

## **ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛИМОРБИДНОСТИ ПУТЕМ РАЗВИТИЯ ОКСИДАТИВНОГО ДИСБАЛАНСА ПРИ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ, НЕ ИМЕЮЩИХ ОБЩИХ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ И ИХ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ**

**Мурсалов С.У.<sup>1</sup>, Хаммад Е.В.<sup>2</sup>, Седова Е.В.<sup>3</sup>, Чижова М.А.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург (197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3), e-mail: b31@zdrav.spb.ru

<sup>2</sup>Федеральное государственное автономное учреждение "Лечебно-реабилитационный центр" МЗ Российской Федерации (125367, г. Москва, Ивановское шоссе, д.3), e-mail: ehama@mail.ru

<sup>3</sup>Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», (125319 г. Москва ул. 1-я Аэропортовская к.ОМ.1-4), e-mail: imcgerontologija@mail.ru

Целью работы являлось изучение формирования полиморбидности путем развития оксидативного дисбаланса при соматической патологии, не имеющей общих патофизиологических механизмов развития и их молекулярные маркеры. Для этого производили определение содержания МДА (малоновый диальдегид) и SH-группы (сульфгидрильная группа) и их соотношения в сыворотке крови у пациентов пожилого и среднего возраста при помощи ферментативного метода. Было выявлено, что у пожилых людей без сердечно-сосудистой патологии наблюдается более выраженное снижение маркеров антиоксидантной защиты (по показателю содержания SH-групп в сыворотке крови в среднем на 8,9%) и увеличение содержания малонового диальдегида по сравнению с лицами среднего возраста (в среднем на 18,1%), при этом присоединение управляемых факторов риска развития кардиоваскулярной патологии способствует ухудшению оксидативного статуса. Железодефицитная анемия у пожилых людей способствует снижению антиоксидантных защитных механизмов и активации проокислительных процессов в достоверно большей степени, чем у людей среднего возраста, что проявляется снижением коэффициента SH/МДА в 1,4 раза. Сочетание ишемической болезни сердца и железодефицитной анемии обладает наибольшим прооксидатным влиянием по сравнению со здоровыми пожилыми людьми, а также у больных с монопатологией, и сопровождается снижением коэффициента SH/МДА в 1,2 раза.

Ключевые слова: полиморбидность, оксидативный дисбаланс.

## **POLIMORBIDITY FORMATION WITH THE HELP OF AN OXIDATIVE MISBALANCE AT A SOMATIC PATHOLOGY HAVING NO GENERAL PHISIOPATHOLOGY MECHANISMS OF PROGRESS AND THEIR MOLECULAR MARKERS**

**Mursalov S.U. <sup>1</sup>, Chamamad E.V. <sup>2</sup>, Sedova E.V. <sup>3</sup>, Chizhova M.A. <sup>3</sup>**

<sup>1</sup> St. Petersburg institute of bioregulation and gerontology NWD RAMS, St. Petersburg (197110, St. Petersburg, Dinamo av., 3, b31@zdrav.spb.ru)

<sup>2</sup> Federal state independent institution "Medical Rehab Centre" of Ministry of Health of the Russian Federation (125367, Moscow, Ivankovskoye highway, 3, e-mail: ehama@mail.ru)

<sup>3</sup> NO «Research medical centre "Gerontology" (125319 Moscow, 1<sup>st</sup> Airoportovskayast. к. ОМ. 1-4 imcgerontologija@mail.ru)

The aim of the research is to study formation of polimorbidity with the help of an oxidative misbalance at a somatic pathology that does not have physiopathology mechanisms of progress and their molecular markers. For this purpose we have measured a level of MDA (maalondialdehyde) and SH-groups(a sulfhydryl group) and their correlation in a blood serum among the middle-aged and the elderly with the help of an enzyme method. We have noticed that elderly patients having no cardiovascular pathology have a more distinct low levels of antioxidative defense markers маркеров (according to the marker of a level of SH-groups in a blood serum by 8.9% on the average) and a high level of MDA in comparison with middle-aged patients (by 18.1% on the average). Besides, the accompanying regulated risk factors of a cardiovascular pathology lead to an oxidative status deterioration. The iron-deficient anaemia of the elderly adds to a decrease in antioxidative defense markers and an activation of prooxidation processes at a higher rate than among the middle-aged. As a result there is a decrease in a SH/MDA coefficient by 1.4 times. A combination of the ischemic heart trouble and the iron-deficient anaemia has the strongest prooxidation effect in comparison with healthy elderly people and among the patients with a monopatology, and is accompanied by a decrease in a SH/MDA coefficient by 1.2 times.

