REVIEWS

ОБЗОРЫ

DOI: 10.56871/6738.2022.74.17.002
УДК 577.125.8+577.24+613.98+615.272.3+616.1+616-008+612.015.38

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

© Лидия Павловна Хорошинина, Виктор Николаевич Федорец, Андрей Сергеевич Галенко

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Лидия Павловна Хорошинина — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: solt54@mail.ru

Поступила: 10.01.2022 ***Одобрена: 28.02.2022*** ***Принята к печати: 01.03.2022***

РЕЗЮМЕ. Многофункциональный процесс старения включает различные механизмы возможных нарушений, затрагивающие многие жизненно важные структуры организма. При старении широкий спектр повреждений химической природы реализуется на молекулярном, субклеточном и тканевом уровнях. В данной статье обсуждаются особенности формирования метаболических расстройств у людей пожилого и старческого возраста, некоторые аспекты повреждающих и протективных механизмов, ассоциированных с процессами старения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: геронтология; липидный обмен; углеводный обмен; сердечно-сосудистые заболевания.

FEATURES OF THE FORMATION OF METABOLIC DISORDERS IN THE ELDERLY AND OLD PEOPLE

© Lidiya P. Khoroshinina, Victor N. Fedorets, Andrej S. Galenko

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Lidiya P. Khoroshinina — Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: solt54@mail.ru

Received: 10.01.2022 ***Revised: 28.02.2022*** ***Accepted: 01.03.2022***

SUMMARY. The multifunctional aging process includes various mechanisms of possible disorders that affect many vital structures of the body. During aging, a wide range of chemical damage occurs at the molecular, subcellular, and tissue levels. This article discusses the features of the formation of metabolic disorders in elderly and senile people, some aspects of the damaging and protective mechanisms associated with the aging process.

KEY WORDS: gerontology; lipid metabolism; carbohydrate metabolism; cardiovascular diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, метаболические процессы позволяют организму расти, размножаться, сохранять структуру и адаптироваться к воздействиям окружающей среды. При катаболических процессах сложные органические вещества превращаются в более простые с выделением энергии; в процессе анаболизма из простых веществ, но уже с затратой энергии, синтезируются более сложные вещества. На метаболизм влияет пол человека, возраст, вес мышечной массы, частота приема пищи, дефицит в пище витаминов, жирных кислот, микроэлементов, недостаток воды, образ жизни, стрессовые ситуации и другие факторы. Химические свойства соединений, которые участвуют в метаболических процессах, ограничиваются не только ферментными реакциями, они способны спонтанно образовывать ковалентные связи с другими соединениями, в том числе с соединениями, входящими в состав макромолекул. Эффекты, возникающие в ходе ферментативных процессов, реализуются с участием белков, которые кодируются генами. Те эффекты, что возникают из-за спонтанного образования ковалентных связей этого же продукта с медленно обновляемыми макромолекулами, будут по мере накопления результатов подобных взаимодействий постепенно нарушать жизнеспособность организма, кумулироваться и приводить к старению организма на метаболическом уровне, снижая тем самым функции систем, отвечающих за поддержание жизнедеятельности организма.

Старение является следствием ограничений, которые возникают в процессе обменных процессов и влияют на возможности, а также на результаты эволюционного развития — и этим старение отличается от износа неживых технических систем [6]. В геронтологии существует точка зрения, согласно которой старение не может быть следствием отбора эволюции, так как отбор не способствует выживаемости индивида.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

По мере старения в организме происходят перестройки во всех его органах и системах, например, с возрастом изменяется энергетический метаболизм мозга: начиная с 40–50 лет снижается локальный мозговой кровоток, потребление кислорода мозгом падает, причем более значительно в левом полушарии; метаболизм глюкозы снижается (преимущественно в лобных отделах), при этом происходит увеличение обмена глюкозы в базальных ганглиях и ряде других отделов мозга; функции митохондрий нарушаются из-за первичных повреждений в митохондриальном геноме и в результате вторичных изменений, обусловленных внутринейрональным ацидозом [23]. В возрасте 40–50 лет уменьшается не только уровень локального кровотока в коре головного мозга, но и перестраивается гематоэнцефалический барьер [30, 32, 35]. Процессы старения запускают механизмы, вызывающие изменения соединительной ткани и гладкой мускулатуры сосудистых стенок церебральных артерий, приводят к утолщению сосудистой базальной мембраны, уменьшению высоты эндотелия, увеличению перицитарной глии, исчезновению эндотелиальных митохондрий — все это способствует возникновению выраженных нарушений в микрососудах, изменению в белках и липидах, образующих базальные мембраны. При старении развиваются фокальные и преходящие бреши в гематоэнцефалическом барьере с усиленным действием протеолитических ферментов на базальную мембрану и увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера [32]. С возрастом для одних веществ проницаемость гематоэнцефалического барьера снижается (транспорт гексозы и бутирата, холина и трийодтиронина), для других — остается стабильным (перенос большинства нейтральных и основных аминокислот), при том, что транспорт метионина уменьшается, начиная уже с возраста 5 лет [23].

