выше, O<sub>2</sub> превращается SOD в H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, который разлагается CAT до воды и кислорода, предотвращая образование гидроксильных радикалов. Кроме того, GSH-Px превращает пероксиды и гидроксильные радикалы в

нетоксичные формы путем окисления восстановленного глутатиона (GSH) в глутатиондисульфид, а затем восстанавливается до GSH глутатионредуктазой. Другими антиоксидантными ферментами являются глутатион-S-трансфераза и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа.

Неферментативные антиоксиданты представляют собой молекулы, которые взаимодействуют с RON и прекращают цепные реакции свободных радикалов: билирубин,  $\alpha$ -токоферол (витамин E) и  $\beta$ -каротин присутствуют в крови, в то время как альбумин и мочевиная кислота составляют 85% антиоксидантной способности плазмы.

Экзогенные антиоксиданты включают аскорбиновую кислоту (витамин C), которая поглощает гидроксильный и супероксидный радикал-анион,  $\alpha$ -токоферол (витамин E), который участвует в перекисном окислении липидов клеточных мембран, и фенольные антиоксиданты, которые включают производные стильбена (ресвератрол, фенольные кислоты и флавоноиды), масляные лецитины, селен, цинк, и такие лекарства, как ацетилцистеин.<sup>16</sup> Окислительный стресс возникает, когда существует дисбаланс между образованием и удалением RON из-за перепроизводства и / или нарушения способности нейтрализовать их или восстановить полученное повреждение.

В последние годы гипотеза о том, что генерируемые митохондриями активные формы кислорода играют определенную роль в старении организма, была непосредственно проверена как на моделях беспозвоночных, так и на млекопитающих. Первоначальные результаты предполагают, что окислительное повреждение, в частности уровень супероксида, действительно играет роль в ограничении продолжительности жизни беспозвоночных, таких как *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans*. В модельных системах млекопитающих влияние окислительного стресса на продолжительность жизни менее ясно, но есть доказательства того, что антиоксидантная терапия защищает от возрастной дисфункции, включая снижение когнитивных способностей [12].

Постоянное образование свободных радикалов, главным образом активных форм кислорода (АФК), является основной характеристикой всех живых систем, которые используют кислород для своего основного метаболизма. Прежде всего, АФК считаются неотъемлемым компонентом базовой клеточной регуляции и, безусловно, сигнальных путей, подавляя прогрессирование опухоли, которая составляет основу большинства химиотерапевтических и радиотерапевтических средств. Наиболее распространенными АФК являются супероксидные радикалы ( $O_2$ ) и перекись водорода ( $H_2O_2$ ), которые могут

стимулировать последовательные реакции, приводящие к дальнейшему образованию свободных радикалов и связанному с этим окислительному повреждению клеточных стенок.

С другой стороны, существует несколько антиоксидантных комплексов, которые защищают целостность клеток от повреждений, вызванных свободными радикалами, нейтрализуя окислительные элементы. Супероксиддисмутаза является основным антиоксидантным ферментом, который преобразует  $O_2$  в  $H_2O_2$ , а затем другой фермент, расположенный в пероксисомах, каталаза, утилизирует  $H_2O_2$ , превращая его в  $O_2$  и  $H_2O$ . Жизненно важно поддерживать баланс такого клеточного гомеостаза на уровне, при котором АФК не способны повреждать клетки. Избыток АФК не только наносит ущерб клеточным липидам и ДНК, но также участвуют в посттрансляционной дисфункции белков или ферментов, участвующих в поддержании жизнеспособности и функции клеток. Соответственно, известно, что окислительный стресс и сопутствующий путь, воспаление, вовлечены в патологию многочисленных заболеваний человека, включая рак, нейродегенеративные заболевания, ревматоидный артрит и диабет. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (т.е. ожирение, диабет, гипертония и атеросклероз) связаны с воспалительным путем, опосредованным  $IL-1\alpha$ ,  $IL-6$ ,  $IL-8$ , и повышенным клеточным старением.

Более того, кальцификация сосудов связана с вызванной SASP остеобластической трансдифференцировкой стареющих гладкомышечных клеток. Хроническая обструктивная болезнь легких, билиарный цирроз, холангит и остеоартрит имеют несколько общих повреждающих профилей оксидативного стресса, включая  $IL-6$ ,  $IL-8$  и MMP.

