

АКТИВНОСТЬ АПОПТОЗА И ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ, У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

А.С. Парцерняк², М.А. Афлитонов¹, Ю.Ш. Халимов², Е.Б. Киреева², А.Н. Мироненко^{1,3}, С.А. Парцерняк^{1,3}

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

³ Городская больница №15, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: Изучить активность апоптоза и преждевременного старения, у лиц среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией и непсихотическими психическими расстройствами.

Материалы и методы: В исследование включено 78 мужчин с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией и 20 условно здоровых мужчин (группа контроля). В работе использовался комплекс психологических, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Определение концентрации белка р53 проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов BMS eBioscience BMS256 (BenderMedSystems).

Результаты: В группе пациентов с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ПССП) уровень белка р53 составил 4,89 UI/мл, в контрольной группе р53 0,93 UI/мл. Во всех группах отмечался ускоренный темп старения в среднем на 10 лет, по сравнению с группой контроля. На втором этапе исследования больные были разделены на три группы, в зависимости от схемы планируемого лечения. В группе больных получающих стандартную терапию уровень белка р53 составил 3,51 UI/мл, в группе, включающей помимо стандартной терапии психотерапию - 2,34 UI/мл, в третьей группе, где использовалась методика психофизиологической и психотерапевтической визуально-аудиальной коррекции - 1,8 UI/мл.

После проведенного курса лечения во всех группах отмечалось снижение темпов преждевременного старения. В первой и второй группах наблюдался переход из V в IV класс, в третьей группе из V в III функциональный класс старения. При проведении корреляционного анализа была выявлена сильная корреляционная связь белка р53 и БВ ($r+0,69$; $p<0,05$).

Выводы: У больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией отмечается повышение титра белка апоптоза р53, ускорение преждевременного старения на 7-10 лет. Обнаружена прямая корреляционная связь между белком р53 и биологическим возрастом ($r+0,69$; $p<0,05$). На фоне комплексной терапии с использованием стандартной терапии с психофизиологической и психотерапевтической визуально-аудиальной коррекцией отмечено снижение процессов преждевременного старения, по сравнению с группами в которых использовалась стандартная терапия на 8-10 лет.

Ключевые слова: полиморбидная сердечно-сосудистая патология, апоптоз, белок р53, преждевременное старение.

Введение

Увеличение продолжительности и качества жизни человека является приоритетной задачей современной медицины [13]. На фоне прогрессивного увеличения доли пожилых людей в странах с развитой экономикой отмечается рост смертности по классу заболеваний сердечно-сосудистой системы, злокачественных новообразований, болезней органов пищеварения и дыхания. В 2014 году Росстат опубликовал данные статистики смертности в Российской

Федерации за отчетный год. Всего в России за исследуемый период умерло 1,9 млн человек, из которых 1,1 млн от заболеваний сердечно-сосудистой системы и только 105 тысяч человек от старости [12].

В развитии сердечно-сосудистых заболеваний ведущее значение играют факторы риска, к которым принято относить дислипидемию, артериальную гипертензию, курение, сахарный диабет, ожирение, психосоциальный стресс. Результаты международных исследований сви-

детельствуют о высоком риске кардиоваскулярных осложнений в условиях острого и хронического психоэмоционального стресса [14, 18, 19]. У молодых лиц в возрасте от 23 до 35 лет, имеющих высокие баллы по шкале депрессии (≥ 16), достоверно чаще развивается артериальная гипертензия, по сравнению с теми, у кого они низкие ($7 \leq$) [10]. Хронические стрессовые реакции провоцируют депрессию, сердечно-сосудистые катастрофы, сахарный диабет, преждевременное старение [17].

Немаловажную роль в ускорении возрастных изменений в органах и тканях играют некоторые соматические заболевания. Было отмечено, что больные ишемической болезнью сердца (ИБС) выглядят на 10 лет старше своих сверстников [1]. Согласно теории старения, предложенной академиком РАН Скулачевым В.П., апоптоз является одним из основных механизмов, приводящих к запрограммированной старости. Ряд исследований показали, что возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний тесно связано с нарушением механизмов реализации апоптоза [2], одним из наиболее изученных факторов которого, является белок p53 – транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл. Белок p53 является продуктом гена-супрессора опухоли TP53, который экспрессируется во всех клетках организма, в ответ на повреждение ДНК, запуская репарацию генома, а также участвуя в регуляции клеточного деления и в процессе апоптоза [3, 4, 15]. Таким образом, реализуются механизмы защиты генетической однородности соматических клеток и их генетическая стабильность. В исследованиях И.А. Белолапенко [3] было отмечено, что с увеличением концентрации белка p53 возрастает количество клеток с морфологическими признаками апоптотической гибели, что позволяет рассматривать данный белок в качестве индуктора и маркера апоптоза.