При старении происходит снижение функций энергообразующих структур, белоксинтезирующего аппарата, увеличение свободнорадикального окисления. Исследование изолированных митохондрий выявило у стареющих организмов нарушение окислительного метаболизма, снижение скорости дыхания, уменьшение содержания цитохромов, снижение транспорта ионов через митохондриальную мембрану [9, 25]. Рассматривая кровь как геротропную ткань при процессах преждевременного старения, Т.В. Павлова и соавт. (2014) относят все изменения крови, сопряженные с процессами преждевременного старения, к трем основным направлениям: морфологические и морфофункциональные изменения клеток крови (повышение сладжированности, нарушения формы, деструкция клеток); изменения реологического статуса крови; нарушение трофической, регуляторной и гемостатической функций крови — все это создает предпосылки не только для изме-

нения процессов нормального метаболизма в органах и тканях, но и к преждевременному старению организма [13].

А.А. Артеменко (2018) высказано предположение о том, что возникающие при старении организма процессы частичной адаптации и дезадаптация являются переходными биологическими процессами. Дезадаптация запускает свободнорадикальные реакции окисления и нарушает нейрогуморальную регуляцию функций, что закономерно приводит к снижению функциональной активности органов и метаболизма в клетках (соблюдается принцип лимитирования клеточного метаболизма) [2]. Автором показано, что при старении наблюдается прогрессирование нарушений в системе гомеостаза и изменение процессов метилирования ДНК. К типичным признакам старения, связанным с метаболизмом, относят: снижение уровня энергообеспечения, изменение всех регуляторных процессов (эндокринных, нервных и др.), снижение числа альвеол, нефронов, нервных и мышечных клеток и других структурных единиц, атрофия органов и тканей, новые регуляторные взаимодействия органов и систем [8]. По мнению В.Б. Бородулина, в организме функционируют регуляторы активности гем- и цинксодержащих ферментов (карбоангидразы, в первую очередь), которые способны переключать активность данных ферментов с роста на старение [4]. Ферменты, содержащие в своей структуре гем или атом цинка и фиксирующие на себе кислород, углекислый газ или их метаболиты, являются основными молекулярными механизмами, которые направляют метаболизм на рост, дифференциацию и старение. Автор утверждает, что развитие, дифференциация и разные темпы старения тканей организма определяются разной чувствительностью тканей к кислороду, углекислому газу или их метаболитам, концентрация которых в цитозоле клеток определяет сценарий развития, последующей гибели клеток и тканей.

Известно, что сбои в течении клеточных метаболических процессов или иммунных реакций сопровождаются продукцией цитокинов, хемокинов и активных форм кислорода, которые, в свою очередь, вовлекаются в регуляцию физиологических состояний клетки, включая клеточную смерть. В ответ на различные воздействия, которые вызывают изменения метаболизма и влияют на выживаемость клеток, находящихся в условиях стресса, активируются сестрины. Сестрины относятся к семейству эволюционно-консервативных белков, кодируются у млекопитающих тремя высокогомологичными генами (Sesn1, Sesn2, Sesn3). Активация сестринов способствует адаптации клеток к стрессу за счет регуляции антиоксидантного ответа и индукции аутофагии. На уровне организма указанные функции сестринов направлены на защиту организма, который находится в условиях выраженных физических нагрузок и умеренного стресса, а сниженная активность сестринов приводит к развитию возрастзависимых заболеваний, но продолжительная активация сестринов (например, под действием хронического стресса) также приводит к негативным последствиям для организма [7].

По мере старения человека возникающие гормональные изменения создают условия для развития висцерального ожирения, инсулинорезистентности, дислипидемии, субклинического воспаления, то есть патологических изменений, которые составляют основу метаболического синдрома [3, 15, 26]. В процессе старения человека увеличивается общая масса жира за счет его накопления в нежировых тканях. Инсулинорезистентность, вызванная внутриклеточной аккумуляцией триглицеридов, нередко сопряжена с развитием возрастзависимых заболеваний — атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа, рака, остеопороза, а также системным воспалением, липо- и глюкозотоксичностью [10, 39]. Накопление липидов — это общебиологическое явление, первоначально возникшее как адаптация к голодным периодам в жизни организма и, соответственно, возникавшему дефициту азотсодержащих нутриентов, а затем процесс накопления жировой ткани превратился в резерв, который был необходим для возобновления клеточных делений [17, 21]. Нарушения в энергетическом гомеостазе приводят к избыточному накоплению в организме жировой ткани, при этом возникшая инсулинорезистентность отмечается почти у половины людей с избыточной массой тела и практически у всех пациентов с ожирением [24, 26, 36]. Нарушения в энергетическом гомеостазе и возникающая инсулинорезистентность являются обязательными компонентами метаболического синдрома. Под энергетическим гомеостазом понимают сложные механизмы, отработанные в процессе эволюции, которые позволяют поддерживать равновесие между поступлением энергии извне и затратой энергии на мышечную работу, различные химические процессы жизнедеятельности. У больных с нарушенным энергетическим гомеостазом может регистрироваться повы-

шенное артериальное давление, нарушение обмена мочевой кислоты, атерогенный липидный спектр. В 2007 году Европейским обществом кардиологов совокупность метаболических факторов (абдоминальное ожирение, нарушение углеводного и липидного обменов), получивших название «метаболический синдром», была впервые включена в стратификацию факторов сердечно-сосудистого риска, а пациенты с такими метаболическими нарушениями были отнесены к группе высокого и очень высокого риска. В последние годы понятие метаболического синдрома было дополнено новыми характеристиками — гиперурикемия, гиперкоагуляция, гипофибринолиз, гиперлептинемия, гипертрофия левого желудочка, синдром поликистозных яичников, синдром ночного апноэ [5, 28, 37]. Была доказана роль дисфункции гипоталамических структур головного мозга, нейрогуморальной регуляции, вегетативной нервной системы и патологии эндотелия сосудов в формировании множественных метаболических нарушений [16, 29, 37]. Исходя из этиологической общности атеросклероза и стеатоза печени, в 2001 году экспертами Национального института здоровья США и в 2003 году Американской ассоциацией клинических эндокринологов был добавлен еще один критерий метаболического синдрома — неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [14, 20].

По мере старения человека проявляется большая степень метаболических нарушений, которые отмечаются при дислипидемии, микроальбуминемии, гипоэстрогенемии, гиперлептинемии и гиперинсулинемии. Сочетание основных компонентов метаболического синдрома значительно увеличивает риск развития атеросклероза, сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти пожилых и старых пациентов по сравнению с подобными показателями в общей популяции. Частота метаболического синдрома у мужчин уменьшается с 75 лет, у женщин — после 90 лет [18].

Работами Е.В. Терешиной (2013) показано, что по мере старения человека изменяется уровень свободных жирных кислот в крови, что является следствием нарушенного гомеостаза субстратов энергии [19]. В этиологии возрастных нарушений липидного и углеводного обменов адаптация организма к измененному уровню свободных жирных кислот первична и проявляется аккумуляцией жирных кислот в клетках нежировых тканей. Этот процесс, по мнению автора, имеет разные патофизиологические механизмы, приводящие к различным типам нарушения обмена липидов, а также к нормализации уровня триглицеридов и общего холестерина в сыворотке крови. Неблагоприятный вариант развития возникает в случае формирования метаболического симптомокомплекса с последующим развитием гиперинсулиемии, сахарного диабета 2-го типа, сочетающихся с увеличением уровня триглицеридов в сыворотке крови, что может быть обусловлено повышенной аккумуляцией жирных кислот в мышечной ткани или функциональной недостаточностью жировой ткани.

Различия в характере распределения энергетических субстратов глюкозы и жирных кислот в группе мужчин и женщин объясняются различными особенностями старения мужских и женских организмов, а также временем возникновения возрастзависимых заболеваний. У стареющих мужчин, по мнению Е.В. Терешиной (2013), чаще возникают повышенные уровни триглицеридов в сыворотке крови, ранняя манифестация гиперинсулинемии и сахарного диабета 2-го типа, отмечается более высокая летальность, чем у женщин того же возраста [18]. У стареющих женщин возрастные изменения липидного обмена в большей степени ассоциированы с метаболизмом холестерина, поэтому клинические проявления метаболического синдрома у таких людей менее агрессивны.

