

DOI: 10.26693/jmbs06.05.184

УДК 616-008.9:577.23

Колеснікова О. В., Запровальна О. Є., Потапенко А. В.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ФАКТОРІВ РИЗИКУ МЕТАБОЛІЧНО АСОЦІЙОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ З БІОЛОГІЧНИМ ВІКОМ

ДУ «Національний інститут ім. Л.Т. Малої НАМН України», Харків, Україна

Суттєве значення в сучасній медицині має оцінка темпу старіння, так як у осіб вже середнього віку може спостерігатися невідповідність між календарним та біологічним віком. Біологічний вік являється мірою біологічних можливостей, яка визначає не лише прожиті, але й міри майбутньої тривалості життя та ризик виникнення тих чи інших, залежних від віку, захворювань. Метаболічні порушення, включаючи гіперглікемію, дисліпідемію, резистентність до інсуліну та гіперінсулінемію, індукують взаємопов'язані процеси у стінці судин та сприяють посиленню окиснювального стресу, апоптозу та проникності судин, сприяючи розвитку передчасного старіння.

Мета. Встановити взаємозв'язок факторів ризику метаболічно-асоційованих захворювань з біологічним віком.

Матеріал та методи. В дослідженні прийняли участь 119 пацієнтів, які були розподілені на 2 групи: 1 група (n=67) – пацієнти що мають помірний ризик розвитку серцево-судинних захворювань у поєднанні з метаболічно-асоційованими захворюваннями; 2 група (n=52) – група порівняння з помірним кардіоваскулярним ризиком без наявності метаболічно-асоційованих захворювань.

Передчасне старіння діагностують на підставі визначення біологічного віку, як показника відповідності (невідповідності) морфофункціонального статусу даного індивіду деякому середньостатистичному значенню розвитку даної віково-статевої групи. Визначення факторів ризику метаболічно-асоційованих захворювань дозволяє ефективно протидіяти виникненню патологічних станів та підвищити тривалість життя у даних пацієнтів.

Результати та висновки. В роботі представлені власні дані асоціації факторів ризику метаболічно-асоційованих захворювань, таких як паління, вживання надмірної кількості алкоголю, індекс маси тіла, підвищений рівень інсуліну та вищі рівні проатерогенних ліпідів, рівень стресу зі збільшенням біологічного віку, як в основній так і в контрольній групах, які прискорюють темпи старіння. Профілактичні стратегії, спрямовані на запобігання дії факторів ризику метаболічно-асоційованих захворювань, дозволять ефективно протидіяти виникненню патологічних станів, попередити кардіоваскулярні події (інфаркт міокарду та порушення

мозкового кровообігу), тим самим підвищити тривалість життя у даних пацієнтів.

Ключові слова: біологічний вік, календарний вік, метаболічно-асоційовані захворювання, швидкість старіння.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом НДР наукового відділу вивчення процесів старіння та метаболічно-асоційованих захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» «Визначити вплив генетичних та епігенетичних факторів на розвиток передчасного старіння при метаболічно-асоційованих захворюваннях та розробити персоніфіковані підходи до їх профілактики», № держ. реєстрації 0120U000067.

Вступ. Згідно з даними ВООЗ, серед 10 провідних причин смертності чільне місце займають саме «хвороби старіння»: атеросклероз, цукровий діабет 2 типу, онкологічні та серцево-судинні захворювання, які мають чітку асоціацію з віком [1, 2]. Хронологічний або календарний вік (КВ) є найбільш прийнятним показником старіння. Старіння характеризується поступовим погіршенням функції органів протягом життя та протікає фізіологічно і передчасно [2].

Люди з прискореним темпом старіння мають знижену фізичну активність, демонструють зниження когнітивних функцій та взагалі виглядають старшими за свій вік [3]. Причинами різної швидкості старіння можуть бути генетичні та епігенетичні фактори [2, 3]. Метаболічні порушення, включаючи гіперглікемію, дисліпідемію, резистентність до інсуліну (ІР) та гіперінсулінемію, індукують взаємопов'язані процеси у стінці судин та сприяють посиленню окиснювального стресу, апоптозу та проникності судин, що призводить до передчасного старіння [3, 4].

Передчасне старіння діагностують на підставі визначення біологічного віку (БВ), як показника відповідності (невідповідності) морфофункціонального статусу даного індивіду деякому середньостатистичному значенню розвитку даної віково-статевої групи [7]. Формули для визначення коефіцієнта швидкості старіння та БВ основані на оцінці вікових змін показників, починаючи не з моменту народження, а з віку, в якому завершується

формування і становлення функцій всіх основних систем. Це вік «ідеальної (онтогенетичної) норми» [8, 9]. Такий підхід дозволяє підвищити точність оцінки в крайніх вікових категоріях, уніфікувати оцінку вікових змін і забезпечити можливість застосування способу для різних популяцій, що надає можливість оцінювати вплив різних чинників (природних, соціально-виробничих, медичних та ін.) на швидкість старіння та БВ.