В последние десятилетия сформировались демографические особенности старения российского населения, связанные с увеличением доли пожилых людей и преждевременным старением лиц формально не относящихся к категории людей пожилого возраста [7, 8]. Диагностика преждевременного старения основана на изучении биологического возраста (БВ) – специальный расчетный показатель позволяет оценивать изменения органов и систем стареющего организма, состояния его здоровья и темпов ускоренного старения. На основе определения БВ можно объективно оценивать эффективность способов увеличения продолжительности

жизни, выявлять особенности процессов старения и его механизмы [7, 8, 9].

В связи с этим изучение фактора апоптоза – p53, как перспективного маркера преждевременного старения, а также расчет БВ у пациентов молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией представляет научный и практический интерес.

Ключевые слова: белок p53, апоптоз, преждевременное старение, полиморбидная сердечно-сосудистая патология, стресс.

Цель исследования

Изучить активность апоптоза и преждевременного старения, у лиц среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией и непсихотическими психическими расстройствами.

Материалы и методы

Обследовано 78 пациентов мужского пола с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС, гипертоническая болезнь, метаболический синдром с непсихотическими психическими расстройствами тревожно-депрессивного типа, средний возраст $45,19 \pm 5,3$ г., ОТ = $105,3 \pm 7,3$ см, ИМТ = $32,3 \pm 5,1$ кг/м²), и 20 условно здоровых добровольцев (мужчины, средний возраст $42,5 \pm 6,23$ г., ОТ = $81,54 \pm 4,25$ см, ИМТ = $21,76 \pm 1,34$ кг/м²).

Критериями исключения из исследования: возраст старше 55 лет, хронические заболевания в стадии обострения, инфекционные и онкологические заболевания.

Пациентам разъяснялся экспериментальный характер исследования. Все пациенты в обязательном порядке подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Больные были стратифицированы на три группы в зависимости от проводимой схемы лечения полиморбидной сердечно-сосудистой патологии:

– 1-я группа (n=28) – пациенты среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС, стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, Риск 2-3, МС, ХПР) и НПР тревожно/депрессивного типа, которым проводилась стандартная терапия ИБС и ГБ кардиотропными препаратами и стандартная медикаментозная терапия НПР, средний возраст $49,08 \pm 3,54$ г.,

– 2-я группа (n=25) – пациенты среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС, стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, Риск 2-3, МС, ХПР) и НПР тревожно/депрессивного типа, которым проводилась

стандартная терапия ИБС и ГБ кардиотропными препаратами, стандартная медикаментозная терапия НПР и психотерапия в соответствии с релаксационными методиками, $48,64 \pm 2,73$ г,

– 3-я группа (n=25) – пациенты среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС, стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, Риск 2-3, МС, ХПР) и НПР тревожно/депрессивного типа, которым проводилась стандартная терапия ИБС и ГБ кардиотропными препаратами, терапия НПР проводилась с использованием стандартной медикаментозной терапии, а также психофизиологической и психотерапевтической визуально-аудиальной коррекции, средний возраст $49,81 \pm 3,63$ г.

– 4-я группа (n=20) человек (группа контроля) – практически здоровые добровольцы, средний возраст $48,53 \pm 3,57$ г.

Диагностика ИБС и ГБ проводилась в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по кардиологии [11], НПР в соответствии с национальным руководством по психиатрии [6].

Стандартная терапия ИБС и ГБ II стадии включала:

– режим, диету (стол №10), метаболическую терапию;

– антиангинальные средства: нитраты (изосорбидмононитрат), БКК (верапамил, амлодипин);

– гипотензивные средства: диуретики (фуросемид, спиронолактон), ИАПФ (каптоприл, эналаприл, периндоприл) или АРА II (лозартан, валсартан), β -блокаторы (метопролол, конкор);

– антитромботические средства: антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел).

– гиполипидемические средства: статины (симвастатин, аторвастатин), фибраты (безафибрат, фенофибрат);

Стандартная терапия НПР тревожно/депрессивного типа включала:

– транквилизаторы: атаракс, грандаксин;

– антидепрессанты: ингибиторы обратного захвата серотонина (коаксил, паксил);

– анксиолитики: афобазол.

Диагноз НПР тревожно/депрессивного типа устанавливался психиатром-консультантом на основании жалоб, анамнеза заболевания и психологического тестирования (CES-D >18, HADS >8). Пациентам 2-ой группы проводилась психотерапия релаксационного направления, включавшая аутогенные тренировки и поверхностную гипносуггестию. В комплексе терапевтических мероприятий больным полиморбид-

ной сердечно-сосудистой патологией (ПССП) и непсихотическими психическими расстройствами (НПР) 3-ей группы проводилась визуально-аудиальная коррекция представляющая собой комплексную коррекцию НПР депрессивного/тревожного типа путем цвето-формовоздействия специально отобранными реальными изображениями и звуковыми эффектами с экрана монитора компьютера и звукового сопровождения (частота визуальной стимуляции: 0,5-50 Гц; аудиальной: 60-400 Гц). Целевая программа коррекции НПР тревожного/депрессивного типа «Визуальная и аудиальная коррекция» имеет сертификат соответствия № РОСС RU.СП04.Н00113 от 13.05.2009 г.

Определение БВ проводилось по методике, предложенной Киевским НИИ геронтологии с использованием стандартного набора маркеров [5].

Определение концентрации белка р53 проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов BMS eBioscience BMS256 (BenderMedSystems).

Статистическая обработка результатов исследования, оценка нормальности распределения проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2007, Statsoft Statistica 8.0. При сравнении групп для выборок с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, а для непараметрических выборок – U-критерий Манна-Уитни. Наличие корреляционной связи между двумя количественными признаками определялось по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

В работе были выявлены статистически значимые отличия в исследуемых группах по показателям белка р53, БВ, а также функциональным классам старения (табл. 1).

В группе пациентов с ПССП уровень белка р53 составил $4,89$ UI/мл, в контрольной группе $0,93$ UI/мл. При сравнении показателей характеризующих темпы старения имелось статистически значимое различие показателей биологического возраста и функционального класса старения среди лиц, вошедших в контрольную группу ($42,19$; $-10,41$) и больных ПССП.

На втором этапе нашего исследования больные в случайном порядке были стратифицированы на три группы, в зависимости от схемы планируемого лечения. После завершения курса лечебных мероприятий, были повторно выполнены лабораторно-инструментальные исследования. У больных с ПССП были получе-

Сравнительная характеристика показателей в исследуемых группах

Показатели	Этап исследования	Исследуемые группы			
		Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Белок р53 (UI/мл)	1	4,89*			0,93*
	2	3,51*	2,34*	1,8*	0,93*
Календарный возраст (лет)		49,08	48,64	49,81	48,53
Биологический возраст (лет)	1	59,05	59,24	60,78	42,19*
	2	56,55	54,32	48,38*	
Функциональные классы старения (лет)	1	+9,61	+10,08	+10,89	-10,41*
	2	+7,1*	+5,16*	-1,04*	-10,41*

Примечание: * – достоверность различия групп по показателю ($p \leq 0,05$).

ны статистически достоверные различия между группами обследования по всем показателям. В группе больных получающих стандартную терапию уровень белка р53 составил 3,51 UI/мл, в группе, включающей помимо стандартной терапии психотерапию – 2,34 UI/мл, в третьей группе, где использовалась методика психофизиологической и психотерапевтической визуально-аудиальной коррекции – 1,8 UI/мл. Помимо этого имелись статистически значимые отличия показателей БВ и функционального класса старения, который не в одной из групп не соответствовал I (наилучшему) функциональному классу. Во всех группах отмечался ускоренный темп старения в среднем на 10 лет, по сравнению с группой контроля.

После проведенного курса лечения в обследованных группах обращало на себя внимание снижение темпов преждевременного старения. В первой группе БВ составил 56,55 лет с переходом больных из V наихудшего в IV функциональный класс старения, во второй группе темп замедления старения соответствовал первой группе, где БВ составил 54,32 лет с переходом из V в IV класс, в третьей группе динамика замедления темпов преждевременного старения после проведенного курса лечения с использованием стандартной терапии и визуально-аудиальной коррекции статистически значимо отличалась от двух предыдущих, где БВ составлял 48,38 лет, с переходом из V в III класс старения.

При проведении корреляционного анализа на первом этапе исследования в общей когорте больных с ПССП выявлена сильная корреляционная связь белка р53 и БВ ($r+0,69$; $p<0,05$). На втором этапе исследования нами были получены также сильные положительные корреля-

ционные связи белка р53 и БВ в исследуемых группах (в первой группе $r+0,48$, во второй $r+0,89$, третьей $r+0,47$; $p<0,05$), что в совокупности с высокими титрами белка р53 свидетельствует об усилении апоптоза и прогрессировании преждевременного старения у лиц среднего возраста с ПССП.

Обсуждение

Существенное возрастание доли пожилых людей послужило причиной старта программы ООН по профилактике старения «Программа научных исследований по проблеме старения в XXI веке», в которой концепция «здорового» старения отнесена к наиболее приоритетным направлениям научных исследований. Очевидно, что разработка средств профилактики преждевременного старения является ключевой в реализации этой программы. Обнаруженные в нашем исследовании сильные корреляционные связи между БВ и белком апоптоза р53, свидетельствуют о прогрессировании преждевременного старения у лиц молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией и непсихотическими психическими расстройствами. Используемые стандартные методы лечения не позволяют корректировать этот процесс в необходимой мере - сохранялся IV неблагоприятный функциональный класс старения. В нашем исследовании наряду со стандартной фармакотерапией ПССП проводились сеансы психофизиологической и психотерапевтической визуально-аудиальной коррекции (3 группа), которая позволила замедлить интенсивность преждевременного старения на 2 класса, до III функционального класса старения. В этой группе отмечалось статистически

значимое снижение концентрации белка р53 (1,8 IU/мл), что свидетельствует о снижении интенсивности программируемой клеточной гибели – преждевременного старения.

Заключение

У больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией отмечается повышение титра белка апоптоза р53, ускорение преждевременного старения на 7-10 лет.

Обнаружена прямая корреляционная связь между белком р53 и биологическим возрастом ($r+0,69$; $p<0,05$).

На фоне комплексной терапии с использованием стандартной терапии с психофизиологической и психотерапевтической визуально-аудиальной коррекцией отмечено снижение процессов преждевременного старения, по сравнению с группами в которых использовалась стандартная терапия на 8-10 лет.

Литература

1. *Абрамович С.Г.* Биологический возраст человека / С.Г. Абрамович // Сибирский мед. журнал. – 1999. – Т. 19, № 4. – С. 4 – 7.

2. *Ансимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения / В.Н. Ансимов. – СПб.: Наука, 2003. – 468 с.

3. *Белолопапенко И.А.* Клинико-диагностическое значение индуктора апоптоза – белка р53, интерлейкинов 8 и 10 в развитии преждевременного старения у работников Астраханского газоперерабатывающего завода: автореф. дис... канд. мед. наук. – Астрахань, 2011. – 23 с.

4. *Брянцева О.В.* Преждевременное старение и аритмический синдром / О.В. Брянцева // Фундаментальные исследования. – 2013. – №3. – Т. 1. – С. 32 – 36.

5. *Войтенко В.П.* Определение биологического возраста как проблема математического моделирования процессов старения / В.П. Войтенко // Четвертый Всесоюзный съезд геронтологов и гериатров: тез. докл. – К., 1982. – Т. 1. – С. 73.

6. *Дмитриева Т.Б., Краснов В.Н., Незнанов Н.Г.* Национальное руководство по психиатрии / Т.Б. Дмитриева Т.Б., В.Н. Краснов В.Н., Н.Г. Незнанов Н.Г. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 993 с.

7. *Кишкун А.А.* Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 973 с.

8. Концепция профилактики возрастной патологии и ускоренного старения, снижения преждевременной смертности от биологических причин и продления трудоспособного периода

жизни населения России / В.Х. Хавинсон, В.Н. Ансимов, К.Л. Козлов, Л.В. Козлов, В.В. Малинин, О.Н. Михайлова, Г.А. Рыжак // В сб. статей: «Пожилой человек в современном мире» / Под ред. Л.П. Симбирцевой, О.Н. Михайловой. – СПб.: ИПК КОСТА, 2008. – 256 с. – С. 70.

9. *Меньшикова, Е.Б.* Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенко. – М.: Слово, 2006. – 556 с.

10. *Нуралиева Н.Ф., Напалков Д.А.* Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания / Н.Ф. Нуралиева, Д.А. Напалков // Вестник РАМН. – 2014. – №9-10. – С. 21-26.

11. *Оганов Р.Г., Мамедов М.Н.* Национальные клинические рекомендации по кардиологии / Р.Г. Оганов, М.Н. Мамедов. – М.: Меди-экспо, 2009. – 392 с.

12. Официальные периодические издания: электрон / Федеральная служба государственной статистики, Демографический ежегодник России – 2014. URL:http://www.gks.ru/bgd/regl/B14_16/IssWWW.exe/Stg/6.5.xls (дата обращения 15.08.2016).

13. Программы научных исследований по проблеме старения в XXI веке». URL: <http://social.un.org/ageing-working-group/index.shtml> (дата обращения 10.06.2016).

14. *Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В.* Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования / Е.И. Чазов, Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова // Кардиология. – 2007. – № 3. – С. 28-37.

15. *Чумаков П.М.* Белок р53 и его универсальные функции в многоклеточном организме / П.М. Чумаков // Успехи биологической химии. – 2007. – Т. 47. – С. 3-52.

16. *Ястребов А.П.* Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст / А.П. Ястребов, В.Н. Мещанинов. – Екатеринбург: ООО «Уральский следопыт», 2005. – 220 с.

17. *Blumenthal J.* Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease / J. Blumenthal, A. Sherwood, M. Babyak // JAMA. – 2005. – Vol. 293 (1). – P. 1626 – 1634.

18. *Nicholson A., Fuhrer R., Marton M.* Psychological distress as a predictor of CHD events in men : The effect of persistence and components of risk / A. Nicholson, R. Fuhrer, M. Marton // Psychosom Med. – 2005. – Vol. 67. – P. 522–530.

19. Ohlin B., Nilsson P.M., Nilsson J.A., Berghund G. Chronic psychosocial stress predicts long-term cardiovascular morbidity and mortality in middle-aged men / B. Ohlin, P.M. Nilsson, J.A. Nilsson, G. Berghund // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 867–873.

А.С. Парцерняк

Тел.: 8-921-445-58-61

E-mail: post@www.vmeda.spb.ru

А.С. Парцерняк, М.А. Афлитонов, Ю.Ш. Халимов, Е.Б. Киреева, А.Н. Мироненко, С.А. Парцерняк. Активность апоптоза и преждевременного старения, у лиц молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией и непсихотическими психическими расстройствами // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 48-53.

THE ACTIVITY OF APOPTOSIS AND PREMATURE AGING IN YOUNG AND MIDDLE-AGED MAN WITH POLYMORBID CARDIOVASCULAR DISEASE AND NON-PSYCHOTIC MENTAL DISORDERS

A.S. Partsernyak², M.A. Aflitonov¹, Y.Sh. Khalimov², E.B. Kireeva², S.A. Partsernyak^{1,3}

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov,

³ City hospital №15, Saint-Petersburg, Russia

Objective: To study the activity of apoptosis and premature aging in individuals of middle age with polymorbidity cardiovascular disease and non-psychotic mental disorders.

Design and methods: The study included 78 men with MCVP and 20 healthy men. Used in the study: complex psychological test methods and laboratory-instrumental evaluation of the cardiovascular system. Definition p53 protein was performed by ELISA using kits BMS eBioscience BMS256 (BenderMedSystems, USA). Results: in the group of patients with polymorbidity cardiovascular disease (PTS) of the p53 protein level was 4,89 UI / ml in the control group, p53 0,93 UI / ml. In all groups celebrated the accelerated pace of aging by an average of 10 years, compared with the control group. In the second phase of the study, patients were divided into three groups, depending on the planned treatment scheme. In the group of patients treated with standard therapy of p53 protein level was 3,51 UI / ml, from the group comprising in addition to standard therapy, psychotherapy – 2,34 UI / ml, in the third group, where the methodology of psycho-physiological and psychological visual and auditory correction – 1 8 UI / ml. After a course of treatment in all groups showed slowing premature aging. The first and second groups, a transition of V in class IV, the third group III to V of the functional class of aging. During the correlation analysis it was found a strong correlation between p53 protein and BV ($r + 0,69$; $p < 0.05$).

Conclusions: Patients with polymorbidity cardiovascular disease marked increase in titer of apoptosis protein p53, accelerating premature aging 7-10 years. A direct correlation between p53 protein and biological age ($r + 0,69$; $p < 0.05$). Against the background of complex treatment with standard therapy with psycho-physiological and psychological visual and auditory correction decreased premature aging, as compared with the groups that used the standard therapy for 8-10 years.

Keywords: multimorbidity cardiovascular pathology (MCVP), apoptosis, protein p53, premature aging.

Authors

A.S. Partsernyak

Tel.: 292-34-52

E-mail: partsernyak@mail.ru

A.S. Partsernyak, M.A. Aflitonov, Y.Sh. Khalimov, E.B. Kireeva, S.A. Partsernyak. The activity of apoptosis and premature aging in young and middle-aged man with polymorbidity cardiovascular disease and non-psychotic mental disorders // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 48-53.