Возрастные нарушения гормональной регуляции у стареющих мужчин приводят к значительному снижению уровня тестостерона, повышению уровня эстрадиола и прогестерона. У женщин возрастные изменения гормональной регуляции приводят к снижению уровня эстрадиола и прогестерона, а после наступления менопаузы спектр липопротеинов плазмы крови изменяется в сторону большей атерогенности. С возрастом снижается клиренс в печени, поэтому все пищевые липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) успевают превратиться в липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), которые остаются циркулировать в кровотоке. У здоровых людей лишь половина ЛПОНП превращается в ЛПНП. У людей с гиперхолестеринемией нарастает концентрация и время пребывания в плазме крови ЛПНП, увеличивается количество частиц ЛПНП, фильтрующихся в интиму артерий, где часть ЛПНП подвергается окислению и преобразованию в модифицированные частицы (м-ЛПНП). Некоторые м-ЛПНП вызывают образование новых антигенов и стимулируют их представление макрофагами [26, 33], что провоцирует воспаление и дальнейшее прогрессирование атеросклероза, т.е. в развитии и степени выраженности атеросклероза играют

роль половые гормоны, изменения скорости клиренса и обмена липопротеинов в печени, цитокинов и интегрины, продукция которых увеличивается в печени с возрастом. При старении человека в его печени отмечается снижение скорости реакции окисления, усиление перекисного окисления липидов, активации систем цитокинов. Большинство из этих процессов индуцируют большую часть местных и общих проявлений воспалительной реакции при атеросклерозе [12, 27, 34, 39]. Нарушенные соотношения липидных фракций могут быть атерогенными и антиатерогенными, первые преобладают у мужчин, вторые — у женщин, но в процессе старения эти половые отличия сглаживаются [22].

Е.В. Терешина (2013) обследовала 1739 пациентов в возрасте 45–100 лет и выявила три типа нарушений липидного обмена. К первому типу автор относит людей с нормальными показателями липидного спектра, которые составили большинство среди 90–100-летних. Второй тип нарушений липидного обмена характеризовался гиперхолестеринемией, но это состояние не было предиктором повышенной смертности в группе долгожителей, поскольку людей с гиперхолестеринемией было достаточно много в этой возрастной группе. Третий тип нарушений липидного спектра был выявлен у людей с повышенным уровнем триглицеридов в сыворотке крови, причем именно в этой группе отмечалась высокая смертность. У людей в возрасте 75 лет и старше частота дислипидемий [18] снижается от 81,0 до 36,4%, причем наиболее значительно уменьшается частота сочетанной дислипидемии (в 4 раза) и триглицеридемии (в 2 раза). При сочетанной дислипидемии увеличивается относительное содержание в сыворотке крови ЛПОНП и ЛПНП, при этом снижается частота повышения относительного количества ЛПОНП у людей после 75 лет. У мужчин 45 лет и старше снижается частота сочетанной дислипидемии, у женщин подобное снижение начинается после 75 лет. Частота гиперхолестеринемии у мужчин возрастает в период с 60 до 90 лет их жизни, у женщин — снижается в период с 45 до 75 лет. В старших возрастных группах частота изменений липидного обмена, связанных с нарушением метаболизма триглицеридов и возрастанием количества частиц ЛПОНП в сыворотке крови, значительно снижается после 75 лет как у мужчин, так и у женщин. К 45 годам нарушения в метаболизме триглицеридов [18] имели 45,2% женщин и 54,5% мужчин, а в возрасте после 90 лет сочетанная дислипидемия вообще не встречалась у мужчин, а частота триглицеридемии составляла всего 2,6%. Частота гиперхолестеринемии у женщин с возрастом снижалась незначительно, у мужчин — практически не изменялась. По мере старения организма липидный спектр оставался в пределах установленной нормы у 59,3% женщин старше 90 лет, среди мужчин той же возрастной группы — у 76,3%. Нарушения метаболизма триглицеридов наиболее агрессивно проявлялись у мужчин в возрасте 75–80 лет [18].

По данным И.М. Кириченко (2009), у гериатрических пациентов возраст является фактором, усугубляющим количественные и качественные характеристики атеросклеротических изменений в коронарном кровотоке, а возрастная группа 40–59 лет представляет особую группу риска с одинаковой вероятностью развития как одно-сосудистых, так двух- и трехсосудистых атеросклеротических изменений коронарных артерий. По данным автора, у пожилых и старых пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), не наблюдалось значительных изменений внутрисосудистой активации тромбоцитов и показателей липидного обмена, но повышалась способность организма сопротивляться окислительному стрессу. Пожилой и старый возраст меняет приоритетность факторов риска развития ИБС, а сочетание факторов риска определял характер поражения коронарных сосудов и результаты биохимических исследований в большей степени, чем один фактор риска сам по себе. При наличии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий пациенты 40–59 лет имели самую высокую частоту нарушений липидного спектра [11].