Мета: Встановити взаємозв'язок факторів ризику метаболічно-асоційованих захворювань з біологічним віком.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилось у науковому відділі вивчення механізмів старіння та профілактики метаболічно-асоційованих захворювань на базі клініки ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». В дослідження залучено 119 пацієнтів, які були розподілені на 2 групи: 1 група (n= 67) – пацієнти що мають помірний ризик розвитку серцево-судинних захворювань у поєднанні з метаболічно-асоційованими захворюваннями (ІР, ожиріння, гіперурикемія); 2 група (n=52) – група порівняння з помірним кардіоваскулярним ризиком (КВР) без наявності метаболічно-асоційованих захворювань. Кожна група була поділена на підгрупи, залежно від вікових категорій: до 45 років, 45-60 років (пацієнти середнього віку за рекомендаціями ВООЗ), 60-75 років, старше 75 років.

Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

На етапі скринінгу проводили розрахунок серцево-судинного ризику за системою SCORE (для країн з високим КВР). Для оцінки поведінкових факторів ризику (шкідливі звички, фізична активність, оцінка харчових звичок) використовували спеціально підготовлений опитувальник для вивчення поведінкових факторів ризику. Оцінка стресу проводилось методом Холмса-Раге.

При первинному обстеженні пацієнтам здійснювали оцінку загально-клінічних показників (вимірювали зріст та вагу пацієнта, індекс маси тіла (ІМТ) (індекс Кетле).

Для визначення біологічного віку використовували методи Горелкіна А.Г.-Пінхасова Б.Б та Войтенко В.П.

Метод оцінки БВ Горелкіна А.Г. і Пінхасова Б.Б дозволяє оцінювати коефіцієнт швидкості старіння (КШС) для кожного індивіда, з використанням таких показників, як: маса тіла (МТ) в кілограмах на вагах з точністю не менше ніж 0,5 кг; зріст стоячи (З) в метрах, наприклад, ростоміром з точністю не менше ніж 0,005 м; об'єм талії (ОТ) та окружність стегон (ОС) в сантиметрах (наприклад, м'якою сантиметровою стрічкою) з точністю не менше ніж 0,5 см. Референтні значення КШС становили від 0,95 до 1,05 включно. При цьому КШС менше 0,95 розцінювали, як уповільнене старіння; КШС більше 1,05 - прискорене старіння. Після оцінки КШС, визначали БВ за формулами, окремо для чоловіків та жінок.

Методика визначення біологічного віку та темпів старіння (В.П. Войтенко, 1991 р.) включала наступні етапи: розрахунок дійсного значення БВ обстежуваного (за набором клініко-фізіологічних показників); розрахунок належного значення БВ за допомогою КВ; зіставлення фактичної (дійсної) та належної величин БВ. Оцінка різниці між ними дозволяє встановити, на скільки років обстежуваний випереджає чи відстає від однолітків за темпами старіння.

Для розрахунку фактичного біологічного віку (ФБВ) використовували формули згідно гендерних особливостей.

При оцінці паління за осіб, що палять визначались ті, що викурили за своє життя понад 100 сигарет і палять щодня. Визначення «Ніколи не палили» – отримали особи, що не викурили за життя 100 сигарет.

Для кожного респондента розраховується сумарне середнє споживання чистого алкоголю в день. Згідно останніх даних ВООЗ, такий показник як «стандартна доза» в різних країнах складає від 8 до 10 грамів чистого спирту в перерахунку. У середньому перерахунку на алкоголь – це 25 мілілітрів горілки (40-градусного напою), або 100 мл вина, невеличкий келих пива – 330 мл [3].

Стан вуглеводного, ліпідного обміну оцінювали за допомогою загальноприйнятих методів.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм Statistica, версія 8.0. Отримані результати представлені у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm SD$). Для оцінки відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, використовували критерій Ст'юдента. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Останнім часом все частіше розробляються спроби використання оцінки темпу старіння та БВ як інтегрального показника впливу способу життя, шкідливих звичок і різних перенесених захворювань

на здоров'я обстежуваних. В даному дослідженні було виявлено вплив паління на БВ у пацієнтів контрольної і основної груп. Середнє значення біологічного віку обстежених, які не палили, був до-

стовірно меншим за КВ (табл. 1). В основній групі показники КВ та БВ у пацієнтів, які не палили: за Горелкіним (52,0±8,9 та 44,1±9,4 років) та за Войтенко (52,0±8,9 та 41,4±11,1 років) (p <0,001).

Таблиця 1 – Календарний та біологічний вік пацієнтів контрольної та основної групи в залежності від статусу паління (M ± δ)

Паління	Контрольна група, n=52			Основна група, n=67		
	КВ	БВ за Горелкіним	БВ за Войтенко	КВ	БВ за Горелкіним	БВ за Войтенко
Не палили	36,9±11,5	35,5±9,3	35,5±7,8	52,0±8,9	44,1±9,4	41,4±11,1
В минулому	31,0± 4,6	34,6±3,2	40,4±11,5	43,9±10,6	44,5±7,2	45,3±7,1
В теперішній час	30,0± 5,3	38,2±9,4	32,2±9,5	45,7±12,8	46,0±14,7	50,3±13,3

Примітка: Різниця між календарним та біологічним віком у пацієнтів основної групи в залежності від статусу паління статистично значуща (p <0,001).

В основній групі БВ за Горелкіним, який включає вимірювання антропометричних параметрів пацієнтів, був завжди більшим за КВ, незалежно від анамнезу паління пацієнта. БВ в основній групі, обчислений за методикою Войтенко, був більше тільки у пацієнтів, які палили в минулому або продовжують палити (50,3±13,3 та 45,7±12,8 років відповідно) (p <0,001). Біологічний вік на пряму корелював з тривалістю паління.

Відомо, що тривалість життя курців на 4,6-8,3 роки менше, ніж у не курців, причому скорочення тривалості життя залежить від того, в якому віці людина почала палити. Також доведено, що понад 50% всіх захворювань, що є причиною смерті курців, припадає на долю ССЗ. Підтвердженням скорочення тривалості життя, являються дані дослідження, в якому безпосередній вплив на БВ здійснює паління [10].

Згідно результатів даного дослідження, у пацієнтів основної групи, які вживали алкоголь в минулому або продовжують вживати в теперішній час, було виявлено прискорені темпи старіння у вигляді превалювання БВ над КВ. Проте найбільша різниця спостерігалась серед пацієнтів, які продовжували приймати алкоголь у надмірній кількості. При цьому статистично значуща різниця була при розрахунку за допомогою методу Горелкіна (45,7±1,6 років проти 40,6±2,5 років відповідно) (p <0,05) (табл. 2).

Таблиця 2 – Календарний та біологічний вік пацієнтів контрольної та основної групи в залежності від вживання алкоголю (M ± δ)

Надмірне вживання алкоголю	Контрольна група			Основна група		
	КВ	БВ за Горелкіним	БВ за Войтенко	КВ	БВ за Горелкіним	БВ за Войтенко
Не було	34,3±10,5	34,0±8,5	36,7±8,6	50,5±10,3	51,6±10,9	50,9±12,1
В минулому	-	-	-	34,0±6,6	34,3±5,3	36,7±8,2
В теперішній час	37,8±8,5	39,5±7,5	30,1±2,3	40,6±2,5	45,7±1,6	44,7±9,9

Примітка: Різниця між календарним та біологічним віком у пацієнтів контрольної та основної групи в залежності від вживання алкоголю статистично значуща при розрахунку за допомогою методу Горелкіна (p <0,05)

Залишається незаперечним фактом вплив алкоголю на тривалість життя. Вживання алкоголю у кількості від 100 до 200 грамів на тиждень, за оцінками вчених, скорочує тривалість життя 40-річної людини на 6 місяців. Споживання спиртного 200-350 грамів на тиждень скорочує тривалість життя на один-два роки, вживання понад 350 грамів — на 4-5 років [William Reville, 2018].

Згідно американського когортного дослідження 2019 року по вивченню впливу оптимальної кількості алкоголю на довжину теломер лейкоцитів, в якому приймало участь понад 2000 учасників, спостерігались зміни у вигляді укорочення довжини теломер навіть у пацієнтів, які вживають алкоголь в помірній кількості [11].

Дослідження, яке було представлено дослідницькою групою по алкоголізму (RSA), також продемонструвало негативний вплив алкоголю на біологічний вік. Було виявлено, що незалежно від стажу вживання алкоголю спостерігається укорочення довжини теломер, що сприятиме збільшенню ризику виникнення вікових захворювань (серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, рак, когнітивні розлади). В даному дослідженні було доведено більш виражені негативні зміни з боку серцево-судинної системи у пацієнтів, які комбінували прийом алкоголю з енергетичними кофеїновмісними напоями. Проте в жодному дослідженні не вдалося виявити оптимальну кількість алкоголю,

яка не буде здійснювати негативний вплив на БВ хворого. Тому питання впливу алкоголю на БВ потребує подальшого вивчення [12].

У пацієнтів основної групи спостерігалось прискорення темпів старіння з ростом ваги вище за

норму. БВ в основній групі, розрахований за методиками Горелкіна та Войтенко, в обох групах був достовірно вищий за КВ у пацієнтів з ожирінням (62,8±9,8 та 63,8±9,4 років проти 55,8±9,0 відповідно) ($p < 0,005$) (табл. 3).

Таблиця 3 – Календарний та біологічний вік пацієнтів контрольної та основної групи в залежності від наявності зайвої ваги/ожиріння ($M \pm \delta$)

ІМТ	Контрольна група			Основна група		
	КВ	БВ за Горелкіним	БВ за Войтенко	КВ	БВ а Горелкіним	БВ за Войтенко
Нормальний	33,0±10,5	28,8±4,4	35,2±7,7	50,1±10,3	42,7±5,7	44,0±5,6
Надмірна вага	36,4±9,9	38,9±8,0	35,7±8,9	47,6±10,5	47,6±8,9	46,2±10,4
Ожиріння	-	-	-	55,8±9,0	62,8±9,8	63,8±9,4

Примітка: Статистично значуща різниця між показниками біологічного та календарного віку у пацієнтів обох груп дослідження ($p < 0,005$).

Дослідники UCLA в співпраці з німецькою дослідницькою групою виявили зв'язок підвищеного ІМТ з прискореним темпом старіння, особливо печінки. Це відкриття може пояснити ранній початок вікових захворювань, включаючи рак печінки у пацієнтів з наявністю надлишкової ваги. Хоча ожиріння не впливало на епігенетичний вік жирової, м'язової та кров'яної тканини, проте було виявлено, що в середньому епігенетичний вік печінки збільшується на 3,3 роки відносно кожної одиниці збільшення рівня ІМТ [13].

Також безліч досліджень продемонстрували, що в процесі старіння кількість жиру має тенденцію до збільшення переважно в ділянці передньої черевної стінки, в той час як маса скелетних м'язів та мінеральної щільності кісток знижується. Причини такого перерозподілу жирової тканини невідомі. Проте у чоловіків відомий негативний вплив зниження рівня тестостерону та гормону росту на зниження швидкості ліполізу вісцерального жиру. При цьому у жінок зниження рівня естрогену після менопаузи може бути критичним фактором в розвитку вісцерального типу ожиріння. Такі зміни розподілу жирової тканини підсилюють розвиток багатьох хронічних захворювань (цукровий діабет 2 типу, серцево-судинні захворювання тощо) [13, 14].

В Нідерландському дослідженні, в якому приймали участь 3000 осіб, було виявлено фактори, які можуть впливати на прискорені темпи старіння.

Було доведено, що гендерні особливості (чоловіки), надлишкова вага, метаболічний синдром, паління та депресивний стан мають негативний вплив на біологічне старіння. Причому дані зміни були більш виражені при поєднанні не менше 2 даних факторів [15].

Попередні дані свідчать про те, що порушення обміну речовин і ожиріння мають безліч впливів на клітинну фізіологію та темпи біохімічних реакцій, що призводить до розвитку патологічних станів, сприяючи укороченню тривалості життя.

Рівень сечової кислоти також має важливу роль у формуванні процесів старіння, тобто має зв'язок з БВ людини. Проте в даному дослідженні, значення БВ за методиками Войтенко та Горелкіна майже не змінюється під впливом рівнів сечової кислоти (табл. 4), але її рівень слід враховувати для стратифікації ризику метаболічно-асоційованих захворювань.

За даними досліджень ряду авторів гіперурикемія є незалежним фактором ризику ССЗ, ожиріння, ендотеліальної дисфункції (ЕД), гіперліпідемії та ЦД. Взаємозв'язок не обмежується лише високими рівнями сечової кислоти плазми крові, але й допустимими верхніми межами норми. На рівень сечової кислоти в сироватці впливають генетичні, епігенетичні та зовнішні фактори. Ожиріння та шкідливі звички являються детермінантами рівня сечової кислоти.

Таблиця 4 – Календарний та біологічний вік пацієнтів контрольної та основної групи в залежності від рівня сечової кислоти ($M \pm \delta$)

Рівень сечової кислоти	Контрольна група			Основна група		
	КВ	БВ за Горелкіним	БВ за Войтенко	КВ, роки	БВ за Горелкіним	БВ за Войтенко
Нормальний	52,9±16,6	44,4±12,1	43,7±12,8	51,6±14,3	47,2±12,3	46,7±13,3
Підвищений	57,7±25,6	34,9±1,2	35,3±1,3	59,0±22,2	38,2±3,4	35,5±1,7

Примітки: підвищеним вважався рівень сечової кислоти >405 мкмоль/л для жінок та >458 мкмоль/л для чоловіків. Різниця між календарним та біологічним віком в залежності від рівня сечової кислоти статистично незначуща.

Згідно результатів дослідження німецького науковця Свен Ланга, було виявлено, що дієта з високим рівнем пуринів веде до збільшення кількості вільних радикалів, генеруючих ферментом NADPH-оксидазою, та скорочує тривалість життя [16].

Стосовно показників вуглеводного обміну дане дослідження продемонструвало, що у всіх пацієнтів з обчисленим БВ рівень глюкози не був підвищеним (менш ніж 6,4 ммоль/л у венозній кро-

ві). Тому порівняння впливу цього фактору на БВ у пацієнтів контрольної та основної групи не проводилось. При цьому був виявлений в обох групах дослідження вплив рівня інсуліну (ІР) на показники БВ, у вигляді достовірного превалювання даного показника за методикою оцінки за Войтенко з чіткою асоціацією в міру збільшення рівня загального інсуліну (54,9±9,9 років проти 51,6±13,3 років відповідно) ($p < 0,0003$) (табл. 5).

Таблиця 5 – Календарний та біологічний вік пацієнтів контрольної та основної групи в залежності від наявності ІР (М ± δ)

Рівень інсуліну	Контрольна група			Основна група		
	КВ	БВ за Горелкіним	БВ за Войтенко	КВ, роки	БВ за Горелкіним	БВ за Войтенко
Нормальний	57,5±24	55,6±2,8	52,8±3,4	55,7±7,	53,5±7,7	53,8±16,
Підвищений	54,5±16	55,4±6,8	57,3±7,0	51,6±13	49,9±9,5	54,9±9,9

Примітка: Статистично значуща різниця щодо показників календарного та біологічного віку за методом Войтенко в залежності від рівня інсуліну ($p < 0,0003$).

Метаболічні порушення, включаючи гіперглікемію, ІР та гіперінсулінемію, дисліпідемію, індукують взаємопов'язані процеси у стінці судин та сприяють посиленню окиснювального стресу, апоптозу та проникності судин, сприяючи кардіоваскулярному старінню та підвищуючи ризик розвитку ССЗ. Для осіб похилого віку характерний вісцеральний тип ожиріння та накопичення старіючих клітин з запальним фенотипом, що призводить до високого рівня прозапальних цитокінів в крові, які можуть перешкоджати передачі сигналів інсуліну. ІР часто вважають причиною несприятливих фенотипів старіння та пов'язаних з віком станів. Можна при-

пустити, що протидія ІР може бути ефективним втручанням «проти старіння». Протягом останнього десятиліття в області біології старіння активно відбувається пошук механізмів, за допомогою яких зниження дії інсуліну приводить до довголіття [17].

Відносно результатів дослідження ліпідного обміну, в даному дослідженні було виявлено вплив дисліпідемії на БВ в основній групі у вигляді превалювання БВ над КВ за допомогою розрахунку за обома методиками (за Горелкіним 54,9±11,5 років та за Войтенко 56,9±10,9 років проти 52,6±12,8 років відповідно) ($p < 0,0003$) (табл. 6).

Таблиця 6 – Календарний та біологічний вік пацієнтів контрольної та основної групи в залежності від наявності дисліпідемії (М ± δ)

Дисліпідемія	Контрольна група			Основна група		
	КВ	БВ за Горелкіним	БВ за Войтенко	КВ, роки	БВ за Горелкіним	БВ за Войтенко
Немає	47,5±24,3	25,6±2,2	27,8±3,5	52,7±8,0	53,9±7,3	43,8±18,0
Є	51,9±18,3	37,4±7,8	37,3±8,0	52,6±12,8	54,9±11,5	56,9±10,9

Примітка: Різниця між календарним та біологічним віком в залежності від наявності дисліпідемії статистично достовірна ($p < 0,0003$).

В 2017 році дослідження «Глобальний тягар хвороб» продемонструвало, що високий рівень холестерину став причиною 4,4 мільйонів смертей. Поряд з біологічним віком, соціально-економічний статус є вираженим фактором ризику дисліпідемії, яка може бути пов'язана з факторами ризику способу життя (паління, зловживання алкоголем та відсутність фізичної активності). Метаболізм ліпідів відіграє важливу роль в процесі старіння. У людей з віком рівень тригліцеридів в крові має тенденцію до збільшення, тоді як рівень лізофосфатидилхоліну в крові має тенденцію до зниження. Ці дані дозволяють припустити, що ліпідоза-

лежні втручання можуть поліпшити загальний стан здоров'я, а ліпіди крові, ймовірно, представляють собою джерело біомаркерів старіння [18].

Оцінка в залежності від рівня стресу у пацієнтів контрольної групи КВ була менше БВ, проте різниця була більшою, ніж у пацієнтів з вищим балом за анкетуванням. Різниця більш вираженою та достовірною була між КВ та БВ за Войтенко у пацієнтів з вищим рівнем стресу, 150-300 балів (49,3±11,5 років проти 54,7±10,4 років) ($p < 0,001$) (табл. 7). Пацієнтів, які мали кількість балів більше 300, за результатами анкетування виявлено не було.

Таблиця 7 – Календарний та біологічний вік пацієнтів контрольної та основної групи в залежності від рівня стресу ($M \pm \delta$)

Стрес	Контрольна група			Основна група		
	КВ	БВ за Горелкіним	БВ за Войтенко	КВ, роки	БВ за Горелкіним	БВ за Войтенко
Менше 150 балів	35,6±10,4	36,4±8,7	36,3±9,1	51,8±9,7	52,6±11,0	54,3±12,2
150-300 балів	30,4±4,2	32,5±7,8	33,0±4,4	49,3±11,5	48,4±10,9	54,7±10,4

Примітка: Різниця між календарним та біологічним віком статистично значуща в групах дослідження, обчислена на методикою Войтенко ($p < 0,001$).

Деякі генетичні, біологічні та соціальні фактори обумовлюють більш високий рівень стресу, прискорюючи темпи старіння. Стрес виступає як природний захисний механізм, сприяючи збільшенню серцевих скорочень, підвищенню АТ, посиленню кровообігу, активації симпатоадреналової системи, пригніченню імунної системи, розладам метаболічних процесів, що може здійснювати вплив на темпи старіння та тривалість життя пацієнтів. Швидкість біологічного старіння частково регулюється генами, які взаємодіють з впливом стресу. Вважається, що з віком відбувається послаблення можливості організму реагувати на стрес, що може привести до прискореного темпу старіння [19].

Останнім часом стрес та старіння постійно фігурують в літературі як фактори, що здійснюють негативний вплив на імунну систему. При цьому цей вплив може залежати від тривалості дії стресу. Перш за все, при гострій стресовій реакції імунна система активізується, а не пригнічується. Однак при повторній стимуляції стресом або при тривалому хронічному стресі імунна система активно пригнічується. Вважається, що хронічний стрес здійснює імунодепресивну дію. В науковому

дослідженні було висловлено думку, що старіння та довголіття можуть мати залежність від балансу імунної системи, так як імунне старіння разом з запальними маркерами (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-15) та порушення регуляції на молекулярному рівні можуть бути предикторами довголіття організму [20].

Висновки. Визначено, що такі фактори ризику метаболічно-асоційованих захворювань, як паління, вживання надмірної кількості алкоголю, ІМТ, підвищений рівень інсуліну та вищі рівні проатерогенних ліпідів, рівень стресу асоціюються із збільшення БВ як в основній, так і в контрольній групах, та можуть прискорювати темпи старіння. Профілактичні стратегії, спрямовані на запобігання дії факторів ризику метаболічно-асоційованих захворювань, дозволять ефективно протидіяти виникненню патологічних станів та підвищити тривалість життя у даних пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень будуть присвячені моніторингу факторів ризику метаболічно-асоційованих захворювань в асоціації з біологічним віком та пошуку нефармакологічних інтервенцій.

References

- Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun EI, Pushkarev VV, Tronko ND. Sakharnyy diabet i ateroskleroz: epigeneticheskie mekhanizmy patogeneza. Obzor literatury [Sugar diabetes and atherosclerosis: epigenetic pathogenesis mechanisms. Literature review]. *Ukrayinskiy kardiologichniy zhurnal*. 2017; 6: 105-117. [Russian]
- Zaprovalna OYe, Kolesnikova OV, Radchenko AO, Bondar TM, Potapenko AV. Pokaznyky peredchasnoho starinnya u patsiyentiv z pomirnym kardiovaskulyarnym ryzykom [Indicators of premature aging in patients with moderate cardiovascular risk]. *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal*. 2021; 1(105): 5-9. [Ukrainian]
- Kolesnikova OV, Potapenko AV, Vysotska OV, Zaprovalna OE. Evaluation of hormonal and metabolic parameters, along with cardiovascular risk factors in women with non-alcoholic fatty liver disease combined with subclinical hypothyroidism depending on age. *Eureka: Health Sciences*. 2021; 1: 48-57. doi: 10.21303/2504-5679.2021.001618
- Wall-Medrano A, Ramos-Jiménez A, Hernandez-Torres RP, Villalobos-Molina R, Tapia-Pancardo DC, Jiménez-Flores JR, et al. Cardiometabolic risk in young adults from northern Mexico: Revisiting body mass index and waist-circumference as predictors. *BMC Public Health*. 2016; 16(1): 236. PMID: 26956639. PMCID: PMC4782332. doi: 10.1186/s12889-016-2896-1
- Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome: from an innocent bystander to a central player *Eur J Intern Med*. 2016 Apr; 29: 3-8. PMID: 26703429. PMCID: PMC4826346. doi: 10.1016/j.ejim.2015.11.026
- Vanavanan S, Srisawasdi P, Rochanawutanon M, Kumproa N, Kruthkul K, Kroll MH. Performance of body mass index and percentage of body fat in predicting cardiometabolic risk factors in Thai adults. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018 Jun 1; 11: 241-253. PMID: 29910627. PMCID: PMC5987789. doi: 10.2147/DMSO.S167294
- Belikov A. Age-related diseases as vicious cycles. *Ageing Res Rev*. 2019 Jan; 49: 11-26. PMID: 30458244. doi: 10.1016/j.arr.2018.11.002

8. Mitnitski A. B. *Epigenetic biomarkers for biological age //Epigenetics of Aging and Longevity*. Academic Press; 2018. p. 153-170. doi: 10.1016/B978-0-12-811060-7.00007-3
9. *Patent 2387374 RU, A61B 5/107*. Sposob opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti stareniya [Method for determining the biological age of a person and the rate of aging] / Gorelkin AG, Pinkhasov BB. (RU); заявитель i vladelets patenta Gosudarstvennoe uchrezhdenie Nauchnyy tsentr klinicheskoy i eksperimentalnoy meditsiny Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk (GU NTsKEM SO RAMN) (RU). № 2008130456/14; заявл 22.07.08 ; opubl 27.01.10. Byul № 73.
10. Lei MK, Beach SR, Dogan MV, Philibert RA. A Pilot Investigation of the Impact of Smoking Cessation on Biological Age. *Am J Addict*. 2017 Mar; 26(2): 129-135. PMID: 28106943. PMCID: PMC5323361. doi: 10.1111/ajad.12502
11. Dixit S, Whooley MA, Vittinghoff E, Roberts JD, Heckbert SR, Fitzpatrick AL, et al. Alcohol consumption and leukocyte telomere length. *Sci Rep*. 2019 Feb 5; 9(1): 1404. PMID: 30723310. PMCID: PMC6363724. doi: 10.1038/s41598-019-38904-0
12. Harpaz T, Abumock H, Beery E, Edel Y, Lahav M, Rozovski U, et al. The Effect of Ethanol on Telomere Dynamics and Regulation in Human Cells. *Cells*. 2018 Oct 15; 7(10): 169. PMID: 30326633. PMCID: PMC6210749. doi: 10.3390/cells7100169
13. Kim I. UCLA Study Shows That Obesity Accelerates Aging of the Liver. UCLA Newsroom; 2014. Available from: <http://technologysearcher.com/ucla-study-shows-obesity-accelerates-aging-liver/>
14. Salvestrini V, Sell C, Lorenzini A. Obesity May Accelerate the Aging Process. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 May 3; 10: 266. PMID: 31130916. PMCID: PMC6509231. doi: 10.3389/fendo.2019.00266
15. Jansen R, Han LK, Verhoeven JE, Aberg KA, van den Oord EC, Milaneschi Y, et al. An integrative study of five biological clocks in somatic and mental health. *Elife*. 2021 Feb 9; 10: e59479. PMID: 33558008. PMCID: PMC7872513. doi: 10.7554/eLife.59479
16. Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Effect of Aging on Serum Uric Acid Levels: Longitudinal Changes in a Large Japanese Population Group. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002 Oct; 57(10): M660-4. PMID: 12242321. doi: 10.1093/gerona/57.10.M660
17. Barzilai N, Ferrucci L. Insulin Resistance and Aging: A Cause or a Protective Response? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012 Dec; 67(12): 1329-31. PMID: 22859390. doi: 10.1093/gerona/gls145
18. Carroll M, Fryar C, Nguyen D. HDL, *National Health and Nutrition Examination Survey: Total and High-density Lipoprotein Cholesterol in Adults: United States, 2015-2016*. NCHS data brief, no. 290. Hyattsville MD: National Center for Health Statistics; 2017.
19. Epel ES, Lithgow GJ. Stress Biology and Aging Mechanisms: Toward Understanding the Deep Connection Between Adaptation to Stress and Longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jun; 69 Suppl 1(Suppl 1): S10-6. PMID: 24833580. PMCID: PMC4022128. doi: 10.1093/gerona/glu055
20. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. *Psychol Bull*. 2004; 130(4): 601-630. PMID: 15250815. PMCID: PMC1361287. doi: 10.1037/0033-2909.130.4.601

УДК 616-008.9:577.23

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРОВ РИСКА МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С БИОЛОГИЧЕСКИМ ВОЗРАСТОМ

Колесникова Е. В., Запровальная О. Е., Потапенко А. В.

Резюме. Существенное значение в современной медицине имеет оценка темпа старения, так как у лиц уже среднего возраста может наблюдаться несоответствие между календарным и биологическим возрастом. Биологический возраст является мерой биологических возможностей, которая определяет не только прожитое, но и меры предстоящей продолжительности жизни, а также риск возникновения тех или иных, зависимых от возраста, заболеваний. Метаболические нарушения, включая гипергликемию, дислипидемию, резистентность к инсулину и гиперинсулинемию, индуцируют взаимосвязанные процессы в стенке сосудов и способствуют усилению окислительного стресса, апоптоза и проницаемости сосудов, способствуя развитию преждевременного старения.

Цель. Установить взаимосвязь факторов риска метаболически-ассоциированных заболеваний с биологическим возрастом.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 119 пациентов, которые были разделены на 2 группы: 1 группа (n = 67) - пациенты с умеренным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в сочетании с метаболически-ассоциированными заболеваниями; 2 группа (n = 52) - группа сравнения с умеренным кардиоваскулярного риска без наличия метаболически-ассоциированных заболеваний.

Преждевременное старение диагностируют на основании определения биологического возраста, как показателя соответствия (несоответствия) морфофункционального статуса данного индивида некоторому среднестатистическому значению развития данной возрастно-половой группы. Определение факторов риска метаболически-ассоциированных заболеваний, позволит эффективно противодействовать возникновению патологических состояний и повысить продолжительность жизни у данных пациентов.

Результаты и выводы. В статье представлены собственные данные ассоциации факторов риска метаболически-ассоциированных заболеваний, таких как курение, употребление чрезмерного количества алкоголя, индекс массы тела, повышенный уровень инсулина и высокие уровни проатерогенных липидов, уровень стресса с увеличением биологического возраста, как в основной, так и в контрольной группах, таким образом ускоряя темпы старения. Профилактические стратегии, направленные на предотвращение воздействия факторов риска метаболически-ассоциированных заболеваний, позволят эффективно противодействовать возникновению патологических состояний, предупредить кардиоваскулярные события (инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения), тем самым повысить продолжительность жизни у данных пациентов.

Ключевые слова: биологический возраст, календарный возраст, метаболически-ассоциированные заболевания, скорость старения.

UDC 616-008.9:577.23

Relationship of Risk Factors for Metabolic-Associated Diseases with Biological Age

Kolesnikova O. V., Zaprovalna O. E., Potapenko A. V.

Abstract. Assessment of the rate of aging is of great importance in modern medicine, since people of middle age may have a discrepancy between the calendar and biological age. Biological age is a measure of biological capabilities, which determines not only the past, but also the measures of the forthcoming life expectancy, as well as the risk of certain age-dependent diseases. Metabolic disorders, including hyperglycemia, dyslipidemia, insulin resistance and hyperinsulinemia induce interrelated processes in the vascular wall as well as increase oxidative stress, apoptosis, and vascular permeability therefore contributing to the development of premature aging.

The purpose of the study was to establish the relationship between risk factors for metabolic-associated diseases and biological age.

Materials and methods. The study involved 119 patients who were divided into 2 groups: 1 group (n = 67) – patients with moderate risk of cardiovascular disease in combination with metabolic-associated diseases (insulin resistance, obesity, hyperuricemia), group 2 (n = 52) – comparison group. Each group was divided into subgroups, depending on age categories: up to 45 years, from 45 years to 60 years (middle-aged patients according to the World Health Organization recommendations), from 60 to 75 years, over 75 years.

Results and discussion. Premature aging is diagnosed on the basis of determining the biological age as an indicator of conformity (inconsistency) of the morphofunctional status of the individual to some statistical average development value of this age and sex group. Determination of risk factors for metabolic-associated diseases will effectively counteract the occurrence of pathological conditions and increase life expectancy in these patients.

The article presents its own data on the association of risk factors for metabolic-associated diseases, such as smoking, excessive alcohol consumption, body mass index, elevated insulin levels and high levels of proatherogenic lipids, stress level with increasing biological age, both in the study and in the control groups, thus accelerating the rate of aging.

Conclusion. Preventive strategies aimed at preventing the impact of risk factors for metabolic-associated diseases will effectively counteract the occurrence of pathological conditions, prevent cardiovascular events (myocardial infarction and cerebrovascular accident), thereby increasing life expectancy in these patients.

Keywords: biological age, calendar age, metabolic-associated diseases, aging rate.

ORCID and contributionship:

Elena V. Kolesnikova : 0000-0001-5606-6621 ^{A,E,F}

Anna V. Potapenko : 0000-0002-1658-0156 ^{B,D}

Olga E. Zaprovalna : 0000-0002-5066-0483 ^C

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,

C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,

E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Anna V. Potapenko

SI "L.T. Malaya Therapy National Institute, NAMS of Ukraine",
Department for the study of aging and prophylaxis of metabolic-associated diseases
2a, L.T. Malaya Ave., Kharkiv 61039, Ukraine
tel: +380997663175, e-mail: 22111986a53@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 29.08.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування