

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ КАК ИТОГ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДИСБАЛАНСА

Хаммад Е.В.^{1,2}, Мурсалов С.У.³

¹АНО НИМЦ "Геронтология", Москва, Россия, e-mail: imcgerontologija@mail.ru;

²Федеральное государственное автономное учреждение "Лечебно-реабилитационный центр" МЗ Российской Федерации, Москва, Россия;

³Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Хроническая сердечная недостаточность является ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире, которая приводит к потере трудоспособности и остаётся важнейшей проблемой здравоохранения. Основную долю больных с хронической сердечной недостаточностью в Европейской части РФ составляют лица в возрасте от 60 до 79 лет. Нейрогуморальные маркеры имеют важное прогностическое значение при хронической сердечной недостаточности. В статье приведены результаты исследования по изучению молекулярных механизмов развития хронической сердечной недостаточности у пациентов старших возрастных групп. Хроническая сердечная недостаточность в пожилом возрасте изначально связана с нейроиммуноэндокринными нарушениями. Если сама по себе хроническая сердечная недостаточность сопровождается нейроиммуноэндокринными нарушениями, то в пожилом возрасте механизмы развития цитокинового и натрийуретического дисбаланса реализуются в большей мере, чем в среднем возрасте. В итоге с клинической точки зрения в пожилом возрасте отмечается более тяжелое течение хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, пожилой возраст, нейроиммуноэндокринный статус

CHRONIC HEART FAILURE IN THE ELDERLY AS A RESULT OF MOLECULAR DISBALANCES

Hammad E.V.^{1,2}, Mursalov U.S.³

¹«Gerontology» Research Medical Center, Moscow, Russia, e-mail: imcgerontologija@mail.ru

²Federal state Autonomous institution "Medical and rehabilitation center" Ministry of health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³St. Petersburg Institute of bioregulation and gerontology, St. Petersburg, Russia

Chronic heart failure is a leading cause of morbidity and mortality worldwide, leading to disability and remains a major health problem. Persons aged 60 to 79 years account for a major proportion of patients with chronic heart failure in the European part of the Russian Federation. Neurohumoral markers of prognostic importance in chronic heart failure. In the article the results of the study are to study the molecular mechanisms of development of chronic heart failure in patients of older age groups. Chronic heart failure is associated originally in the old age neuroimmunoendocrine violations. While chronic heart failure is accompanied neuroimmunoendocrine disorders, in old age, the mechanisms of cytokine and natriuretic imbalance are implemented to a greater extent than in middle age. In the end, from a clinical point of view in old age is celebrated in more severe chronic heart failure.

Keywords: chronic heart failure, elderly age, neuroimmunoendocrine status

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – заболевание с высокой распространенностью в старших возрастных группах – развивается в результате постепенного снижения функции сердца при нормальном старении, возрастзависимой патологии, прогрессирующих болезней сердца на определенном этапе сердечно-сосудистого континуума [1,3,7]. Хроническая сердечная недостаточность является ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире, которая приводит к потере трудоспособности и остаётся важнейшей проблемой здравоохранения [2,4,8,9]. Основную долю больных с ХСН в Европейской части РФ составляют лица в возрасте от 60 до 79 лет [2,8,9]. Изменения в

сердце при старении и ХСН проявляются не только структурным, но и метаболическим ремоделированием. В настоящее время итоги исследований по изучению структурно-функциональной организации сердца при ХСН хорошо известны, а «биохимия» сердечной недостаточности бурно развивается и открывает новые возможности для понимания сущности данной патологии [5,6,10]. Нейрогуморальные маркеры имеют важное прогностическое значение при ХСН [2,6,7,9,10]. Весьма актуальным видится изучение нейроиммуноэндокринного статуса во взаимосвязи с клиническим течением ХСН у людей старших возрастных групп.

Цель исследования: изучить молекулярные механизмы развития и выявить наиболее диагностически и прогностически значимые биомаркеры хронической сердечной недостаточности у пациентов старших возрастных групп.

Материалы и методы. В исследование включено 258 лиц среднего и пожилого возраста. Все пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу (основную) отнесли 127 пациентов пожилого возраста (возраст от 60 до 74 лет). Мужчин – 78, женщин – 49; средний возраст обследуемых составил $64,8 \pm 2,9$ года. Во вторую группу (контрольную) отнесли 129 пациентов среднего возраста (возраст от 40 до 49 лет). Мужчин – 74, женщин – 55; средний возраст обследуемых составил $45,2 \pm 2,8$ года.

В зависимости от наличия сердечно-сосудистой и прочей соматической патологии, пациенты были разделены на 8 подгрупп: по 4 подгруппы в каждой группе пациентов.

Основная (первая) группа лиц пожилого возраста: 1.1 – лица с отсутствием сердечно-сосудистой системы и выраженной прочей соматической патологией (n=32 чел., средний возраст - $63,1 \pm 2,8$ лет); 1.2 – пациенты пожилого возраста, страдающие ХСН I-II ФК по NYHA (n=31 чел., средний возраст - $67,0 \pm 4,5$ лет); 1.3 – пациенты пожилого возраста, страдающие ХСН III ФК по NYHA (n=32 чел., средний возраст - $65,0 \pm 3,2$ лет); 1.4 – пациенты пожилого возраста, страдающие ХСН IV ФК по NYHA (n=32 чел., средний возраст - $65,7 \pm 2,2$ лет).

Контрольная (вторая) группа лиц среднего возраста: 2.1 – лица с отсутствием сердечно-сосудистой и выраженной прочей соматической патологией (n=31 чел., средний возраст - $44,4 \pm 2,1$ лет); 2.2 – пациенты среднего возраста, страдающие хронической сердечной недостаточностью I-II ФК по NYHA (n=33 чел., средний возраст - $45,6 \pm 1,8$ лет); 2.3 – пациенты среднего возраста, ХСН III ФК по NYHA (n=34 чел., средний возраст - $45,0 \pm 2,0$ лет); 2.4 – пациенты среднего возраста, ХСН IV ФК по NYHA (n=31 чел., средний возраст - $46,3 \pm 2,1$ лет).

Диагностика ХСН проводилась в соответствии с Российскими национальными клиническими рекомендациями.

Определяли содержания TNF-а, IL-6, ET-1, BNF и N-pro-ANF в сыворотке крови, определение осуществлялось иммуноферментным методом с применением тест-систем на фотометре «Multiskan Plus», длина волны 450 нм. 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 их обсуждение. Следует отметить, что уровень TNF-а в сыворотке крови у пациентов пожилого возраста, страдающих ХСН I-II ФК был достоверно выше, чем у людей пожилого возраста без сердечно-сосудистой и другой соматической патологии, а также у пациентов среднего возраста с ХСН I-II ФК.

У пациентов пожилого возраста с ХСН I-II ФК данный показатель был равен $126,8 \pm 2,8$, у людей пожилого возраста без сердечно-сосудистой и другой соматической патологии - $76,7 \pm 1,6$, у пациентов среднего возраста с ХСН I-II ФК - $78,3 \pm 1,4$ ($p < 0,05$). Достоверно отличался уровень TNF-а у пациентов и среднего и пожилого возраста с ХСН III ФК ($99,1 \pm 1,9$ pg/ml и $126,1 \pm 3,2$ pg/ml соответственно, $p < 0,05$) по сравнению с показателями у практически здоровых людей среднего и пожилого возраста. При этом, степень повышения TNF-а в сыворотке крови пациентов пожилого возраста, была достоверно выше, чем у пациентов среднего возраста ($p < 0,05$). Следует отметить, что при увеличении тяжести ХСН до ФК IV у людей среднего возраста не происходило дальнейшего нарастания TNF-а. То есть, у пациентов среднего возраста с ХСН III ФК данный показатель был равен $99,1 \pm 1,9$, с ХСН IV ФК - $100,3 \pm 2,4$ pg/ml ($p > 0,05$). Такая же закономерность прослеживалась и у пациентов пожилого возраста. У пожилых пациентов с ХСН III ФК данный показатель был равен $126,1 \pm 3,2$, с ХСН IV ФК - $129,6 \pm 4,0$ pg/ml, $p > 0,05$.

При сравнительной характеристике содержания интерлейкина-6 у пациентов пожилого и среднего возраста, установлено, что в группе практически здоровых пациентов среднего возраста, уровень IL-6 в сыворотке крови составил $2,4 \pm 0,1$ пг/мл. Достоверной разницы с группой практически здоровых пожилых пациентов зарегистрировано не было, данный показатель в этой группе был равен $2,7 \pm 0,2$ пг/мл, $p > 0,05$.

Также достоверно не отличался уровень IL-6 в сыворотке крови у лиц среднего возраста без сердечно-сосудистой и другой соматической патологии и пациентов среднего возраста с ХСН I-II ФК и составлял - $2,4 \pm 0,1$ пг/мл и $2,8 \pm 0,2$ пг/мл соответственно ($p > 0,05$). У пациентов пожилого возраста, страдающих ХСН I-II ФК, этот показатель был достоверно выше по сравнению с людьми пожилого возраста без сердечно-сосудистых заболеваний и другой соматической патологии и с больными среднего возраста с ХСН I-II ФК и составил $3,6 \pm 0,2$ пг/мл, $2,7 \pm 0,2$ пг/мл и $2,8 \pm 0,2$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Достоверно уровень IL-

б отличался у лиц среднего и пожилого возраста без сердечно-сосудистой и другой соматической патологии у пациентов и с ХСН III ФК и составлял $3,6 \pm 0,4$ пг/мл, ($p < 0,05$) и $3,9 \pm 0,1$ пг/мл, ($p < 0,05$) соответственно. При этом, степень повышения показателя у людей пожилого возраста была достоверно выше, чем у людей среднего возраста ($p < 0,05$).

У людей среднего возраста дальнейшего нарастания IL-6 при увеличении тяжести хронической сердечной недостаточности до ФК IV не происходило. Так, уровень данного показателя у пациентов среднего возраста с ХСН IV ФК был равен $4,1 \pm 0,1$ пг/мл, у людей среднего возраста без сердечно-сосудистой и другой соматической патологии - $2,4 \pm 0,1$ пг/мл ($p < 0,05$), а у пациентов среднего возраста с ХСН III ФК - $3,6 \pm 0,4$ ($p > 0,05$ по сравнению с пациентами, страдающими ХСН IV ФК). Такая же закономерность прослеживалась и у пожилых пациентов с ФК IV. Однако, у них уровень IL-6 был достоверно выше, чем у таких же пациентов среднего возраста и составил $4,3 \pm 0,3$ пг/мл ($p < 0,05$).

В нашем исследовании также была изучена роль гуморального иммунитета при прогрессировании ХСН. Определялось содержание иммуноглобулинов (IgG и IgM) в сыворотке крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью среднего и пожилого возраста (табл. 1).

Таблица 1

Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов пожилого возраста, страдающих ХСН

Группы обследованных	Показатель, г/л	
	Ig G	Ig M
Здоровые	$11,3 \pm 0,31$	$1,27 \pm 0,04$
Пациенты с ХСН I-II ФК	$13,4 \pm 0,56^*$	$1,41 \pm 0,03^*$
Пациенты с ХСН III ФК	$15,1 \pm 0,82^{*,**}$	$1,57 \pm 0,04^*$
Пациенты с ХСН IV ФК	$17,5 \pm 0,49^{*,**}$	$1,63 \pm 0,06^{*,**}$

** $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми*

*** $p < 0,05$ по сравнению с ХСН I-II ФК*

Так, средний уровень содержания Ig G в сыворотке крови лиц пожилого возраста без сердечно-сосудистой и другой соматической патологии составил $11,3 \pm 0,31$ г/л, Ig M - $1,27 \pm 0,04$ г/л. У пожилых пациентов, страдающих ХСН I-II ФК уровень Ig G составил $13,4 \pm 0,56^*$ г/л, Ig M - $1,41 \pm 0,03$ г/л, что достоверно выше, чем у практически здоровых людей ($p < 0,05$). У пожилых пациентов, страдающих ХСН III ФК, средний уровень содержания Ig G составил $15,1 \pm 0,82$ г/л, Ig M - $1,57 \pm 0,04$ г/л, что достоверно выше по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$). У пожилых пациентов, страдающих ХСН IV ФК, средний уровень содержания Ig G составил $17,5 \pm 0,49$ г/л, Ig M - $1,63 \pm 0,06$ г/л, что достоверно выше, чем у лиц

без сердечно-сосудистых заболеваний и другой соматической патологии ($p < 0,05$) и у пациентов пожилого возраста, страдающими ХСН I-II ФК ($p < 0,05$).

У практически здоровых людей среднего возраста уровень содержания IgG в сыворотке крови составил $10,9 \pm 0,21$ г/л, IgM - $1,24 \pm 0,02$ г/л. У пациентов среднего возраста с ХСН I-II ФК уровень IgG составил $12,3 \pm 0,25$ г/л, Ig M - $1,31 \pm 0,01$ г/л, что достоверно выше, чем людей среднего возраста без сердечно-сосудистой и выраженной соматической патологии ($p < 0,05$). У пациентов среднего возраста, страдающих ХСН III ФК, уровень содержания Ig G составил $14,5 \pm 0,72$ г/л, уровень содержания Ig M - $1,52 \pm 0,03$ г/л, что достоверно выше по сравнению с здоровыми лицами среднего возраста ($p < 0,05$). У пациентов среднего возраста, страдающих ХСН IV ФК, уровень содержания Ig G составил $16,2 \pm 0,51$ г/л, а Ig M - $1,61 \pm 0,05$ г/л, что также достоверно выше по сравнению с у практически здоровыми людьми среднего возраста ($p < 0,05$) и с пациентами среднего возраста, страдающими ХСН I-II ФК, $p < 0,05$.

Интересным представлялось определение показателей гуморального иммунитета у больных с ХСН в зависимости от длительности течения заболевания, индекса массы тела и нарушением липидного обмена. Следует отметить, что у больных с ХСН, осложненной гиперлипидемией и ожирением, нами отмечен высокий уровень IgG и IgM в крови (IgG $16,8 \pm 0,48$ г/л; IgM $1,74 \pm 0,05$ г/л).

При изучении динамики иммуноглобулинов у больных в зависимости от длительности ХСН отмечена тенденция к повышению содержания IgM и IgG с увеличением длительности болезни. Так в сыворотке крови пациентов пожилого возраста с ХСН длительностью до 1 года уровень Ig G составил $12,9 \pm 0,17$ г/л., уровень Ig M - $1,47 \pm 0,02$ г/л ($p < 0,05$). Среди пациентов пожилого возраста с ХСН длительностью 1-5 лет отмечено достоверное увеличение содержания уровня Ig G до $15,8 \pm 0,91$ г/л., уровня Ig M до $1,51 \pm 0,07$ г/л ($p < 0,05$). Наибольшие значения данных показателей отмечены в сыворотке крови пациентов пожилого возраста с ХСН более 5 лет, так уровень Ig G составил $17,1 \pm 0,32$ г/л, уровень Ig M - $1,61 \pm 0,05$ г/л ($p < 0,05$).

В сыворотке крови пациентов среднего возраста, страдающих ХСН длительностью до 1 года уровень Ig G составил $13,1 \pm 0,24$ г/л., уровень Ig M - $1,39 \pm 0,04$ г/л ($p < 0,05$). В группе пациентов среднего возраста, страдающих ХСН длительностью 1-5 лет отмечено достоверное увеличение содержания уровня Ig G до $15,4 \pm 0,57$ г/л., уровня Ig M до $1,46 \pm 0,04$ г/л ($p < 0,05$).

Наибольшие значения данных показателей отмечены в сыворотке крови пациентов среднего возраста, страдающих ХСН более 5 лет, так уровень Ig G составил $16,9 \pm 0,84$ г/л., уровень Ig M - $1,62 \pm 0,03$ г/л ($p < 0,05$). Статистически достоверное повышение значений

данных иммуноглобулинов можно отметить у всех больных ХСН с длительностью заболевания более 5 лет. При этом возрастных отличий выявлено не было.

Анализ оксидативного статуса у пожилых пациентов, страдающих ХСН показал следующее. Несмотря на то, что прогрессирование ХСН приводило к усилению явления окислительного дисбаланса, то есть повышению уровня МДА, снижению уровня SH-групп и, соответственно, уменьшению коэффициента SH/МДА, степень этих изменений была примерно одинаковой у всех пациентов при нарастанием ФК ХСН, $p > 0,05$.

Нами установлено, функциональное состояние эндотелия сосудов и факторы, продуцируемые эндотелием, в данном случае эндотелин-1, имеют большое влияние на процессы формирования и развития ХСН. При этом, у людей пожилого возраста имеется изначальная «скомпрометированность» нейроиммуноэндокринных взаимоотношений. Так, при уровне ET-1 у практически здоровых людей среднего возраста в пределах $7,2 \text{ pg/ml}$, его уровень у практически здоровых пожилых лиц достоверно выше и находился в пределах $10,2 \text{ pg/ml}$ (рис.5).

Также в нашем исследовании наблюдалось значительное увеличение содержания ET-1 в крови и у пациентов среднего возраста, даже при начальных проявлениях ХСН: при ФК I-II - $12,2 \pm 1,0^* \text{ pg/ml}$, в сравнении с группой здоровых пациентов - $7,2 \pm 0,2 \text{ pg/ml}$ ($p < 0,05$). При этом, у пациентов пожилого возраста отмечается достоверно более высокий уровень содержания ET-1 в крови при начальных проявлениях заболевания: при ФК I-II - $17,8 \pm 2,9^* \text{ pg/ml}$ в сравнении с группой здоровых пациентов $10,2 \pm 0,4 \text{ pg/ml}$ ($p < 0,05$). Тем не менее, при тяжелых степенях ХСН, эндотелиальная дисфункция проявляется в равной степени у больных как пожилого $21,2 \pm 2,0 \text{ pg/ml}$ так и среднего возраста $20,5 \pm 0,8 \text{ pg/ml}$ ($p > 0,05$).

При нарастании ХСН повышалась концентрация натрийуретических пептидов в плазме периферической крови, что показало увеличение нейрогормональной активности. То есть, уровень N-pro-ANF в сыворотке крови достоверно повышался как у пациентов среднего возраста, так и у пожилых пациентов, страдающих ХСН I-II ФК (по сравнению с людьми без соматической патологии). Необходимо отметить, что у пациентов, страдающих ХСН I-II ФК, возрастных отличий в уровне N-pro-ANF в сыворотке крови выявлено не было.

Учитывая известные эффекты системы ПНФ, можно предположить, что данные пептиды имеют ключевое значение в сохранении компенсированного состояния больных с начальными признаками ХСН. А вот при нарастании ХСН до III и IV ФК и у пациентов среднего возраста и у пациентов пожилого возраста уровень N-pro-ANF закономерно повышался.

У пациентов среднего возраста уровень данной сигнальной молекулы был равен $249,8 \pm 6,0$ и $420,6 \pm 3,8 \text{ pmol/l}$ соответственно, у пациентов пожилого возраста - $301,2 \pm 5,7$ и

461,9±7,8 pmol/l соответственно ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми и с пациентами с предыдущим ФК). Причем, у пациентов пожилого возраста уровень N-pro-ANF в сыворотке крови был достоверно выше, чем у пациентов среднего возраста ($p < 0,05$).

В настоящем исследовании также показана связь между тяжестью клинического состояния пациентов и функциональным классом ХСН и повышением концентраций BNF. Уровень содержания BNF нарастал соответственно увеличению ФК ХСН. При этом уже при первых проявлениях ХСН у людей пожилого возраста уровень BNF был достоверно выше, чем у людей среднего возраста.

Так у пациентов, страдающих ХСН I-II ФК, уровень BNF в сыворотке крови достоверно повышался до $76,1 \pm 3,8$ pmol/l в среднем возрасте и до $130,2 \pm 5,6$ pmol/l у пожилых пациентов. ($p < 0,05$). Аналогичные изменения отмечены и при нарастании тяжести ХСН до III ФК. При нарастании тяжести ХСН до IV ФК и у пациентов среднего возраста и у пожилых пациентов уровень BNF еще больше повышался до $243,4 \pm 7,0$ pmol/l и до $242,6 \pm 5,1$ pmol/l соответственно ($p < 0,05$). Однако возрастных отличий выявлено не было.

Выводы:

1. При ХСН наблюдается высокий уровень цитокинемии по показателю TNF-а. В пожилом возрасте нарастание цитокинемии более выражено и носит следующий характер - при I-II ФК - в 1,6 раза, при III ФК - в 1,3 раза, при IV ФК - в 1,3 раза. При этом данные молекулярные нарушения ассоциированы с увеличением содержания Ig M и Ig G в сыворотке крови, снижением маркеров антиоксидантной защиты и увеличением содержания малонового диальдегида по сравнению с лицами среднего возраста.

2. С молекулярной точки зрения ведущую роль в формировании хронической сердечной недостаточности играют натрийуретические пептиды N-pro-ANF и BNF, причем, степень напряженности нейроиммуноэндокринного статуса по эти показателям достоверно выше в пожилом возрасте.

3. В клинической практике у пациентов пожилого возраста, страдающих ХСН, наряду с клинико-инструментальными данными, целесообразно определять уровень BNF и N-pro-ANF в сыворотке крови для оценки прогрессирования ХСН, а также прогнозирования тяжести течения заболевания и проведения оценки эффективности терапии.

Список литературы

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. Санкт-Петербург: Наука, 2008. — 481 с.

2. Болховитина О.А., Павлова Т.В., Поляков В.И., Алтухов А.А. Значение эндотелина-1 в генезе патологических процессов при хронической сердечной недостаточности у пожилых больных // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6; URL: www.science-education.ru/100-5048 (дата обращения: 10.11.2015).
3. Гулян К.С. Клиническое значение мозгового натрийуретического пептида в диагностике сердечной недостаточности и оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений у кардиохирургических пациентов // Клиническая физиология кровообращения. – 2011. – № 1. – С.22-25.
4. Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца. РМЖ. 2003, Т.11, № 21, 1185–1188.
5. Косарев М. М. Современные принципы диагностики хронической сердечной недостаточности // Клиническая медицина. – 2011. – Т. 89, № 4 – С. 8-13.
6. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболевании сердечно–сосудистой системы. Кардиология. 2000, 40 (7), 48–61.
7. Пальцев М. А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии: учебник для студентов мед. вузов / М. А. Пальцев, И. М. Кветной. – М. : Медицина, 2008. – 512 с.
8. Прощаев К.И. Молекулярные основы развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте // Молекулярная медицина. – 2012. – № 6. – С. 60-63
9. Прощаев К.И. Клиническая нейроиммуноэндокринология хронической сердечной недостаточности у людей старших возрастных групп // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6; URL: www.science-education.ru/100-5149 (дата обращения: 10.11.2015).
10. Ситникова М.Ю., Лелявина Т.А., Шляхто Е.В. и соавт. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов старческого возраста // Сердечная недостаточность. -2006. - №2. - С.85-87.

Рецензенты:

Перельгин К.В., д.м.н., старший научный сотрудник отдела клинической геронтологии АНО НИМЦ "Геронтология", г. Москва;

Гурко Г.И., д.м.н., старший научный сотрудник отдела возрастной патологии Санкт-Петербургского Института биорегуляции и геронтологии, г. Санкт-Петербург.