Особенностью течения кардиоваскулярных заболеваний у людей 90 лет и старше является более позднее их развитие (на 7–9-й декаде жизни), возникновение осложнений при развитии острого инфаркта миокарда (ОИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Была отмечена относительная легкость клинического течения ОИМ и ОНМК, протекавших на фоне нормальных показателей липидов крови и гиперфибриногенемии [1]. У старых людей (75–89 лет) гипохолестеринемия — прогностически неблагоприятный показатель смертности, но не по причине сердечно-сосудистых заболеваний, например, а по причине онкопатологии [33, 38], однако у долгожителей (90 лет и старше) не было обнаружено прямой связи уровня общего холестерина с развитием онкологических заболеваний [1]. У мужчин-долгожителей уровни мочевой кисло-

ты в крови были выше, чем у женщин-долгожительниц, и они коррелировали с низким риском развития когнитивных нарушений и увеличением продолжительности жизни [31, 33]. Уровни фибриногена и гомоцистеина были одинаково высоки у долгожителей обоих полов [31]. У 100-летних людей выявлялось парадоксальное для их возраста гиперкоагуляционное состояние, которое коррелировало с долголетием и относительно хорошим здоровьем обследуемых [32]. Средний уровень фибриногена у долгожителей-мужчин был достоверно выше, чем у 80–89-летних мужчин. Уровень глюкозы крови долгожителей обоих полов был ниже, чем у людей в других возрастных группах, достоверные отличия выявлялись только у мужчин-долгожителей по сравнению с мужчинами 80–89 лет [1]. Таким образом, у большинства людей 90 лет и старше даже при наличии полиморбидности, регулярного приема лекарственных средств ряд биохимических показателей определялся в пределах нормальных значений, однако уровень общего холестерина, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, фибриногена и других показателей отличались от таковых, зарегистрированных у людей других возрастных групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотелось бы отметить, что старение рассматривается не только как побочный продукт процессов обмена, поддерживающий нормальное функционирование физиологических функций и предотвращение накопления вредных мутаций, но и как стоимостный эквивалент, который придется заплатить организму за возможность размножения, причем в ущерб гомеостазу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиджанова Х.Г., Кауров Б.А., Артемьева О.В. Успехи геронтологии. 2010; 23(4): 611–20.
2. Артеменко А.А. Дезадаптивные нарушения функций при старении. Успехи геронтологии. 2018; 31(5): 696–706.
3. Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В., Белоногов Л.И. и др. Ожирение (клинические очерки). СПб.: Диалект; 2007.
4. Бородулин В.Б. Биохимические основы единой теории старения. Часть I. Основные положения. Успехи геронтологии. 2008; 21(4): 535–45.
5. Успенский Ю.П. и др. Метаболический синдром. Учебное пособие. СПб.: СПбГПМУ; 2020.
6. Голубева А.Г. Почему мы стареем и как? — один ответ на два вопроса. Успехи геронтологии. 2018; 31(4): 458–72.
7. Далина А.А., Ковалева И.Е., Буданов А.В. Сестрины — шлагбаум на путях от стресса к старению и болезням. Молекулярная биология. 2018; 52(6): 948–62.
8. Донцов В.И., Крутько В.Н., Подкозлин А.А. Старение: механизмы и пути преодоления. М.; 1997.
9. Ещенко Н.Д. Энергетический обмен в головном мозге. Биохимия мозга. Под ред. И.П. Ашмарина. СПб.; 1999.
10. Ищенко И.О., Царакаев В.Б., Могилева А.С. и др. Роль микробиоты кишечника в патогенезе болезни Паркинсона. Russian Biomedical Research. 2021; 6(1): 31–40.
11. Кириченко И.М. Прогнозирование атеросклеротических изменений коронарных артерий у пациентов различных возрастных групп. Автореф. дис. … канд. мед. наук. СПб.; 2009.
12. Лутай М.И., Голикова И.П., Слободской В.А. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе. Укр. кардіол. журн. 2007; (5): 37–47.
13. Павлова Т.В., Башук В.В, Прощаев К.И., Башук И.П. Кровь как таргетная система процессов старения. Фундаментальные исследования. 2014; 7–5: 1010–15.
14. Сас Е.И. Состояние и коррекция углеводного обмена у больных неалкогольным стеатогепатозом и стеатогепатитом. Автореф. дис. … докт. мед. наук. СПб.; 2007.
15. Тыртова Л.В., Паршина Н.В., Скобелева К.В. Генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома, возможности профилактики в детском возрасте. Педиатр. 2013; 4(2): 3–11. DOI: 10.17816/PED423-11.
16. Успенский Ю.П., Соусова Я.В., Фоминых Ю.А., Захаров Д.В. Актуальные проблемы метаболического синдрома и ассоциированных с ним клинических состояний. Дневник казанской медицинской школы. 2018; 3(21): 182–7.
17. Терешина Е.В., Иваненко С.И. Возрастное ожирение — наследие эволюционного прошлого (обзор). Биохимия. 2014; 79(7): 739–52.
18. Терешина Е.В., Плетнева О.П., Юрина Т.М. Метаболические нарушения у лиц пожилого и старческого возраста. Вестник РГМУ. 2013; 1: 18–22.
19. Терешина Е.В., Полетнева О.П., Осокина Н.Е. и др. Дислипидемии в старших возрастных группах: гендерные различия. Атеросклероз. 2013; 9(1): 14–20.
20. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова Л.Н., Петренко В.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 2: 92–6.
21. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Ниязов Р.М. Метаболический синдром как проблема злободневной медицины и будущего человечества. Медицина: теория и практика. 2018; 3(1): 95.
22. Филиппов С.В., Ряднова И.Ю., Кветной И.М. Возрастная патология печени. Медицинский академический журнал. 2003; 3(3): 12–21.
23. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. М.: Антидор; 2003.