ССЗ являются ведущей причиной заболеваемости и смертности среди пожилых людей, а атеросклероз играет решающую роль в качестве основного причинного события. Несколько исследований доказали, что толерантность сердца к окислительному стрессу снижается с возрастом из-за снижения концентрации антиоксидантных ферментов (т.е. GSH-Px и SOD), способствующих развитию изменений сердечно-сосудистой системы.

Имеющиеся в настоящее время данные связывают атеросклероз с окисленным холестерином ЛПНП (oxLDL) как соединением, главным образом ответственным за его выработку, в том числе при преждевременном старении. На самом деле, различные исследования показали значительную связь между ЛПОНП и более высокой артериальной жесткостью, независимо от других традиционных факторов риска ССЗ. Так увеличение уровня ЛПОНП с возрастом может усиливать атерогенность ЛПНП из-за прооксидантной и

провоспалительной среды, характерной для пожилых людей. И наоборот, данные для набора данных InCHIANTI, 9-летнего последующего популяционного исследования, не показали связи между более высокими уровнями ЛПНП (измеренными с помощью антитела 4Е6) и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний/ сердечной недостаточности, что позволяет предположить, что в пожилом возрасте, прогностическая информация, добавленная оxLDLs, может быть незначительной [13].

Кроме того, развитие окислительного стресса способствует дисфункции эндотелия сосудов с возрастом. У здоровых взрослых людей разного возраста расширение плечевой артерии, опосредованное кровотоком, обратно пропорционально связано с NT в эндотелиальных клетках сосудов. Кроме того, экспрессия эндотелина-1, наиболее эффективной сосудосуживающей молекулы, продуцируемой эндотелием сосудов, повышена в эндотелиальных клетках сосудов пожилых людей по сравнению с молодыми взрослыми и обратно связана с эндотелийзависимой дилатацией и положительно связана с NT. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов признаны ранними детерминантами в развитие гипертонии и атеросклероза.

В исследовании Л. Ниедернхофер (Исследовательский институт Скриппс, Флорида, США) показано, что вызываемые АФК повреждения ДНК приводят к клеточному старению. Исследования проводились на мышях с синдромом преждевременного старения, вызванным мутацией в гене эндонуклеазы ERCC1-XPF, которая участвует в репарации при 3 типах повреждения ДНК. Такие мыши стареют в 6 раз быстрее нормальных, у них в 5–6 раз быстрее накапливаются окислительные повреждения ДНК; у мутантных мышей также больше воспалительных цитокинов, и их клетки характеризуются гиперметаболическим фенотипом. Изменения у мутантных мышей аналогичны изменениям у нормальных мышей в старости. Обработка мутантных мышей агентом, снижающим уровень АФК в митохондриях, способствует снижению числа повреждений ДНК. Авторы делают вывод: повреждения ДНК и одряхление клеток запускают системные эффекты старения [14].

Когнитивные нарушения и деменция влияют на качество и продолжительность жизни пожилых людей. Не только NDS, которые включают БА, болезнь Паркинсона (БП), болезнь Хантингтона (БГ) и боковой амиотрофический склероз (БАС), но и сосудистая деменция оказывают огромное влияние, особенно на стареющее население – прогрессирующая потеря памяти, нарушения в движении или прогрессирующая неспособность двигаться. Было показано, что окислительный стресс играет ключевую роль в патофизиологии деменции.

Фактически, в нескольких исследованиях оценивалась взаимосвязь между уровнями некоторых биомаркеров окислительного стресса и когнитивными функциями, оцениваемыми с помощью мини-обследования психического состояния (MMSE).

Недавнее исследование показало, что повышенные биомаркеры окислительного стресса (например, MDA, GSH-Px и PC) коррелируют с повышенными уровнями воспалительных цитокинов, и оба они были связаны с низкой когнитивной активностью у пожилых людей, находящихся в стационаре. Другое исследование показало, что, несмотря на то, что возраст является основной причиной снижения когнитивных способностей, когнитивные нарушения являются медленнее у пациентов с высокой активностью GSH-Px, но высокие уровни GSH, по-видимому, ускоряют снижение когнитивных способностей у пожилых людей. Это кажется парадоксальным открытием, поскольку высокий внутриклеточный GSH должен обладать защитной функцией от повреждения клеток, вызванного свободными радикалами.

Возможная гипотеза состоит в том, что, поскольку GSH является субстратом GSH-Px, высокие уровни GSH могут быть следствием усиления окислительного стресса, вызванного снижением активности GSH-Px. Были предложены другие теории для объяснения участия окислительного стресса в патофизиологии NDs. Например, окислительный стресс является одним из условий, вызывающих образование стрессовых гранул (SGs). Ядерные СГС содержат фактор транскрипции теплового шока 1/2 и факторы обработки пре-мРНК, в то время как цитоплазматические СГС состоят из белков и нетранслирующих мРНК.

Нормальные цитоплазматические СГС собираются в ответ на различные стрессовые условия и разрушаются, как только стресс отсутствует. СГС также могут образовывать сверхстабильные агрегаты при патологических состояниях - более сильном стрессе, мутациях, способствующих сборке СГС или образованию амилоида, или мутациях, снижающих их клиренс. SGS, вырабатываемых в ответ на острый стресс, являются защитными и антиапоптотическими [15].

При когнитивных нарушениях стресс является хроническим состоянием, которое невозможно устранить; следовательно, SGs может влиять на функцию нейронов, подавляя транскрипты и изолируя важные белки, такие как рибонуклеопротеины. Другая гипотеза предполагает роль АФК и окислительно-восстановительных металлов в патогенезе БА. Аномальный гомеостаз биоактивных металлов может быть вовлечен в окислительный стресс, влияющий на AD – цинк непосредственно влияет на предшественник белка амилоида, а

алюминий, цинк, железо и медь непосредственно связываются с амилоидом, способствуя его агрегации. 58-60 Аналогичным образом окислительно-восстановительные металлы могут способствовать фосфорилированию Тау. АФК, амилоид и Тау-белок влияют на активность рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), вызывая NMDA-опосредованный избыточный приток  $Ca^{2+}$  в постсинаптические нейроны, что приводит к каскаду событий, которые увеличивают выработку АФК, окислительный стресс, фосфорилирование Тау и перекисное окисление липидов, в конечном счете приводит к синаптической дисфункции, ответственной за БА [16].

Работы немецких ученых продемонстрировали, учитывая тесную взаимосвязь между окислительным стрессом, воспалением и старением, была предложена окислительно-воспалительная теория старения или окислительно-воспалительного старения: старение - это потеря гомеостаза из-за хронического окислительного стресса, который особенно влияет на регуляторные системы, такие как нервная, эндокринная и иммунная системы. Последующая активация иммунной системы вызывает воспалительное состояние, которое создает порочный круг, в котором хронический окислительный стресс и воспаление подпитывают друг друга, и, следовательно, увеличивает возрастную заболеваемость и смертность.

В качестве примера, окислительные и воспалительные механизмы рассматривались для нейродегенеративных заболеваний, в первую очередь, когда было замечено, что использование больших количеств противовоспалительных препаратов при ревматоидном артрите пациентов в течение длительного времени была связана с меньшей частотой развития болезни Альцгеймера (БА).

Однако существует множество факторов, влияющих на скорость образования АФК в организме, среди которых наиболее важными являются привычки, связанные с образом жизни, такие как диета, курение сигарет, употребление алкоголя, воздействие окружающей среды и стресс. Помимо всех этих факторов, очевидно, что АФК и другие свободные радикалы со временем вырабатываются и накапливаются в организме в большем количестве.

Это привело к гипотезе о влиянии окислительного стресса на старение и вдохновило исследователей на поиск новых методов лечения для борьбы с возрастными заболеваниями с помощью использования агентов, которые модулируют окислительно-антиоксидантный гомеостаз.

Также было описано, что сублетальный окислительный стресс может вызывать преждевременное старение мезенхимальных стволовых клеток человека, полученных из

эндометрия. Таким образом, индукция преждевременного старения может быть обычной физиологической реакцией на сублетальный окислительный стресс в мезенхимальных стволовых клетках человека любого происхождения [17,18].

Взаимосвязь между окислительным стрессом и старением путем анализа профиля клеточной экспрессии с помощью протеомических исследований с использованием двумерного электрофореза и масс-спектрометрии использовалась в качестве интегрального подхода к изучению процесса старения. Акцент делается на постмитотических тканях, таких как нейроны, мышцы и эритроциты, которые, по-видимому, наиболее часто изучаются в отношении старения [19].

Производство АФК не ограничивается конкретной тканью или органом, и повреждения клеток, вызванные окислением, могут быть обнаружены от самого поверхностного слоя, кожи, до различных внутренних отделов, таких как нервная система, костный мозг и кроветворная система, печень и другие части эндокринной системы. Защитные эффекты антиоксидантных агентов такие, как  $\alpha$ -токоферол и аскорбиновая кислота в снижении скорости старения, были хорошо изучены, конечно, в основном на экспериментальных моделях. Тем не менее, эффективность модуляторов окислительного гомеостаза в лечении возрастных заболеваний все еще нуждается в дополнительных исследованиях наряду с открытием большего количества возможностей для взаимодействия окислительных элементов при старении [20,21].

Теория окислительного стресса старения предполагает, что АФК, которые в основном являются результатом нормального метаболизма митохондрий, вызывают прогрессирующее повреждение, приводящее к функциональному снижению, определяющему старение (Harman, 1972).

От 0,4 до 4% кислорода, потребляемого митохондриями, превращается в АФК, включая супероксид. Этот супероксид может вступать в реакцию с кластерами железа и серы, вызывая выделение опасного свободного железа.

Кроме того, супероксид превращается супероксиддисмутазой (СОД) в перекись водорода, которая может вступать в реакцию со свободным железом с образованием высокореактивного гидроксильного радикала, который, в свою очередь, легко повреждает биомолекулы, включая ДНК, белки и мембранные липиды.

В течение многих лет доказательства теории окислительного стресса старения ограничивались коррелятивными исследованиями, демонстрирующими, что окислительное

повреждение накапливается с возрастом или что скорость накопления окислительного повреждения зависит от продолжительности жизни. Было показано, что повреждение ДНК, белков и липидов увеличивается с возрастом у многих организмов, включая людей [22].

Снижение антиоксидантной защиты или усиление окислительного стресса привело к сокращению продолжительности жизни, что можно интерпретировать как поддержку теории, хотя существует много способов сократить продолжительность жизни, которые не имеют ничего общего с физиологическим старением. Кроме того, была описана корреляция между скоростью метаболизма и продолжительностью жизни, которая была интерпретирована как выявление лежащей в основе взаимосвязи между выработкой АФК и продолжительностью жизни. Взятые вместе, эти коррелятивные исследования представляют убедительные косвенные доказательства универсального участия окислительного стресса в процессе старения.

Как обсуждалось выше, существуют убедительные доказательства того, что окислительный стресс ограничивает продолжительность жизни в модельных системах беспозвоночных, особенно окислительный стресс в нервной системе. Однако на сегодняшний день не было сообщений об экспериментах, в которых продолжительность жизни млекопитающих удлинялась за счет увеличения либо эндогенных антиоксидантов, таких как SOD1 и глутатионпероксидаза, либо уровней экзогенных антиоксидантов, включая витамин E и GSH [23-24].

Существует ряд примеров, о которых сообщалось, когда связанное с возрастом снижение когнитивных функций у млекопитающих было замедлено или обращено вспять за счет снижения уровня АФК. Возрастное снижение когнитивных функций у людей вызывает все большую озабоченность, поскольку улучшение медицинского обслуживания позволяет большему числу людей доживать до старости, что дает толчок для изучения роли окислительного стресса в таком снижении и способности антиоксидантов помогать поддерживать когнитивные функции.

Хронический длительный прием пищевых добавок с витамином E, экстрактами клубники или экстрактами шпината защищает от окислительного стресса в головном мозге, что измеряется с помощью флуоресценции дихлорфлуоресцирующего диацетата (DCF), который измеряет уровень окислителей, вырабатываемых клетками, собранными непосредственно после смерти.

Экстракты черники, шпината или клубники, добавленные в рацион старых животных в течение 8 недель, обратили вспять связанное с возрастом функциональное снижение, сопровождающееся снижением окислительного стресса. Экстракты клубники и черники, но не экстракт шпината, привели к значительному снижению уровня окислительного стресса, в то время как все экстракты значительно восстановили когнитивные функции, измеренные в водном лабиринте Морриса. Результаты этих экспериментов свидетельствуют о том, что за счет снижения уровня окислительного стресса у пожилых крыс сохраняется или восстанавливается когнитивная функция [25].

**Выводы.** Проблемы старения широко обсуждаются научным сообществом. Рассматриваются разные теории старения организма, среди которых все большую популярность приобретает теория оксидативного стресса (теория СР). Большинство исследователей отмечают, что с возрастом в клетках повышается уровень АФК, увеличивается интенсивность окислительных процессов в митохондриях, снижается АОЗ. Активно ведутся поиски средств воздействия на оксидативный стресс, изучаются разные виды антиоксидантов, ведется разработка трехмерных супрамолекулярных ансамблей, обладающих внутренней антиоксидантной активностью и способных эффективно противостоять оксидативному стрессу. Однако практически все указанные исследования проведены на клетках животных. Поэтому до сих пор обсуждается вопрос, насколько правомерно экстраполировать приведенные данные на процессы старения организма в целом и на человеческий организм. Исследования в этом направлении продолжаются.

### Список литературы

1. Дудинская Е.Н., Мачехина Л.В., Ерусланова К.А. [и др.]. Антигипертензивная терапия: возможность управления процессами репликативного клеточного старения. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3): 7-15. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3974
2. Рождественская О.А., Коршун Е.И., Почитаева И.П. [и др.]. Клеточные хроноблокаторы в мультимодальных программах профилактики преждевременного старения кардиального типа. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2020; 4:234-247.
3. 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.

4. Осипова О.А., Мезенцев Ю.А. Гериатрические инструментарии объективизации хронологического старения лица.
5. Стояков А.М., Ильницкий А.Н., Бессарабов В.И. [и др.]. Сигнальные молекулы и ульцерогенез в пожилом возрасте. *Фундаментальные исследования*. 2012; 10(1):122-125.
6. Хадарцев А.А., Наумова Э.М., Валентинов Б.Г., Грачев Р.В. Эритроциты и окислительный стресс (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2022; 29(1): 93-100. doi: 10.24412/1609-2163-2022-1-93-100
7. Холявка М.Г., Рахманова Т.И. Биомаркеры старения и новые мишени для антивозрастной терапии. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2020;3:127-141.
8. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Aug;20(8):652. doi: 10.1038/s41573-021-00267-5
9. Atze van der Pol, Wiek H van Gilst, Adriaan A Voors. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. 2019 Apr;21(4):425-435. doi: 10.1002/ejhf.1320
10. Amy K Hauck, Yimao Huang. Adipose oxidative stress and protein carbonylation. *J Biol Chem*. 2019 Jan 25;294(4):1083-1088. doi: 10.1074/jbc.R118.003214
11. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Петрище Т.Л. Клеточные хроноблокаторы в клинической практике: Монография. М.: Триумф. 2019;180.
12. Болдырев А.А. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона. // *Успехи физиологических наук*. 2013;34(3):21–34
13. Chaudhari N., Talwar P., Parimisetty A. et al. A molecular web: endoplasmic reticulum stress, inflammation, and oxidative stress. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2014;8:165-172
14. Давыдов В.В., Божков А.И. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза. *Журнал НАМН Украти*. 2018;20(1):25-34
15. Лэйн Н. Энергия, секс, самоубийство. Митохондрии и смысл жизни: пер. с англ. СПб.: Династия, 2016;373
16. Tarvasmaki T., Harjola V.P., Nieminen M.S. et al. Acute heart failure with and without concomitant acute coronary syndromes: patient characteristics, management, and survival. FINN-AKVA Study Group. *J. Card. Fail*. 2014;20(10):723-730
17. Филлиповская Ж.С. Оксидативный стресс в кардиохирургии: новые маркеры-предикторы развития осложнений: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология». Москва, 2018;25

18. Xiaoyi Yuan, Ph.D., Jae W. Lee, M.D., Jessica L. Bowser, Ph.D., Viola Neudecker, M.D., Srikanth Sridhar, M.D., Holger K. Eltzschig, M.D., Ph.D. Targeting Hypoxia Signaling for Perioperative Organ Injury. *Anesth. Analg.* 2018 January;126(1). P. 308-321. doi: 10.1213/ANE
19. Wang H.L. Subanesthetic isoflurane reduces zymosan-induced inflammation in murine Kupffer cells by inhibiting ROS-activated p38 MAPK/NF- $\kappa$ B signaling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2014; Vol. 2014. P.13 Article ID 851692
20. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки. *Вестн. Смолен. гос. мед. акад.* 2015;14(2):13–22
21. Anand Kumar Keshari, Humaira farooqi "Evaluation of the effect of hydrogen peroxide(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) on haemoglobin and the protective effect of glycine" *International journal of science & Tecnhnoledge*, vol 2, issue2,2014
22. Zhao R.-Z., Jiang S., Zhang L., Yu Z.-B. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review) *Int. J. Mol. Med.* 2019;44:3–15. doi: 10.3892/ijmm.2019.4188
23. Murphy M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem. J.* 2009;417:1–13. doi: 10.1042/BJ20081386
24. Вечорко В.И., Шикина И.Б. Пятилетний анализ медико-демографической структуры обслуживаемого населения пожилого возраста в амбулаторном центре города Москвы и взаимосвязь ее с инвалидностью. *Клиническая геронтология*, 2017: 9-10:11-12.
25. Martinez-Reyes I., Diebold L.P., Kong H., Schieber M., Huang H., Hensley C.T., Mehta M., Wang T., Santos J.H., Woychik R., et al. TCA Cycle and Mitochondrial Membrane Potential Are Necessary for Diverse Biological Functions. *Mol. Cell.* 2016;61:199–209. doi: 10.1016/j

### References

1. Dudinskaya E.N., Machekhina L.V., Yererlanova K.A., Dogotar O.A., Ryltseva L.P., Lyzlova N.Yu., Shchepin N.A., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N. Antihypertensive therapy: the possibility of controlling the processes of replicative cellular aging. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(S3):7-15. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3974 (In Russian)
2. Rozhdestvenskaya O.A., Korshun E.I., Pochetaeva I.P. [and others]. Kletochnye hronoblokatory v mul'modal'nyh programmah profilaktiki prezhdevremennogo stareniya kardial'nogo tipa. [Cellular chronoblocks in mulmodal programs for the prevention of premature aging of the cardiac type. *Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki.* [Current health and medical statistics issues]. 2020; 4:234-247. (In Russian)

3. Shikina I.B., Vardosanidze S.L., Sorokina N.V., Ekkert N.V. Problemy lecheniya pacientov pozhilogo i starchykh 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. (In Russian)
4. Panov A.V., Dikalov S.I., Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Mitochondria: aging, metabolic syndrome and cardiovascular pathology. the formation of a new paradigm. Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2020;5(4):33-44. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.5. (In Russian)
5. Stoyakov A.M., Ilnitsky 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)
6. Khadartsev A.A., Naumova E.M., Valentinov B.G., Grachev R.V. Erythrocytes and oxidative stress (literature review). Bulletin of New Medical Technologies. 2022;29(1): 93-100. doi: 10.24412/1609-2163-2022-1-93-100. (In Russian)
7. Kholyavka M.G., Rakhmanova T.I. Biomarkers of aging and new targets for anti-aging therapy. Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. 2020;3:127-141. (In Russian)
8. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. Nat Rev Drug Discov. 2021 Aug;20(8):652. doi: 10.1038/s41573-021-00267-5
9. Atze van der Pol, Wiek H van Gilst, Adriaan A Voors. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. 2019 Apr;21(4):425-435. doi: 10.1002/ejhf.1320
10. Amy K Hauck, Yimao Huang. Adipose oxidative stress and protein carbonylation. J Biol Chem. 2019 Jan 25;294(4):1083-1088. doi: 10.1074/jbc.R118.003214
11. Ilnitsky A.N., Proshaev K.I., Petrishche T.L. Cellular chronoblockers in clinical practice: Monograph M.: Triumph. 2019; 180. (In Russian)
12. Boldyrev A.A. The role of reactive oxygen species in the vital activity of a neuron. // Successes of physiological sciences. 2013;34(3):21-34. (In Russian)
13. Chaudhari N., Talwar P., Parimisetty A. et al. A molecular web: endoplasmic reticulum stress, inflammation, and oxidative stress. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2014;8:165-172
14. Davydov V.V., Bozhkov A.I. Carbonyl stress as a nonspecific factor of pathogenesis. NAMN Steal magazine. 2018;20(1):25-34. (In Russian)

15. Lane N. Energy, sex, suicide. Mitochondria and the meaning of life: trans. from English St. Petersburg: Dynasty, 2016;373
16. Tarvasmaki T., Harjola V.P., Nieminen M.S. et al. Acute heart failure with and without concomitant acute coronary syndromes: patient characteristics, management, and survival. FINN-AKVA Study Group. J. Card. Fail. 2014;20(10):723-730. (In Russian)
17. Fillipovskaya Zh.S. Oxidative stress in cardiac surgery: new markers-predictors of complications: abstract. dis. ... Candidate of Medical Sciences: spec. 14.01.20 "Anesthesiology and resuscitation". Moscow, 2018;25
18. Xiaoyi Yuan, Ph.D., Jae W. Lee, M.D., Jessica L. Bowser, Ph.D., Viola Neudecker, M.D., Srikanth Sridhar, M.D., Holger K. Eltzschig, M.D., Ph.D. Targeting Hypoxia Signaling for Perioperative Organ Injury. Anesth. Analg. 2018 January;126(1):308-321. doi: 10.1213/ANE
19. Wang H.L. Subanesthetic isoflurane reduces zymosan-induced inflammation in murine Kupffer cells by inhibiting ROS-activated p38 MAPK/NF- $\kappa$ B signaling. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2014;2014(13):Article ID 851692
20. Senzherzhova, E. V. Reactive oxygen species in cell physiology and pathology / E. V. Senzherzhova, V. E. Novikov, O. S. Levchenkova // Vestn. Smolen. gos. med. akad. 2015;14(2):13-22.
21. Anand Kumar Keshari, Humaira farooqi "Evaluation of the effect of hydrogen peroxide(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) on haemoglobin and the protective effect of glycine" International journal of science & Technoledge. 2014;2(2).
22. Zhao R.-Z., Jiang S., Zhang L., Yu Z.-B. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review) Int. J. Mol. Med. 2019;44:3–15. doi: 10.3892/ijmm.2019.4188
23. Murphy M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species. Biochem. J. 2009;417:1–13. doi: 10.1042/BJ20081386
24. Vechorko V.I., Shikina I.B. Five-year analysis of the medical and demographic structure of the served elderly population in the outpatient center of Moscow and its relationship with disability. [Pyatiletnij analiz mediko-demograficheskoy struktury obsluzhivaemogo naseleniya pozhilogo vozrasta v ambulatornom centre goroda Moskvy i vzaimosvyaz' ee s invalidnost'yu.]. Clinical Gerontology [Klinicheskaya gerontologiya]. 2017: 9-10: 11-12. (In Russian)
25. Martinez-Reyes I, Diebold L.P., Kong H., Schieber M., Huang H., Hensley C.T., Mehta M., Wang T., Santos J.H., Woychik R., et al. TCA Cycle and Mitochondrial Membrane Potential Are Necessary for Diverse Biological Functions. Mol. Cell. 2016;61:199–209. doi: 10.1016/j

**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**

**Мезенцев Юрий Александрович** - аспирант кафедры госпитальной терапии НИУ «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: mezentsev-yurij@mail.ru, SPIN-код: 3541-5567, AuthorID: 1169692

**Осипова Ольга Александровна** - профессор кафедры госпитальной терапии НИУ «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: [osipova@bsu.edu.ru](mailto:osipova@bsu.edu.ru), SPIN-код: 7484-0444, AuthorID: 750692

#### **Information about authors**

**Mezentsev Yury Alexandrovich** - PhD student Department of hospital therapy Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod National Research University Belgorod State University, 85, Pobedy Street, Belgorod, the Belgorod region, Russian Federation, 308015, e-mail: mezentsev-yurij@mail.ru, SPIN-код: 3541-5567, AuthorID: 1169692

**Osipova Olga Aleksandrovna** - Professor of the Department of hospital therapy Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod National Research University Belgorod State University, 85, Pobedy Street, Belgorod, the Belgorod region, Russian Federation, 308015, e-mail: [osipova@bsu.edu.ru](mailto:osipova@bsu.edu.ru), SPIN-код: 7484-0444, AuthorID: 750692

Статья получена: 01.09.2022 г.  
Принята к публикации: 29.12.2022 г.