Keywords: polymorbidity, an oxidative misbalance.

Полиморбидность (мультиморбидность, множественность заболеваний у одного человека) – одна из самых сложных проблем, с которой сталкиваются медицинские работники при работе с больными пожилого и старческого возраста [1,3]. В среднем при клиническом обследовании больных пожилого и старческого возраста диагностируется не менее 4—5 болезней, проявлений патологических процессов [5]. В плане развития геронтологии и гериатрии наибольший интерес представляют патогенетические механизмы, задействованные в формировании полиморбидности при социально значимой возраст-ассоциированной патологии[2]. Необходимо отметить, что согласно эпидемиологическим данным, к наиболее распространенным заболеваниям пожилого и старческого возраста относятся сердечно-сосудистые, болезни дыхательной системы, неврологическая патология, а также стресс на фоне проводимых в пожилом и старческом возрасте оперативных вмешательств [4]. В этой связи изучение молекулярных биомаркеров диагностики, прогноза, оценки эффективности терапии наиболее востребовано, прежде всего, при социально значимой возраст-ассоциированной патологии.

**Цель работы** – изучить формирование полиморбидности путем развития оксидативного дисбаланса при соматической патологии, не имеющей общих патофизиологических механизмов развития и их молекулярные маркеры.

### **Материал и методы**

Исследование включало в себя несколько этапов.

1.1. Сравнительное изучение показателей оксидативного статуса практически здоровых лиц среднего и пожилого возраста с целью выявления возрастных особенностей. На данном этапе проведено обследование 61 человека: 31 человека среднего возраста (от 40 до 49 лет, средний возраст  $44,1 \pm 2,2$  года, мужчин – 17 чел., женщин – 14 чел.) и 30 человек пожилого возраста (от 60 до 69 лет, средний возраст  $64,4 \pm 2,3$  года, мужчин – 14 чел., женщин – 16 чел.). Группы пациентов различного возраста были сопоставимы по возрасту, полу, факторам риска заболеваний.

1.2. Сравнительное изучение оксидативного статуса у практически здоровых пожилых людей с различными факторами риска сердечно-сосудистыми заболеваниями. На данном этапе было обследовано 78 пациентов пожилого возраста (от 60 до 69 лет, средний возраст  $64,8 \pm 2,4$  года, мужчин – 42 чел., женщин – 36 чел.), в т.ч. лиц с курением – 17 чел., лиц с гиподинамией – 15 чел., лиц, подверженных хроническому стрессу – 15 чел., лиц с гиперхолестеринемией – 17 чел.; лиц с отсутствием факторов риска – 14 чел.

### 1.3. Изучение возрастных особенностей оксидативного статуса при хронической ИБС.

На данном этапе проведено обследование 63 пациентов: 31 человека среднего возраста (от 40 до 49 лет, средний возраст  $45,2+2,7$  года, мужчин – 21 чел., женщин – 10 чел.) и 32 пациентов пожилого возраста (от 60 до 69 лет, средний возраст  $65,8+2,2$  года, мужчин – 19 чел., женщин – 13 чел.). Все пациенты страдали ИБС в виде стенокардии напряжения I-III ФК, ХСН ФК I-II по классификации NYHA. Группы пациентов различного возраста были сопоставимы по возрасту, полу, характеристикам ИБС. Следует подчеркнуть, что эти пациенты не имели другой, кроме ИБС, клинически значимой патологии, выявляемой рутинными методами, поэтому в нашем исследовании мы трактовали их как «пациентов, страдающих монопатологией в виде ИБС».

1.4. Изучение возрастных особенностей оксидативного статуса при железодефицитной анемии. На данном этапе проведено обследование 61 пациента: 30 человек среднего возраста (от 40 до 49 лет, средний возраст  $44,8+3,1$  года, мужчин – 11 чел., женщин – 19 чел.) и 31 пациента пожилого возраста (от 60 до 69 лет, средний возраст  $64,0+2,7$  года, мужчин – 13 чел., женщин – 18 чел.). Все пациенты страдали железодефицитной анемией легкой и средней степени тяжести. Группы пациентов различного возраста были сопоставимы по возрасту, полу, причинам и характеристикам железодефицитной анемии. Эти пациенты не имели другой кроме железодефицитной анемии клинически значимой патологии, выявляемой рутинными методами, а заболевания, явившиеся причиной железодефицитной анемии, находились в стадии выраженной клинической ремиссии, поэтому в нашем исследовании мы трактовали их как «пациентов, страдающих монопатологией в виде железодефицитной анемии», понимая определенную условность этого термина.