24. Хорошинина Л.П., Шабров А.В., Буйнов Л.Г. Голодание в детстве и ожирение у людей старших возрастных групп. Педиатр. 2017; 8(6): 56–61. DOI: 10.17816/PED8656-61.
25. Разумникова О.М. Закономерности старения мозга и способы активации его компенсаторных ресурсов. Успехи физиол. наук. 2015; 46: 3–16.
26. Шабров А.В., Бабенко А.Ю., Балукова Е.В. Метаболический синдром. Под ред. А.В. Шаброва. СПб.: СПбГПМУ; 2020: 59–66.
27. Bhakdi S., Torzewski M., Klouche M., Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, non-oxidized LDL enhances complement activation. Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol. 1999; 19: 2348–54.
28. Despres J.P. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? Ann. Med. 2006; 38: 52–63.
29. Vancheri F., Longo G., Vancheri S. Coronary Microvascular Dysfunction J Clin Med 2020; 9(9): 2880.
30. Jibiki I., Kurokawa K., Matsuda H. et al. Widespread reduction of regional cerebral blood flow during hyperventilationinduced EEG slowing ('buildup'). Observation from subtraction of brain imaging with single photon emission computed tomography using technetium-99m hexamethyl-propyleneamine oxime. Neuropsychobiology. 1992; 426(3): 120–4.
31. Li J., Dong B.-R., Lin P. et al. Association of cognitive function with serum uric acid level among Chinese nonagenarians and centenarians. Exp. Geront. 2010; 45(5): 331–5.
32. Liuzzo G., Colussi C., Ginnetti F. et al. C-reactive protein directly induces the activation of the transcription factor NFkB in human monocytes: a clue to pathogenesis of acute coronary syndromes? Eur. Heart. J. 2001; 22(l.1): 372.
33. Mari D., Coppola R., Provenzano R. Hemostasis factors and aging. Exp. Geront. 2008; 43: 66–73.
34. Siasos G., Tousoulis D., Antoniades C. L-Arginine, the substrate for NO synthesis: an alternative treatment for premature atherosclerosis? Int J Cardiol 2007; 116(3): 300–8.
35. Obrist W.D., Thompson H.K. Jr., Wang H.S., Wilkinson W.E. Regional cerebral blood flow estimated by 133 xenon inhalation. Stroke. Cerebrovasc Brain Metab Rev. 1990; 2(4): 283–27.
36. Litwin M., Sladowska J., Fntoniewicz J. Metabolic abnormalities, insulin resistance, and metabolic syndrome in children with primary hypertension. Am J Hypertens. 2007; 20(8): 875–82.
37. Boedtkjer E. Aalkjaer C. Intracellular pH in the Resistance Vasculature: Regulation and Functional Implications. J Vasc Res. 2012; 49: 479–96.
38. Schatz I.Z., Masaki K., Yano K. et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from Honolulu Heart Program: a cohort study. Lancet. 2001; 358: 351–5.
39. Zandbergen F., Plutzky J. PPARα in atherosclerosis and inflammation. Biochim. Biophys. Acta. 2007; 1771: 972–82.

REFERENCES

1. Alidzhanova Kh.G., Kaurov B.A., Artem'yeva O.V. Uspekhi gerontologii. [Advances in Gerontology]. 2010; 23(4): 611–20. (in Russian)
2. Artemenko A.A. Dezadaptivnyye narusheniya funktsiy pri starenii. [Maladaptive dysfunctions in aging]. Uspekhi gerontologii. 2018; 31(5): 696–706. (in Russian)
3. Baranovskiy A.Yu., Vorokhobina N.V., Belonogov L.I. i dr. Ozhireniye (klinicheskiye ocherki). [Obesity (clinical essays)]. Sankt-Peterburg: Dialekt Publ.; 2007. (in Russian)
4. Borodulin V.B. Biokhimicheskiye osnovy yedinoy teorii stareniya. [Biochemical foundations of the unified theory of aging]. Chast' I. Osnovnyye polozheniya. Uspekhi gerontologii. 2008; 21(4): 535–45. (in Russian)
5. Uspenskiy Yu.P. i dr. Metabolicheskiy sindrom. [Metabolic syndrome]. Uchebnoye posobiye. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2020. (in Russian)
6. Golubeva A.G. Pochemu my stareyem i kak? — odin otvet na dva voprosa. [Why do we age and how? — one answer to two questions]. Uspekhi gerontologii. 2018; 31(4): 458–72. (in Russian)
7. Dalina A.A., Kovaleva I.Ye., Budanov A.V. Sestriny — shlagbaum na putyakh ot stressa k stareniyu i boleznyam. [Sisters are a barrier on the way from stress to aging and disease]. Molekulyarnaya biologiya. 2018; 52(6): 948–62. (in Russian)
8. Dontsov V.I., Krut'ko V.N., Podkozlin A.A. Stareniye: mekhanizmy i puti preodoleniya. [Aging: mechanisms and ways of overcoming]. Moskva; 1997. (in Russian)
9. Yeshchenko N.D. Energeticheskiy obmen v golovnom mozge. [Energy metabolism in the brain]. Biokhimiya mozga. Pod red. I.P. Ashmarina. Sankt-Peterburg; 1999. (in Russian)
10. Ishchenko I.O., Tsarakayev V.B., Mogileva A.S. i dr. Rol' mikrobioty kishechnika v patogeneze bolezni Parkinsona. [The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of Parkinson's disease]. Russian Biomedical Research. 2021; 6(1): 31–40. (in Russian)
11. Kirichenko I.M. Prognozirovaniye ateroskleroticheskikh izmeneniy koronarnykh arteriy u patsiyentov razlichnykh vozrastnykh grupp. [Prediction of atherosclerotic changes in coronary arteries in patients of different age groups]. Avtoref. dis. … kand. med. nauk. Sankt-Peterburg; 2009. (in Russian)
12. Lutay M.I., Golikova I.P., Slobodskoy V.A. Rol' disfunktsii endoteliya, vospaleniya i dislipidemii v aterogeneze. [The role of endothelial dysfunction, inflammation and dyslipidemia in atherogenesis]. Ukr. kardíol. zhurn. 2007; (5): 37–47. (in Russian)
13. Pavlova T.V., Bashuk V.V, Proshchayev K.I., Bashuk I.P. Krov' kak targetnaya sistema protsessov stareniya. [Blood as a target system of aging processes]. Fundamental'nyye issledovaniya. 2014; 7–5: 1010–15. (in Russian)

14. Sas Ye.I. Sostoyaniye i korrektsiya uglevodnogo obmena u bol'nykh nealkogol'nym steatogepatozom i steatogepatitom. [Status and correction of carbohydrate metabolism in patients with non-alcoholic steatohepatosis and steatohepatitis]. Avtoref. dis. … dokt. med. nauk. Sankt-Peterburg; 2007. (in Russian)
15. Tyrtova L.V., Parshina N.V., Skobeleva K.V. Geneticheskiye i epigeneticheskiye aspekty ozhireniya i metabolicheskogo sindroma, vozmozhnosti profilaktiki v detskom vozraste. [Genetic and epigenetic aspects of obesity and metabolic syndrome, the possibility of prevention in childhood]. Pediatr. 2013; 4(2): 3–11. DOI: 10.17816/PED423-11. (in Russian)
16. Uspenskiy Yu.P., Sousova Ya.V., Fominykh Yu.A., Zakharov D.V. Aktual'nyye problemy metabolicheskogo sindroma i assotsiirovannykh s nim klinicheskikh sostoyaniy. [Actual problems of the metabolic syndrome and associated clinical conditions]. Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly. 2018; 3(21): 182–7. (in Russian)
17. Tereshina Ye.V., Ivanenko S.I. Vozrastnoye ozhireniye — naslediye evolyutsionnogo proshlogo (obzor). [Age-related obesity is a legacy of the evolutionary past (review)]. Biokhimiya. 2014; 79(7): 739–52. (in Russian)
18. Tereshina Ye.V., Pletneva O.P., Yurina T.M. Metabolicheskiye narusheniya u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. [Metabolic disorders in the elderly and senile age]. Vestnik RGMU. 2013; 1: 18–22. (in Russian)
19. Tereshina Ye.V., Poletneva O.P., Osokina N.Ye. i dr. Dislipidemii v starshikh vozrastnykh gruppakh: gendernyye razlichiya. [Dyslipidemia in older age groups: gender differences]. Ateroskleroz. 2013; 9(1): 14–20. (in Russian)
20. Tkachenko Ye.I., Uspenskiy Yu.P., Belousova L.N., Petrenko V.V. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni i metabolicheskiy sindrom: yedinstvo patogeneticheskikh mekhanizmov i podkhodov k lecheniyu. [Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: the unity of pathogenetic mechanisms and approaches to treatment]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2008; 2: 92–6. (in Russian)
21. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Ivanov S.V., Niyazov R.M. Metabolicheskiy sindrom kak problema zlobodnevnoy meditsiny i budushchego chelovechestva. [Metabolic syndrome as a problem of topical medicine and the future of mankind]. Meditsina: teoriya i praktika. 2018; 3(1): 95. (in Russian)
22. Filippov S.V., Ryadnova I.Yu., Kvetnoy I.M. Vozrastnaya patologiya pecheni. [Age-related pathology of the liver]. Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal. 2003; 3(3): 12–21. (in Russian)
23. Fokin V.F., Ponomareva N.V. Energeticheskaya fiziologiya mozga. [Energy physiology of the brain]. Moskva: Antidor Publ.; 2003. (in Russian)
24. Khoroshinina L.P., Shabrov A.V., Buynov L.G. Golodaniye v detstve i ozhireniye u lyudey starshikh vozrastnykh grupp. [hildhood starvation and obesity in older people]. Pediatr. 2017; 8(6): 56–61. DOI: 10.17816/PED8656-61. (in Russian)
25. Razumnikova O.M. Zakonomernosti stareniya mozga i sposoby aktivatsii yego kompensatornykh resursov. [Patterns of brain aging and ways to activate its compensatory resources]. Uspekhi fiziol. nauk. 2015; 46: 3–16. (in Russian)
26. Shabrov A.V., Babenko A.Yu., Balukova Ye.V. Metabolicheskiy sindrom. [Metabolic syndrome]. Pod red. A.V. Shabrova. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2020: 59–66. (in Russian)
27. Bhakdi S., Torzewski M., Klouche M., Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, non-oxidized LDL enhances complement activation. Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol. 1999; 19: 2348–54.
28. Despres J.P. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? Ann. Med. 2006; 38: 52–63.
29. Vancheri F., Longo G., Vancheri S. Coronary Microvascular Dysfunction J Clin Med 2020; 9(9): 2880.
30. Jibiki I., Kurokawa K., Matsuda H. et al. Widespread reduction of regional cerebral blood flow during hyperventilationinduced EEG slowing ('buildup'). Observation from subtraction of brain imaging with single photon emission computed tomography using technetium-99m hexamethyl-propyleneamine oxime. Neuropsychobiology. 1992; 426(3): 120–4.
31. Li J., Dong B.-R., Lin P. et al. Association of cognitive function with serum uric acid level among Chinese nonagenarians and centenarians. Exp. Geront. 2010; 45(5): 331–5.
32. Liuzzo G., Colussi C., Ginnetti F. et al. C-reactive protein directly induces the activation of the transcription factor NFkB in human monocytes: a clue to pathogenesis of acute coronary syndromes? Eur. Heart. J. 2001; 22(l.1): 372.
33. Mari D., Coppola R., Provenzano R. Hemostasis factors and aging. Exp. Geront. 2008; 43: 66–73.
34. Siasos G., Tousoulis D., Antoniades C. L-Arginine, the substrate for NO synthesis: an alternative treatment for premature atherosclerosis? Int J Cardiol 2007; 116(3): 300–8.
35. Obrist W.D., Thompson H.K. Jr., Wang H.S., Wilkinson W.E. Regional cerebral blood flow estimated by 133 xenon inhalation. Stroke. Cerebrovasc Brain Metab Rev. 1990; 2(4): 283–27.
36. Litwin M., Sladowska J., Fntoniewicz J. Metabolic abnormalities, insulin resistance, and metabolic syndrome in children with primary hypertension. Am J Hypertens. 2007; 20(8): 875–82.
37. Boedtkjer E. Aalkjaer C. Intracellular pH in the Resistance Vasculature: Regulation and Functional Implications. J Vasc Res. 2012; 49: 479–96.
38. Schatz I.Z., Masaki K., Yano K. et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from Honolulu Heart Program: a cohort study. Lancet. 2001; 358: 351–5.
39. Zandbergen F., Plutzky J. PPARα in atherosclerosis and inflammation. Biochim. Biophys. Acta. 2007; 1771: 972–82.