1.5. Изучение особенностей оксидативного статуса при сочетанной кардиоваскулярной и гематологической патологии у лиц пожилого возраста.

На данном этапе проведено обследование 32 человек пожилого возраста (от 60 до 69 лет, средний возраст  $64,9+1,8$  года, мужчин – 17 чел., женщин – 15 чел.). Все пациенты страдали ИБС в виде стенокардии напряжения I-III ФК, ХСН ФК I-II по классификации NYHA, железодефицитной анемией легкой и средней степени тяжести.

Уровень оксидативного стресса по содержанию МДА и SH-группы и их соотношения определялся при помощи ферментативного метода с применением стандартных реактивов на биохимических автоанализаторах FP-901 «Labsystem» (Франция), «Harizon» (Канада).

### **Результаты и обсуждения**

Проведя анализ полученных данных мы выявили, что в пожилом возрасте имелась тенденция к увеличению концентрации МДА: в нашем исследовании этот показатель

увеличился с  $33,2 \pm 1,3$  мкмоль/л у людей среднего возраста до  $39,2 \pm 1,1$  мкмоль/л у людей пожилого возраста,  $p < 0,05$ . Это свидетельствовало об увеличении прооксидантного потенциала в пожилом возрасте, по мере старения, несмотря на отсутствие заболеваний (табл. 1). Также была отмечена тенденция к снижению содержания маркеров прооксидантов SH-групп с  $318,6 \pm 10,6$  мкмоль/л у людей среднего возраста до  $292,5 \pm 7,4$  мкмоль/л у людей пожилого возраста,  $p < 0,05$ . Соответственно, происходило снижение суммарного коэффициента SH/МДА, характеризующего оксидативный статус. Так, у лиц среднего возраста его значение составило  $9,91 \pm 0,3$ , у здоровых лиц пожилого возраста –  $7,08 \pm 0,3$ ,  $p < 0,05$ . Таким образом, у пожилых пациентов без сердечно-сосудистой патологии наблюдалось достоверное снижение маркеров антиоксидантной защиты в сыворотке крови и увеличение содержания МДА как показателя течения оксидативных процессов.

**Таблица 1**

Сравнительная характеристика оксидативного статуса у лиц среднего и пожилого возраста

Показатель	Средний возраст (n=31)	Пожилой возраст (n=30)
МДА (мкмоль/л)	$33,2 \pm 1,3$	$39,2 \pm 1,1^*$
SH ( мкмоль/л)	$318,6 \pm 10,6$	$292,5 \pm 7,4^*$
SH / МДА	$9,91 \pm 0,3$	$7,08 \pm 0,3^*$

*\*  $p < 0,05$  по сравнению с лицами среднего возраста*

### **Оксидативный статус у практически здоровых людей пожилого возраста с факторами риска сердечно-сосудистой патологии**

При изучении влияния управляемых факторов риска было выявлено, что по степени значимости они расположены в порядке убывания следующим образом (согласно значению коэффициента SH/МДА): хронический стресс, гиподинамия, гиперхолестеринемия, курение,  $p < 0,05$ . Наибольшей активностью в плане стимуляции оксидативного стресса обладало курение, коэффициент SH/МДА был наименьшим среди других факторов риска –  $3,58 \pm 0,1$ , при этом значение МДА составило  $51,3 \pm 1,1$  мкмоль/л, SH-групп –  $184,1 \pm 7,3$  мкмоль/л. Значимый вклад в стимуляцию процессов ПОЛ вносила гиперхолестеринемия, коэффициент SH/МДА составил  $3,93 \pm 0,1$ , уровень МДА был  $51,5 \pm 1,1$  мкмоль/л, SH-групп –  $201,3 \pm 8,9$  мкмоль/л. Несколько меньшей активностью в отношении оксидативных процессов обладали такие факторы риска как гиподинамия (уровень МДА составил  $45,1 \pm 1,2$  мкмоль/л, SH-групп –  $255,2 \pm 5,4$  мкмоль/л, коэффициент SH/МДА –  $5,65 \pm 0,3$ ) и хронический стресс (уровень МДА составил  $43,1 \pm 0,7$  мкмоль/л, SH-групп –  $259,4 \pm 8,2$  мкмоль/л, коэффициент SH/МДА –  $6,01 \pm 0,2$ ). Необходимо отметить, что при сравнении колебаний показателей концентрации МДА, SH-групп, значений коэффициента SH/МДА у лиц с наличием факторов риска и без них выявлены статистически достоверные различия. Так, у людей с отсутствием факторов риска

показатель содержания МДА составил  $41,5 \pm 1,2$  мкмоль/л, SH-групп –  $292,5 \pm 7,1$  мкмоль/л, коэффициент SH/МДА соответствовал значению  $7,04 \pm 0,2$ . При этом показатель МДА был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем у людей, которые имели такие факторы риска как курение и гиперхолестеринемия, показатель SH и отношение SH/МДА – выше, чем у людей со всеми изучаемыми факторами риска ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствовало об активации оксидативных процессов и снижении антиоксидантной защиты на фоне факторов риска, значимость оксидативного стресса в формировании патологии сердца и сосудов, артериальной гипертензии. Таким образом, оксидативные процессы характеризовались большей напряженностью у практически здоровых лиц пожилого возраста по сравнению с лицами среднего возраста. Кроме того, наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний потенцировало прооксидантные процессы в пожилом возрасте.

#### **Оксидативный статус при хронической ишемической болезни сердца**

В среднем возрасте при ИБС имело место более низкое содержание МДА в сыворотке крови, чем в пожилом –  $34,5 \pm 1,2$  мкмоль/л и  $43,4 \pm 1,5$  мкмоль/л соответственно,  $p < 0,05$ ; более высокая концентрация SH-групп –  $319,8 \pm 9,3$  мкмоль/л и  $291,5 \pm 7,4$  мкмоль/л соответственно,  $p < 0,05$ . Коэффициент SH/МДА также свидетельствовал о росте прооксидантных влияний в пожилом возрасте при ИБС, он составил в среднем возрасте –  $9,26 \pm 0,1$ , а в пожилом –  $6,7 \pm 0,2$ ,  $p < 0,05$ .

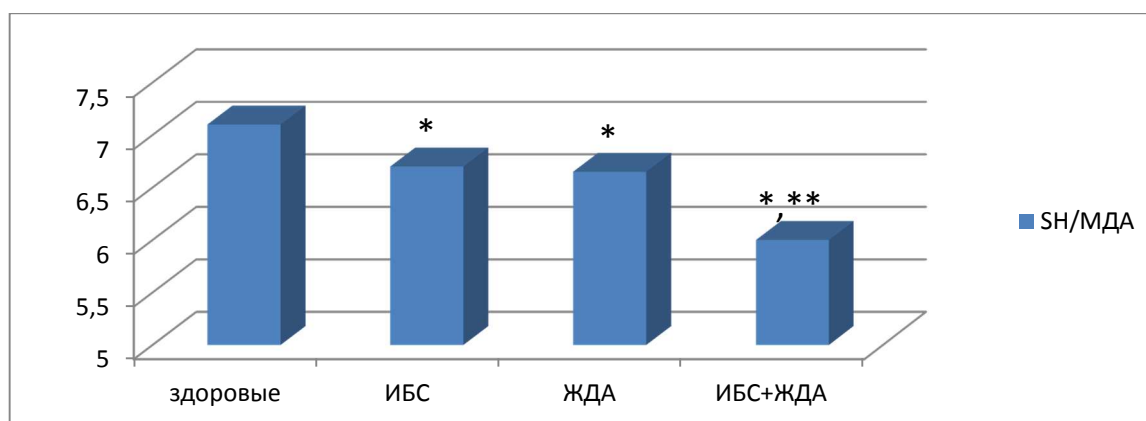
#### **Оксидативный статус при железодефицитной анемии**

При железодефицитной анемии показатели оксидативного статуса в пожилом возрасте были менее благоприятными. Так, достоверно более высокими значениями у пожилых характеризовался уровень МДА: у пожилых больных он составил  $43,2 \pm 1,4$  мкмоль/л, у лиц среднего возраста –  $32,6 \pm 1,1$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ . Противоположная картина имела место в отношении уровня сульфгидрильных групп – в пожилом возрасте их содержание соответствовало  $292,3 \pm 7,1$  мкмоль/л, в среднем было достоверно больше –  $367,5 \pm 8,1$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ . Соответственно, у пожилых коэффициент SH/МДА был достоверно меньшим –  $6,65 \pm 0,3$  – против  $9,22 \pm 0,2$  у лиц среднего возраста,  $p < 0,05$ . Таким образом, железодефицитная анемия у пожилых людей способствовала снижению антиоксидантных защитных механизмов и активации проокислительных процессов в достоверно большей степени, чем у людей среднего возраста.

#### **Оксидативный статус при сочетании ишемической болезни сердца и железодефицитной анемии у людей пожилого возраста**

При изолированной ИБС и железодефицитной анемии состояние оксидативного статуса не имело достоверных различий (показатели МДА составили соответственно  $43,4 \pm 1,5$  и  $43,2 \pm 1,4$  мкмоль/л,  $p > 0,05$ ; показатели содержания SH-групп соответственно

291,5±7,4 и 292,3±7,1,  $p>0,05$ ). При сочетании этих заболеваний имели место достоверно более высокие значения МДА (50,1±1,2 мкмоль/л,  $p<0,05$ ) и меньшие показатели уровня SH-групп (252,4±4,3 мкмоль/л), значение суммарного коэффициента, характеризующего оксидативный стресс, составляло 6,01±0,1 ( $p<0,05$  по сравнению с практически здоровыми пожилыми людьми и с пациентами с монопатологией) (рис. 1). Соответственно, при сочетании ИБС и железодефицитной анемии в пожилом возрасте отмечались достоверно меньшие значения суммарного коэффициента, характеризующего оксидативный статус: при ИБС значение коэффициента составило 6,71±0,2, при железодефицитной анемии – 6,65±0,3, при их сочетании 5,98±0,3 ( $p<0,05$  по сравнению с практически здоровыми пожилыми людьми и с пациентами с одним ведущим заболеванием).



\*  $p<0,05$  по сравнению с практически здоровыми пожилыми людьми

\*\*  $p<0,05$  по сравнению с лицами с монопатологией

Рис. 1. Значения коэффициента SH/МДА у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца, железодефицитной анемией и их сочетанием.

### Выводы:

1. У пожилых людей без сердечно-сосудистой патологии наблюдается более выраженное снижение маркеров антиоксидантной защиты (по показателю содержания SH-групп в сыворотке крови в среднем на 8,9%) и увеличение содержания малонового диальдегида по сравнению с лицами среднего возраста (в среднем на 18,1%), при этом присоединение управляемых факторов риска развития кардиоваскулярной патологии способствует ухудшению оксидативного статуса.

2. Железодефицитная анемия у пожилых людей способствует снижению антиоксидантных защитных механизмов и активации проокислительных процессов в достоверно большей степени, чем у людей среднего возраста, что проявляется снижением коэффициента SH/МДА в 1,4 раза.

3. Сочетание ишемической болезни сердца и железодефицитной анемии обладает наибольшим прооксидатным влиянием по сравнению со здоровыми пожилыми людьми, а

также у больных с монопатологией и сопровождается снижением коэффициента SH/МДА в 1,2 раза.

### Список литературы

1. Карпов, Ю.А. Применение антагонистов кальция у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: Современное состояние вопроса // Кардиология. – 2000. - № 10. – С. 52-55.
2. Лазебник, Л. Б. Полиморбидность у пожилых // Сердце. – 2007. – № 7. – С. 25-27.
3. Прощаев, К.И. Полиморбидность в пожилом возрасте. Часть 2. Проблема полиморбидности в контексте преждевременного старения / К.И. Прощаев, С.И. Рапопорт, Н.И. Жернакова, А.Н. Ильницкий, Н.М. Позднякова, К.В. Перелыгин, Г.И. Гурко // Владикавказский медико-биологический вестник. - 2011. - Т. 12, № 19. - С. 159 – 162.
4. Рябыкина, Г.В., Соболев, А.В., Архипова, О.А., Данилов, Н.М., Нероева, Г.А., Кожемякина, Е.Ш., Мартынюк, Т.В., Быстров, В.В., Чазова, Е.И. Холтеровское мониторирование экг при обследовании больных идиопатической легочной гипертензией. Часть 1. Особенности сердечного ритма у больных идиопатической легочной артериальной гипертензией // Терапевт. - 2013. - № 4. - С. 4 - 14.
5. Токарь, А.В., Ена, Л.М. Артериальная гипертензия в пожилом и старческом возрасте. – Киев: Здоров'я, 1989. – 222 с.

### Рецензенты:

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, гериатрии и антивозрастной медицины ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», г. Москва;

Перелыгин К.В., д.м.н., старший научный сотрудник отдела клинической геронтологии Автономной некоммерческой организации «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва.