

**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



Russian Academy of Sciences • Division of Biological Sciences
Scientific Council on Physiological Sciences
Gerontological Society
North-Western Branch of RAMS

ADVANCES in GERONTOLOGY

V o l u m e 2 3, № 3

Editorial Board:

V.N. Anisimov (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
V.Kh. Khavinson (St. Petersburg) — Vice-Editor-in-Chief
V.S. Baranov (St. Petersburg)
A.I. Gaziev (Pushchino)
A.D. Nozdrachev (St. Petersburg)
A.M. Olovnikov (Moscow)
P.A. Vorobiev (Moscow)
Yu.P. Nikitin (Novosibirsk)

International Advisory Board:

A.L. Azin (Yoshkar-Ola)	I.M. Kvetnoy (St. Petersburg)
A.V. Arutjunyan (St. Petersburg)	L.B. Lazebnik (Moscow)
A.L. Ariev (St. Petersburg)	A.I. Martynov (Moscow)
V.V. Bezrukov (Kiev)	V.S. Myakotnykh (Ekaterinburgh)
M. Davidovich (Beograd)	M.A. Paltsev (Moscow)
M.I. Davydov (Moscow)	M. Passeri (Parma)
C. Francheschi (Bologna)	R.J. Reiter (San Antonio)
N.K. Gorshunova (Kursk)	G.S. Roth (Baltimore)
V.T. Ivanov (Moscow)	V.N. Shablin (Moscow)
N.N. Kipshidze (Tbilisi)	V.P. Skulachev (Moscow)
T.B.L. Kirkwood (Newcastle)	J. Troisi (Malta)
V.K. Koltover (Chernogolovka)	J. Vijg (San Antonio)
F.I. Komarov (Moscow)	R. Weindruch (Madison)
O.V. Korkushko (Kiev)	T. von Zglinicki (Newcastle)
E.A. Korneva (St. Petersburg)	O.G. Yakovlev (Samara)
G.P. Kotelnikov (Samara)	A.I. Yashin (Durham)

Published since 1997

Indexed in Index Medicus / MEDLINE

St. PETERSBURG • 2010

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 2 3, № 3

Редакционная коллегия:

В.Н. Анисимов	(Санкт-Петербург)	— главный редактор
В.Х. Хавинсон	(Санкт-Петербург)	— заместитель главного редактора
В.С. Баранов	(Санкт-Петербург)	
П.А. Воробьев	(Москва)	
А.И. Газиев	(Пушино)	
Ю.П. Никитин	(Новосибирск)	
А.Д. Ноздрачев	(Санкт-Петербург)	
А.М. Оловников	(Москва)	

Редакционный совет:

А.Л. Азин	(Йошкар-Ола)	О.В. Коркушко	(Киев)
А.В. Арутюнян	(Санкт-Петербург)	Е.А. Корнева	(Санкт-Петербург)
А.Л. Арьев	(Санкт-Петербург)	Г.П. Котельников	(Самара)
В.В. Безруков	(Киев)	Л.Б. Лазебник	(Москва)
Р. Вейндрук	(Мэдисон)	А.И. Мартынов	(Москва)
Я. Вийг	(Сан-Антонио)	В.С. Мякотных	(Екатеринбург)
Н.К. Горшунова	(Курск)	М.А. Пальцев	(Москва)
М. Давидович	(Белград)	М. Пассери	(Парма)
М.И. Давыдов	(Москва)	Р.Дж. Рейтер	(Сан-Антонио)
Т. фон Зглиници	(Ньюкасл)	Дж. С. Рот	(Балтимор)
В.Т. Иванов	(Москва)	В.П. Скулачев	(Москва)
И.М. Кветной	(Санкт-Петербург)	Дж. Троизи	(Мальта)
Н.Н. Кипшидзе	(Тбилиси)	К. Франчески	(Болонья)
Т.Б.Л. Кирквуд	(Ньюкасл)	В.Н. Шабалин	(Москва)
В.К. Кольтовер	(Черноголовка)	О.Г. Яковлев	(Самара)
Ф.И. Комаров	(Москва)	А.И. Яшин	(Дурэм)

Выходит с 1997 г.
Индексируется Index Medicus / MEDLINE с 2001 г.

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2010. Т. 23. № 3. 182 с., ил.

Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН и Благотворительного фонда поддержки научных исследований «Наука за продление жизни»

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук

Журнал зарегистрирован Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. ПИ № 77-12995 от 19 июня 2002 г.

Главный редактор В.Н. Анисимов

Редакционная обработка Т.К. Кудрявцева, Н.Ю. Крамер

Адрес редакции: 197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68,
НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, проф. В.Н. Анисимову.
Тел. (812) 596-8607. Факс (812) 596-8947
e-mail: aging@mail.ru, anisimov2000@mail.ru

197110 Санкт-Петербург, Левашовский пр., 12, издательство «Эскулап», тел. (812) 542 4045.
Лицензия ИД № 04402 от 29.03.2001 г.

Подписано в печать 01.08.2010 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Печ. л. 22,5.

Отпечатано с готовых диапозитивов в типографии издательства «Левша. Санкт-Петербург».
197376 Санкт-Петербург, Аптекарский пр., 6.

© Успехи геронтологии, 2010
© Геронтологическое общество, 2010

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Академику Фёдору Ивановичу Комарову — 90 лет	327	
<i>Баранов В. С., Глотов О. С., Баранова Е. В.</i> Геномика старения и предиктивная медицина	329	<i>Baranov V. S., Glotov O. S., Baranova E. V.</i> Genomics of aging and predictive medicine
<i>Мустафина О. Е., Паук В. В., Мустафина Р. Ш., Туктарова И. А., Насибуллин Т. Р.</i> Полиморфизм генов цитокинов и долголетие человека	339	<i>Mustafina O. E., Pauk V. V., Mustafina R. Sh., Tuktarova I. A., Nasibullin T. R.</i> Polymorphism of cytokine genes and human longevity
<i>Макрушин А. В.</i> Гипотеза о возникновении механизма старения	346	<i>Makrushin A. V.</i> The hypothesis about the origin of the senescence mechanism
<i>Рябова Т. С., Арьев А. Л.</i> К вопросу о пролиферации мезангиальных клеток в онтогенезе	349	<i>Ryabova T. S., Ariev A. L.</i> To proliferation of mesangial cells in ontogenesis
<i>Бабанов С. А., Агаркова И. А., Гайлис П. В.</i> Возрастные и гендерные особенности табакокурения	357	<i>Babanov S. A., Agarkova I. A., Gailis P. V.</i> Age and gender features of tobacco smoking
<i>Бутакова С. С., Ноздрачёв А. Д.</i> Кальцитонин — контринсулярный гормон	364	<i>Butakova S. S., Nozdrachev A. D.</i> Calcitonin — contra-insulin hormone
<i>Кветной И. М., Робакидзе Н. С., Костючек И. Н., Щукина О. Б., Прошчаев К. И.</i> Морфологические и иммуногистохимические характеристики слизистой оболочки полости рта у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника	371	<i>Kvetnoy I. M., Robakidze N. S., Kostyuchek I. N., Scshukina O. B., Proshchayev K. I.</i> Morphological and immunohistochemical characteristic of oral mucosa in patients with inflammatory bowel disease
<i>Попов И. Ю., Островский А. Н.</i> Различия в продолжительности жизни пресноводных жемчужниц (<i>Margaritifera Margaritifera</i>) как свидетельство невозможности «пренебрежимого старения» (по материалам исследований на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области)	375	<i>Popov I. Yu., Ostrovsky A. N.</i> Differences in the lifespan of freshwater pearl mussels (<i>Margaritifera Margaritifera</i>) as an evidence of impossibility of «negligible senescence» (based on the studies over the territory around Saint-Petersburg)
<i>Махров А. А., Болотов И. Н.</i> Влияет ли европейская жемчужница (<i>Margaritifera Margaritifera</i>) на жизненный цикл атлантического лосося (<i>Salmo Salar</i>)?	382	<i>Makhrov A. A., Bolotov I. N.</i> Does freshwater pearl mussel (<i>Margaritifera Margaritifera</i>) change life-history of atlantic salmon (<i>Salmo Salar</i>)?
<i>Разыграев А. В.</i> Активность глутатионпероксидазы в ткани шишковидной железы крыс и ее изменение при старении	392	<i>Razygraev A. V.</i> Pineal gland glutathione peroxidase activity in rats and its age-associated change
<i>Мажитова М. В., Тризно Н. Н., Тёплый Д. Л.</i> Возрастные и половые особенности антиоксидантной защиты и свободнорадикальных процессов в мозгу белых крыс	396	<i>Mazhitova M. V., Trizno N. N., Teply D. L.</i> Age and sex features of antioxidation protection and free-radical processes in white rats brain

<i>Ракитянская И. А., Рябова Т. С., Арьев А. Л.</i> Роль инфекции в развитии IgA-нефропатии у больных разных возрастных групп	401	<i>Rakityanskaya I. A., Ryabova T. S., Ariev A. L.</i> The role of infection in IgA-nephropathy development in patients of different age groups
<i>Боровкова Т. А., Мякотных В. С.</i> Современное состояние проблемы взаимоотношений цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний в пожилом и старческом возрасте	409	<i>Borovkova T. A., Mjakotnykh V. S.</i> Current problems in mutual relations of cerebral vascular and cardiovascular diseases in elderly and senile age
<i>Медведев И. Н., Никшишина Н. А.</i> Реактивность сенсорных зон головного мозга в процессе познавательной деятельности у лиц пожилого возраста	421	<i>Medvedev I. N., Nikishina N. A.</i> Reactance of analyzing areas of brain in the course of informative activity in elderly people
<i>Шишкина Л. Н., Загорская Н. Г., Шевченко О. Г.</i> Воздействие радиоактивного загрязнения среды на возрастные изменения состояния процессов перекисного окисления липидов в тканях мышевидных грызунов	424	<i>Shishkina L. N., Zagorskaya N. G., Shevchenko O. G.</i> Action of the radioactive environment contamination on the age changes of the lipid peroxidation state in the rodent tissues
<i>Климович М. А., Козлов М. В., Хрустова Н. В., Шишкина Л. Н.</i> Влияние характеристик липидов на возрастные изменения взаимосвязей в системе регуляции метаболизма в тканях лабораторных мышей	427	<i>Klimovich M. A., Kozlov M. V., Khrustova N. V., Shishkina L. N.</i> Influence of the lipid characteristics on the age changes of the interrelation in the metabolic regulatory system of the laboratory murine tissues
<i>Юрова М. Н., Забежинский М. А., Пискунова Т. С., Тындык М. Л., Попович И. Г., Анисимов В. Н.</i> Влияние митохондриального антиоксиданта SkQ1 на старение, продолжительность жизни и спонтанный канцерогенез у мышей трех линий	430	<i>Yurova M. N., Zabezhinski M. A., Piskunova T. S., Tyndyk M. L., Popovich I. G., Anisimov V. N.</i> The effect of mitochondria targeted antioxidant SkQ1 on aging, life span and spontaneous carcinogenesis in three mice strains
<i>Беньковская Г. В.</i> Возможности и ограничения изменений продолжительности жизни в лабораторном эксперименте	442	<i>Benkovskaya G. V.</i> Possibilities and limitations of life span changes in laboratory experiment
<i>Смирнов А. В., Чалисова Н. И., Рыжак Г. А., Концевая Е. А.</i> Влияние кодируемых аминокислот на развитие органотипической культуры тканей разного генеза молодых и старых крыс	447	<i>Chalisova N. I., Smirnov A. V., Ryzhak G. A., Kontsevaya E. A.</i> The effect of the coded amino acids on the development of organotypic culture of the different genesis tissues from young and old rats
<i>Васильева Л. В., Лахин Д. И.</i> Влияние Артрофоона на течение метаболического синдрома у больных ревматоидным артритом	453	<i>Vasilieva L. V., Lakhin D. I.</i> Influence of Arthrofoon on the current of the metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis
<i>Махнёва А. В., Свиридкина Л. П., Топорова С. Г.</i> Роль эндогенной интоксикации в развитии инволютивных и патологических процессов у больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца	459	<i>Machneva A. V., Sviridkina L. P., Toporova S. G.</i> Role of endogenous intoxication in development of involutive and pathologic processes in patients of elderly and senile age with ischemic heart disease

<i>Куренков А. В., Петров С. Б.</i> Ноктурия у пациентов пожилого возраста	464	<i>Kurenkov A. V., Petrov S. B.</i> Nocturia in elderly patients
<i>Евстратова Л. В., Арьев А. Л., Азин А. Л., Овсянникова Н. А., Козина Л. С.</i> Особенности липидного спектра и церебральной гемодинамики у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС старших возрастных групп	469	<i>Evstratova L. V., Ariev A. L., Azin A. L., Ovsyannikova N. A., Kozina L. S.</i> Features of a lipid spectrum and cerebral haemodynamics in liquidators of the Chernobyl accident consequences of the senior age groups
<i>Коркушко О. В., Шатило В. Б., Ищук В. А.</i> Эффективность периодических гипоксических тренировок у пожилых больных с ишемической болезнью сердца	476	<i>Korkushko O. V., Shatilo V. B., Ishchuk V. A.</i> Effectiveness of intermittent normobaric hypoxic trainings in elderly patients with coronary artery disease
<i>Козлов Б. И., Луцаев А. Ю., Фролов Н. А.</i> Использование биоконплексов на основе пантового сырья в профилактике процессов старения	483	<i>Kozlov B. I., Luschaev A. Yu., Frolov N. A.</i> Using biokomplexes on antlers raw materials in the prevention of aging processes
<i>Бурмистров Д. А.</i> Физическая адаптация лиц среднего и пожилого возраста при остеохондрозе позвоночника	488	<i>Burmistrov D. A.</i> Physical adaptation of elderly and middle aged persons in cases of spinal column osteochondrosis
<i>Москалёв А. А., Шапошников М. В.</i> Международная конференция «Генетика продолжительности жизни и старения»	496	<i>Moskalev A. A., Shaposhnikov M. V.</i> International conference «Genetics of longevity and aging»

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В данном журнале публикуются обзоры и оригинальные статьи по основным разделам современной геронтологии: биологии старения, клинической геронтологии, социальным и психологическим аспектам, а также истории геронтологии.

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с двойным интервалом между строками с обычными полями. Одновременно необходимо представлять статью на дискете 3,5" или CD-R/CD-RW, набранную в любом текстовом редакторе.

2. Размер статьи не должен превышать 12 страниц, включая список литературы и резюме, обзоров — 20 страниц. Объем обзорных и общетеоретических статей согласовывается с редакцией журнала. Формат текста: шрифт Times New Roman, кегль 12, интервал 1,5. Указатель литературы к статьям не должен превышать 1/8—1/10 объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.

3. В тексте статьи и списке литературы не должны упоминаться неопубликованные работы, учебники, авторефераты диссертаций и тезисы конференций местного значения. Библиография, как правило, должна содержать литературу преимущественно за последние 7 лет.

4. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи; 3) название учреждения, которое представляет автор(ы); 4) город, где находится учреждение. В конце статьи — обязательно собственноручная подпись каждого автора и полностью имя, отчество, точный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты.

5. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных исторических введений и повторов.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны, руководствуясь «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать вид, количество использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления животных. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.

6. Статья должна быть тщательным образом проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты визируются автором на полях. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректур авторам не высылаются, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.

7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным. **Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими; диаграммы, выполненные в Excel и внедренные в Word, — позволять дальнейшее редактирование.**

В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок, следует отметить квадратом в левом поле; в квадрате ставится номер рисунка.

8. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.

9. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математи-

ческих величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.

10. Фамилии отечественных авторов в тексте пишутся обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках пишутся не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.

11. В соответствии с ГОСТом 7.1-84, список литературы должен быть оформлен следующим образом:

а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных). Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов;

б) если цитируется несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке;

в) в статьях, написанных более чем четырьмя авторами, указывают фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.». При четырех авторах указывают всех;

г) для периодических и продолжающихся изданий необходимо указать: автора(ов), полное название статьи, две косые линейки (/ /), источник в стандартном сокращении, место издания, год, том (при необходимости), номер (выпуск), страницы (обозначаются буквой С.) от и до; все элементы выходных данных отделяют друг от друга точкой;

д) в ссылке на монографию или сборники необходимо указать название публикации, номер издания (если он есть), место и год издания;

е) в монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после названия книги через знак «:» (двоеточие) указывают, с какого языка сделан перевод;

ж) если заглавие источника состоит из нескольких предложений, все они разделяются знаком «:» (двоеточие);

з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют их друг от друга точкой с запятой (М.; Л.);

и) общее количество страниц не указывают.

12. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, размером не более половины страницы **на русском и английском языках**. Фамилии авторов, название статьи и учреждений даются также на двух языках. Резюме статьи с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы.

13. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования присланных статей, а также, с согласия автора, помещения статей в виде рефератов или аннотаций. Для связи с авторами **редакция использует электронную почту**.

14. Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для напечатания в других изданиях, не допускается.

15. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Отписки высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.

Статьи направлять по адресу:

197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова, проф. В. Н. Анисимову

Невыполнение этих требований удлинит допечатную подготовку текста и ухудшает качество издания.

АКАДЕМИКУ ФЁДОРУ ИВАНОВИЧУ КОМАРОВУ — 90 ЛЕТ

26 августа 2010 г. исполнилось 90 лет со дня рождения крупнейшего российского терапевта и ученого, действительного члена Российской академии медицинских наук заслуженного деятеля науки РФ лауреата Государственной премии СССР Героя Социалистического Труда Фёдора Ивановича Комарова. 30 лет назад однокурсник профессор А. М. Соколовский написал о нем:

*Ты сам, лишь сам судьбы кузнец,
И твой прорыв наверх закономерен,
Когда ни брат, ни сват, ни лжец, ни льстец
Нисколько не участвуют в карьере.*

Фёдор Иванович по окончании средней школы в 1939 г. поступил в Московский инженерно-строительный институт, но вскоре его призвали на действительную службу в Красную Армию. Служил в горно-стрелковой дивизии, дислоцированной в Карпатах. И уже 22 июня 1941 г. ему довелось воевать. Не прошло и месяца, как он получил проникающее ранение живота. После четырехмесячного лечения в госпиталях Кировограда, Днепропетровска, Ростова-на-Дону, Дербента поступил в Московский авиационный институт, но в июне 1942 г. военкомат направил его на учебу в Военно-морскую медицинскую академию (ВММА), эвакуированную из Ленинграда в Киров (Вятку). Все пять с половиной лет он учился лучше всех на своем курсе, совмещая отличную учебу с должностью командира курсантской роты, с занятиями спортом, а также в научном кружке и изостудии.

Ф. И. Комаров окончил ВММА в октябре 1947 г. с золотой медалью и был принят в адъюнктуру при кафедре госпитальной терапии, которую возглавлял действительный член АМН СССР Н. И. Лепорский — выдающийся гастроэнтеролог, непосредственный ученик И. П. Павлова, один из основоположников клинической физиологии. Уже в кандидатской диссертации определились основные направления научной и клинической деятельности Фёдора Ивановича, которые развиваются и по сей день, — физиология и патология пищеварительной системы и биоритмология (хрономедицина).

Через год после объединения Военно-медицинской академии (ВМА) и ВММА была организована Научно-исследовательская лаборатория (НИЛ) питания, в которую из клиники перевели Ф. И. Комарова в качестве руководителя физио-



логического отдела. Работая в НИЛ, он не прекратил своей клинической деятельности. В 1959 г. его назначили заместителем начальника кафедры терапии усовершенствования врачей (ТУВ-2). В 1961 г. он защитил докторскую диссертацию, в 1964 г. удостоен ученого звания профессора. В 1966 г. увидела свет монография, написанная в соавторстве с В. А. Лисовским и Л. В. Захаровым, «Суточный ритм физиологических функций у здорового и больного человека». Она стала первой отечественной клинической монографией, посвященной проблемам хрономедицины, и не утратила актуальность до сих пор.

С 1967 по 1972 г. Ф. И. Комаров весьма успешно руководил кафедрой ТУВ-2. Клинической базой кафедры стала Объединенная больница № 20, главным врачом которой работала П. Т. Качалова. Этот замечательный тандем принес большую пользу и ВМА, и городскому здравоохранению. Больница и кафедра стали пионерами в развитии многих методов лабораторно-инструментальной диагностики, включая фиброгастродуоденоскопию, гистохимическое исследование препаратов,

полученных при прицельной биопсии. Клинические разборы, проводимые на кафедре, стали замечательной школой для ленинградских терапевтов. Их воспоминания проникнуты радостью от общения с Фёдором Ивановичем. Он представляется добрым и чутким человеком, следующим строгим этическим принципам. Интеллигентность и доброжелательность, терпимость и внимание к мнению оппонентов сочетаются со стойкостью и упорством в отстаивании своих позиций.

На кафедре процветала научно-исследовательская работа. Начальник внушал сотрудникам, что уровень преподавания и клинической работы определяется глубиной научных изысканий, что не администратор, а преподаватель, неуклонно повышающий свою квалификацию, является центральной фигурой в обучении и воспитании молодежи. В отличие от руководителей, следующих принципу «чем гуще мрак, тем ярче звезды», Фёдор Иванович не боялся окружать себя сильными личностями.

Предметом его особого внимания была и остается работа молодежи в студенческих научных кружках. Вряд ли можно перечислить всех научных работников, которых он поддержал. Особо следует упомянуть, что благодаря поддержке Ф. И. Комарова молодые исследователи В. Г. Морозов и В. Х. Хавинсон могли проводить научные изыскания в годы учебы в ВМА и после ее окончания, что привело, в конечном счете, к организации Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН.

В 1972 г. Фёдор Иванович был назначен главным терапевтом Министерства обороны СССР. Переезд в Москву сделал невозможным успешное заведование кафедрой ВМА. Фёдор Иванович добился, чтобы ему в заведование передали кафедру госпитальной терапии I Московского медицинского института, имеющую славные традиции, которые в период руководства кафедрой Ф. И. Комарова были приумножены. Он и сам многому научился, работая в новом коллективе. Фёдор Иванович проникся убеждением, что прогресс терапии связан с развитием специализированных терапевтических кафедр. Позднее под его влиянием эту тенденцию развивала ВМА, возглавляемая тогда профессором Г. М. Яковлевым.

Что же касается самого Фёдора Ивановича, то московский период деятельности характеризуется разносторонностью его научных изысканий. В 1974 г. Ф. И. Комарова избрали председателем правления Всесоюзного общества терапевтов. Это общество он возглавлял 12 лет.

С 1977 по 1989 г. Ф. И. Комаров нес на своих плечах тяжелую ношу начальника ЦВМУ МО СССР — начальника медицинской службы Вооруженных Сил СССР. На этом поприще ему пришлось пережить и войну в Афганистане, и землетрясение в Спитаке, и Чернобыльскую катастрофу, и другие беды нашей страны. Из всех экстремальных ситуаций военно-медицинская служба, возглавляемая Ф. И. Комаровым, выходила с честью. Была сохранена жизнь многих тысяч людей. С именем Ф. И. Комарова связано создание в нашей стране медицины катастроф.

В своей ответственной деятельности на высоком посту Фёдор Иванович опирался на родную ВМА, которая служила своеобразным полигоном для отработки всего нового в военной медицине. Ф. И. Комаров всеми силами поддерживал «культ учебы» в ВМА, который выражался в минимизации отвлечений слушателей от учебы на всевозможные мероприятия.

После увольнения в запас генерал-полковник медицинской службы Ф. И. Комаров с 1990 по 1995 г. трудился на посту вице-президента АМН СССР (РАМН), а позднее — советника президента РАМН. Он много сделал для возрождения Всероссийских Пироговских съездов врачей. Ф. И. Комаров является вице-президентом и председателем национального этического комитета Российской медицинской ассоциации. Благодаря его поддержке в марте 1994 г. было создано Геронтологическое общество при РАН, бессменным членом правления которого он состоит уже более 15 лет.

В краткой статье невозможно перечислить все направления его общественной деятельности, почетные звания и награды. Однако нельзя не сказать, что Ф. И. Комаров — Герой Социалистического Труда и почетный гражданин Смоленска — города, в котором он родился. Решением Международного биографического центра в Кембридже юбиляр удостоен звания «Человек XX столетия».

Весь жизненный путь Фёдора Ивановича является примером самоотверженного служения медицинской науке, которой он посвятил без малого 70 лет своей яркой жизни.

*Н. А. Агаджанян, В. Н. Анисимов,
В. О. Самойлов, В. Х. Хавинсон*

*Геронтологическое общество при РАН,
редколлегия и редакционный совет журнала
«Успехи геронтологии» сердечно поздравляют
юбиляра, желают ему здоровья, неиссякаемой
энергии и творческих успехов!*

В. С. Баранов¹, О. С. Готов¹, Е. В. Баранова²

ГЕНОМИКА СТАРЕНИЯ И ПРЕДИКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

¹ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3; e-mail: Baranov@vb2475.spb.edu; ² Европейский институт предиктивной медицины, Франция, Ницца, ул. Пасторелли, 38; e-mail: baranova@wanadoo.fr

Новые молекулярно-генетические методы существенно расширили возможности быстрого и эффективного исследования генома человека и открыли новые подходы для изучения его роли в развитии мультиморфных (сочетанных) заболеваний (МФЗ), в идентификации генов-кандидатов функциональных генетических модулей (генных сетей) частых МФЗ. Рассматривается решающая роль предиктивной медицины в реализации последних достижений геномики в области досимптоматического выявления лиц с наследственной предрасположенностью к различным МФЗ и их своевременная профилактика как непереносимое условие активного долголетия. Отмечен значительный прогресс геномики в изучении генетических факторов старения, выяснении сложной иерархии метаболических путей стареющего организма, взаимодействии генов и транскрипционных факторов. Успехи предиктивной медицины в области фармакогеномики, нутригеномики, спортивной геномики и в геномике старения вселяют надежды на реальный прогресс в решении проблемы сохранения активного долголетия.

Ключевые слова: геномика старения, мультиморфные заболевания, функциональные генетические модели, предиктивная медицина

Продолжительность жизни человека, его активное долголетие являются важным интегративным показателем состояния здоровья. Факторы, определяющие индивидуальную продолжительность жизни, весьма разнообразны и могут быть разделены на внешние и внутренние. Первые включают питание, образ жизни, социальную обстановку, уровень и качество медицинского обслуживания. Вторые касаются, прежде всего, наследственности человека, его генов, контролирующих программу индивидуального развития. В приложении к популяции вклад наследственных факторов в продолжительность жизни традиционно оценивается величиной *генетического груза*, то есть присутствием в ней доли генетически неполноценных особей, подлежащих естественному отбору на разных стадиях развития. Генетически обусловленное бесплодие, спонтанные аборт, генные и хромосомные болезни и, наконец, многочисленные мультиморфные (сочетанные) заболевания (МФЗ) с выраженной наследственной предрасположен-

ностью рассматриваются как проявления генетического груза. Расшифровка генома человека и углубленные молекулярные исследования генетического полиморфизма убеждают в несовершенстве генома, в наличии в нем слабых звеньев, определяющих предрасположенность каждого человека к различным заболеваниям и, в конечном счете, определяющих продолжительность жизни.

Изучению действия разных экзогенных факторов на организм человека, вклад которых в продолжительность жизни, по некоторым оценкам, составляет до 70%, посвящена обширная литература [1]. После расшифровки генома человека большое внимание уделяется роли наследственного компонента в процессах старения. К настоящему времени на эту тему уже накоплено много данных, суммированных в многочисленных обзорах и фундаментальных монографиях [1, 2, 4–6]. Идентифицированы многочисленные гены «биологических часов», аллельные варианты которых ассоциированы с продолжительностью жизни многих модельных организмов и человека [7], а также гены «слабого звена», предрасполагающие к разным МФЗ, существенно влияющим на продолжительность жизни и сокращающим период активного долголетия [2, 3].

В последние годы получены принципиально новые данные, позволяющие значительно углубить понимание биомеханизмов старения. Появление более эффективных методов геномного скрининга сделало возможным широкомасштабный поиск генов, ассоциированных со старением, продолжительностью жизни и экогенетическими МФЗ. Описанию последних достижений геномики в области геронтологии и посвящен настоящий обзор.

1. Инсулиновый сигнальный путь и ограничение энергетической ценности питания

Хорошо известно, что метаболические угнетения инсулинового сигнального пути — ИСП (инсулин/*IGF-1-IGFr*) или мутации соответ-

ствующих генов, снижающие их активность, ведут к увеличению продолжительности жизни самых разных организмов, включая человека [1]. Так, в исследованиях на долгожителях (100 лет и более) евреев-ашкенази достоверно чаще, чем в популяции, отмечались мутации в гене-рецепторе инсулиноподобного фактора роста (*IGF1*), участвующего в регуляции процессов роста, развития и дифференциации клеток и тканей. Концентрация *IGF1* в сыворотке таких лиц была на 37% выше нормы. Женщины с такой мутацией оказались, в среднем, на 2,5 см ниже ростом участниц контрольной группы [30].

Мутации, которые угнетают ИСП или усиливают активность генов семейства сиртуинов (*SIRT*) [28], реализуют свой эффект через активацию транскрипционных факторов семейства *FOXO* (Forkhead box transcription factors), исполняющих роль сенсоров ИСП. Именно для генов этого семейства недавно получены прямые данные, доказывающие их важную роль в процессах старения. В исследованиях на 213 субъектах в возрасте 96 лет и старше были изучены особенности полиморфизма пяти генов долгожительства: *ADIPOQ*, *FOXO1A*, *FOXO3A*, *SIRT* и *COQ7* [33]. Только для одного из них, а именно для гена *FOXO3A*, была показана высоко достоверная корреляция с возрастом всех трёх аллелей этого гена. Самая высокая достоверность ($p < 0,0001$; $OR = 2,75$) была отмечена для аллеля *FOXO3A3*. При этом наличие двух копий этого аллеля оказывало вдвое более сильный «протективный эффект в отношении здоровья» и долгожительства. Так, при массовом обследовании в соответствии со шкалой здоровья В. J. Willcox [32] носители благоприятного редкого G-аллеля этого гена имели значительно выше коэффициент здоровья, чем носители более частого T-аллеля. Известно, что *FOXO3A* является медиатором эффекта инсулина и подобно генам семейства *SIRT*, обеспечивает защиту клеток от оксидативного стресса, активируя экспрессию гена супероксиддисмутазы *SOD2*.

Новые интересные данные получены и в отношении такого, по сути, единственного хорошо доказанного негенетического фактора, задерживающего старение и удлиняющего продолжительность жизни, как ограничение энергетической ценности питания (ОЭЦП). Несмотря на то, что этот феномен известен уже более 70 лет, точный биомеханизм его действия остается до конца не выясненным. В настоящее время экспериментально установлено, что действие ОЭЦП реализуется че-

рез ИСП, причем важная роль в снижении активности этого пути отводится активации семейства генов *SIRT*. Непосредственным акцептором сигналов ИСП на пролиферацию и дифференциацию клеток является другой сигнальный путь *RAS—TOR—S6K*, защищающий клетку от теплового и оксидативного стрессов [31]. Ключевым ферментом, блокирующим данный сигнальный путь, является серин/треонин киназа, кодируемая геном *RIM15*, активация которого в случае хронического ОЭЦП ведет к значительному увеличению продолжительности жизни. Наряду с этим, серин/треонин киназа активирует факторы транскрипции *GIS1* и *MSN2/.4*, определяющие устойчивость к стрессу благодаря активации гена митохондриальной супероксиддисмутазы (*MnSOD2*), что также положительно влияет на увеличение продолжительности жизни.

Таким образом, ОЭЦП активирует ген *RIM15*, продукт которого обеспечивает активацию генов, определяющих вступление клеток в фазу G_0 и защиту от стресса, подавляет экспрессию одних факторов транскрипции (*RAS—TOR—S6K*) и активирует другие (*GIS1* и *MSN2/.4*). Делеция самого гена *RIM15* нивелирует позитивный эффект ОЭЦП на продолжительность жизни. Схема метаболических путей и генных сетей, включающих ген *RIM15*, приведена на рис. 1. Важно подчеркнуть, что основные данные этих исследований получены на дрожжах, однако они хорошо воспроизводятся на мышцах и можно предполагать, что в значительной мере справедливы для человека [31].

2. Оксидативный стресс и свободные радикалы

Теория оксидативного стресса и свободных радикалов — одна из широко известных гипотез старения, акцент в которой сделан на повреждающий эффект свободного кислорода и свободных радикалов на все жизненно важные компоненты клетки (нуклеиновые кислоты, ядро, белки, митохондрии, мембраны) [1]. Исследования последних лет, однако, позволяют по-новому взглянуть на эту теорию. Так, в частности, установлено, что свободные радикалы воздействуют непосредственно на компоненты сигнальных путей, вовлеченных в процессы старения. На моделях мышей, лишенных генов антиоксидантной защиты, было показано, что они действительно стареют быстрее обычного, однако уровень инсулина у них существенно выше нормы, что, по-видимому, связано со стимуляцией свободными радикалами выработки этого гормона β -клетками поджелудочной железы [34].

Повышение уровня инсулина подавляло активность генов *FOXO*, что и было причиной их ускоренного старения. Введение антиоксидантов резко снижало выработку инсулина и нормализовало активность генов *FOXO* в печени нокаутных мышей, что способствовало удлинению их жизни.

Таким образом, не нейтрализация самих свободных радикалов, а угнетение ИСП лежит в основе лечебного эффекта антиоксидантов. При этом основную защитную роль антиоксидантов отводят именно стимуляции через ИСП генами семейства *FOXO*, которые активируют фермент *SOD2*, превращающий супероксиды в менее токсичные пероксиды.

По мнению ряда исследователей, несмотря на долгое существование (с 1956 г.), теория оксидативного стресса и свободных радикалов — как ведущих факторов старения — не доказана и, скорее всего, неверна [12]. Попытки задержать процессы старения с помощью антиоксидантной защиты пока не увенчались успехом [10]. Опыты на трансгенных мышцах со сниженной или увеличенной антиоксидантной защитой не дали однозначных результатов.

Эти наблюдения, наряду с увеличением количества информации, свидетельствующей против теории оксидативного стресса как ведущей причины старения [27], привели к появлению новой обобщающей гипотезы, получившей название «зеленой теории старения» [14, 15], принципиальная схема которой показана на рис. 2. Согласно приведенной схеме, старение рассматривается как результат макромолекулярных нарушений, вызванных действием самых разных эндогенных и экзогенных веществ и токсичных продуктов метаболизма, включая и оксидативный стресс, и свободные радикалы. Продолжительность жизни, согласно этой теории, определяется скоростью, с которой повреждающие вещества удаляются из организма, и эффективностью исправления нанесенных ими повреждений [12].

3. Клеточное старение

Важнейшим фактором старения организма является прогрессивное накопление с возрастом неделящихся, переживающих клеток (гипотеза

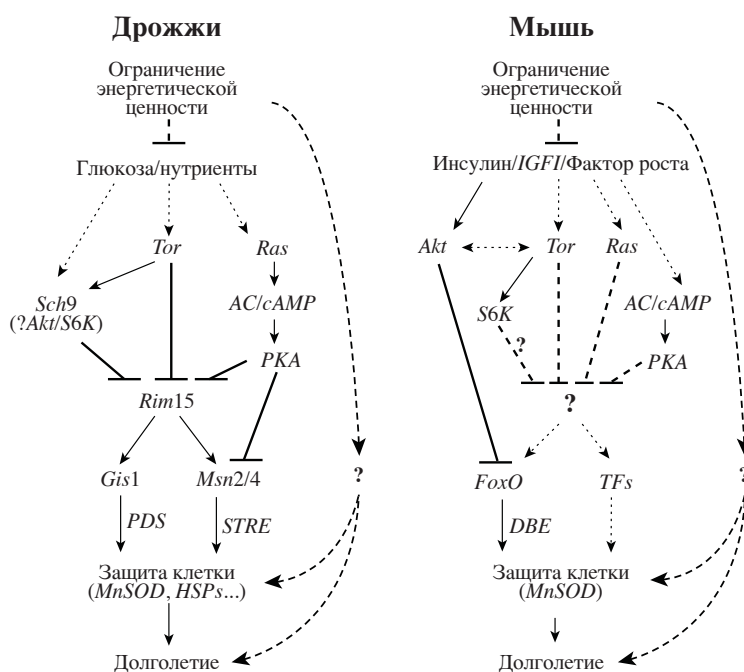


Рис. 1. Метаболические пути и генные сети, включающие ген *RIM15* (no M. Wei et al., 2008) [31]

репликативного клеточного старения) [1, 12, 25]. Непосредственным следствием аккумуляции неделящихся стареющих клеток является синтез ими провоспалительных факторов — цитокинов и хемокинов (*IL-6*, *IL-7*, *IL-8*, *CCL-8*). Проявлением клеточного старения на уровне организма являются иммунные дисфункции, фиброз ткани печени, остеоартриты, атеромы и пр. Установлено, что увеличение количества старых клеток до 10% от общей популяции ткани резко стимулирует выработку провоспалительных цитокинов и ферментов деградирующего внеклеточного матрикса, вызывающих локальную пролиферацию близлежащих эпителиальных клеток, которая способствует их злокачественному перерождению [8]. Молекулярные механизмы остановки пролифера-



Рис. 2. «Зеленая теория старения» (no R. G. A. Faragher et al., 2009) [12]

дии и сохранение клеток на стадии покоя хорошо изучены и включают два основных пути. Первый начинается с репликативного укорочения хромосомных теломер, активации гена-супрессора *P53* и ингибитора циклинзависимой киназы гена *P21*. Второй запускается комплексом малых РНК и, в конечном счете, через комплекс циклин *D* и ци-

клинзависимой киназы 4 (*CDK-4*) также выводит клетку из пролиферативного пула [12].

Таким образом, итогом сложных молекулярных механизмов является выход пролиферативного пула и постепенное накопление в организме неделящихся и прогрессивно стареющих клеток. Именно синдром клеточного старения определяет

Полиморфизм генов-кандидатов, ассоциированный с долголетием (по *K. L. Lunetta et al., BMC Medical Genetics, 2007*)

Признак	Ген	SNP	Хромосома	FBAT <i>p</i> -value	GEE <i>p</i> -value	SNP-позиция	SNP-позиция относительно гена (около 60 т. п. о.)
По абсолютному возрасту	<i>FOXO1a</i>	rs4943794	13	0.068	0.00028	Intron	in
	–	rs10507486	13	0.043	0.00013	Intron	in
	<i>GAPDH</i> †	rs4764600	12	0.833	0.005	Locus/intron	near
	<i>KL</i>	rs683907	13	0.009	0.507	Intron	in
	–	rs687045	13	0.007	0.712	Intron	in
	<i>LEPR</i>	rs1475398	1	0.069	0.005	Untranslated	in
	–	rs1343981	1	0.031	0.006	Intron	in
	–	rs10493379	1	0.015	0.004	Intron	in
	–	rs2154380	1	0.004	0.003	Intron	in
	–	rs6669117	1	0.050	0.007	Intron	in
	<i>PON1</i>	rs2374983	7	0.980	0.006	Intron	near
	<i>PSEN1</i>	rs362356	14	0.005	0.130	Intron	in
	<i>SOD2</i>	rs911847	6	0.358	0.005	Unknown	near
<i>WRN</i> ‡	rs2543600	8	0.182	4.2×10 ⁻⁶	Unknown	near	
Отсутствие заболеваний к 65 годам	<i>GHR</i>	rs719756	5	0.003	0.676	Unknown	near
	<i>LEPR</i>	rs1171278	1	0.042	0.003	Untranslated	in
	–	rs3790426	1	0.460	0.002	Intron	in
	<i>MORF4L1</i>	rs1383636	15	0.458	0.007	Unknown	near
	<i>PON1</i>	rs2374983	7	0.727	0.007	Intron	near
	–	rs854523	7	0.850	0.007	Intron	in
	<i>PTH</i>	rs10500784	11	0.010	0.990	Unknown	near
	<i>WRN</i> ‡	rs2725369	8	0.113	0.003	Unknown	near
Биологический возраст <i>OSS</i>	<i>FOXO1a</i>	rs1923249	13	0.006	0.004	Intron	in
	–	rs4943794	13	0.009	0.016	Intron	in
	<i>HSPA9</i>	rs256014	5	0.101	0.005	Intron	in
	<i>LASS6</i>	rs1002666	2	0.001	0.008	Intron	in
	<i>SOD2</i>	rs911847	6	0.024	0.009	Unknown	near
	<i>TLR4</i>	rs1927914	9	0.007	0.401	Locus	near
	Скорость передвижения	<i>ESR1</i>	rs9322361	6	0.124	0.0089	Intron
<i>LASS6</i>		rs6433083	2	0.232	0.006	Intron	in
<i>NR3C1</i>		rs2918418	5	0.005	0.081	Intron	in
–		rs10515522	5	0.004	0.084	Intron	in
<i>SOD1</i>		rs2833485	21	0.008	0.507	Locus/intron	in
<i>TERF2</i>		rs728546	16	0.0045	0.533	Unknown	near
<i>FASLG</i>		rs6700734	1	0.003	0.029	Intron	in

Примечание. Прочерк — ген неизвестен; т. п. о. — тысяч пар оснований (нуклеотидов)

продолжительность жизни и скорость старения целого организма [8, 12].

4. Гены долгожительства и старения

Выше были рассмотрены основные известные метаболические пути и приведены гены, определяющие процессы старения и долгожительства. Некоторые из этих генов уже рассмотрены нами в предыдущих обзорах в разделах, посвященных генам «биологических часов» [2, 4, 5], то есть генов, участие которых в процессах старения показано для самых разных организмов, включая человека. В последнее время число таких генов значительно увеличилось. Имеются списки генов и их полиморфизма, которые влияют на продолжительность жизни человека, сохранение здоровья и отсутствие болезней до 65 лет, гены, влияющие на биологический возраст человека, скорость ходьбы. Всего, по данным Национального центра биологической информации США, на 2007 г. насчитывалось 79 генов (таблица) [26]. К настоящему времени, благодаря внедрению новых эффективных методов идентификации генов-кандидатов, ассоциированных с МФЗ (см. раздел 5), число таких генов превысило несколько сотен. Основной прогресс в этой области связан с методом полногеномного анализа ассоциаций (Genome Wide Association Studies — GWAS).

5. Идентификации генов-кандидатов мультифакторных заболеваний методом GWAS

Достижения геномики последних лет, безусловно, определяются появлением принципиально новых методов молекулярно-генетического анализа. Последние касаются не только высокопроизводительных секвенаторов ДНК нового поколения, позволяющих менее чем за неделю полностью «прочитать» геном человека, но и новых методов поиска генов-маркеров МФЗ. К таким методам, прежде всего, относится метод полногеномного анализа ассоциаций (Genome Wide Association Studies — GWAS), который явился настоящим прорывом в генетических исследованиях МФЗ. Метод основан на использовании результатов международной программы «Гаплоидный геном» («НарМар») и возможностях создания биочипов высокого разрешения.

Целью программы «Гаплоидный геном» было получение подробной генетической карты распределения в гаплоидном наборе всех 23 хромосом человека однонуклеотидных замен — *SNP* (Single Nucleotide Polymorphism). Последние, как извест-

но, представляют собой самые частые полиморфные варианты единичных нуклеотидов, которые встречаются, в среднем, с частотой 1 *SNP* на 400 пар оснований ДНК (нуклеотидов), при этом соседние или близко расположенные в ДНК одной хромосомы *SNP* наследуются блоками. Такой блок *SNP* и представляет собой гаплотип — аллельный набор нескольких локусов, расположенных на одной хромосоме (отсюда и название проекта «НарМар»), в котором каждый из картированных *SNP* выступает как самостоятельный молекулярный маркер. По сцеплению таких *SNP*-маркеров с исследованным признаком (болезнью, симптомом) определяют наиболее вероятные места локализации генов-кандидатов, мутации (полиморфизмы) которых ассоциированы с тем или иным МФЗ [3]. Предполагается, что, в конечном счете, из примерно 10 млн *SNP*, присутствующих в геноме каждого человека, будут отобраны около 500 тыс. маркерных *SNP*. Но и этого числа вполне достаточно, чтобы перекрыть картой *SNP* весь геном человека с целью картирования и идентификации новых генов [19]. Благодаря карте НарМар, которая включает *SNP* не только уже известных генов, но и *SNP* еще не идентифицированных генов, ученые получили мощный универсальный навигатор, необходимый для углубленного анализа генома каждого индивидуума, для быстрого и эффективного картирования генов, аллельные варианты которых располагают к разным МФЗ.

Практическое внедрение результатов программы «Гаплоидный геном» стало возможным после появления технологии гибридационных ДНК — биочипов высокой плотности, позволяющих проводить генотипирование сразу тысяч *SNP*-сайтов в одном образце ДНК. Зная точное положение каждого *SNP* на физической карте гаплоидного генома, такие чипы позволяют не только идентифицировать ген-кандидат, но и определять все *SNP*, ассоциированные с МФЗ [11, 19, 23].

Таким образом, принципом метода GWAS является сканирование сотен тысяч маркеров, расположенных на всех хромосомах человека. Благодаря картам гаплотипов, полученных в рамках проекта «НарМар», дизайн современных чипов включает максимальное количество ключевых снипов (*SNPs*) и позволяет оценить их сцепление с любым МФЗ, патологическим процессом или явлением, в том числе вовлеченных и в процессы старения. Например, уже широко применяемые на практике чипы фирмы Иллюмина (www.illumina.com) включают 310 тыс. снипов (Illumina Нар310K) и позво-

ляют оценить частоту 81 % частых полиморфизмов в европейской популяции. Следующая разработка той же компании включает 550 тыс. точечных полиморфизмов (Illumina Nap550K) и покрывает более 90 % частых полиморфизмов [11, 19].

Полногеномный анализ ассоциаций проводится на больших когортах больных и здоровых (более 1 500–2 000 человек), что обеспечивает высокую достоверность ($p < 0,000005$) результатов. Он включает несколько этапов. На первом в результате полногеномного анализа выявляют сотни ассоциаций, большинство из которых, после сотен тысяч независимых тестов, оказываются ложноположительными. На следующем этапе тем же методом анализируют ассоциации в другой независимой когорте больных и здоровых. Только результаты, подтвержденные в репликационной когорте, считаются достоверно положительными. Всего в настоящее время методом GWAS проведено сканирование ассоциаций около 300 разных МФЗ. Результаты этих исследований суммированы на сайте Национального института здоровья (США) — <http://www.genome.gov/GWAstudies/index.cfm?#1>. Данные включают результаты GWAS, полученные с достоверностью $p < 1 \cdot 10^{-5}$ и содержащие не менее 100 тыс. SNP. Они регулярно обновляются после публикации очередных результатов.

Таким образом, метод GWAS уверенно становится основным для поиска генов-кандидатов всех МФЗ. Начиная с 2007 г., когда появилась первая фундаментальная работа по поиску генов-кандидатов МФЗ с помощью метода GWAS, на эту тему уже опубликовано свыше 350 сообщений, в которых для 89 МФЗ зарегистрировано сцепление с 1 640 SNP [19]. Естественно, что все они посвящены наиболее тяжелым, обычно хроническим и трудноизлечимым болезням, многие из которых сопровождают процессы старения и зачастую являются причиной смерти. Появились фундаментальные сводки таких работ по отдельным нозологиям, например по остеопорозу (Genetic Determinants of Bone Fragility in European-American Premenopausal Women), метаболическому синдрому (Whole Genome Association Studies of Visceral Adiposity in the HABC Study), болезни Паркинсона (Genome Wide Association Studies in Familial Parkinson Disease) и многие другие. Особенно объемные исследования проведены для болезни Альцгеймера. Два исследования методом GWAS были проведены в два этапа на 16 тыс. индивидуумах. На первом этапе геномное сканирование было вы-

полнено на 3 941 больном и 7 848 здоровых, на втором — на сходных по численности, но других выборках больных и здоровых. В результате, наиболее высокие индексы сцепления были обнаружены для SNP гена *APOE*, а также для двух ранее неизвестных генов *CLU* и *PICALM* [18]. В исследованиях на 9 492 индивидуумах аналогичным методом был идентифицирован новый ген *TERC*, кодирующий один из фрагментов теломеразы — фермента, ответственного за размеры теломерных участков хромосом. Аллельные варианты этого гена коррелировали с длиной теломер и со средней продолжительностью жизни. Предполагается, что гомозиготность по неблагоприятному малому аллелю *TERC* сокращает жизнь человека примерно на 7,5–8 лет [9].

Было также обнаружено, что индивиды с неблагоприятным сочетанным генотипом сразу трех генов (ангиотензинпревращающий фермент (*ACE*), аполипопротеин E (*APOE*) и фибриноген бета (*FGB*)) имеют почти в 4 раза больший риск ишемического инсульта, чем его частота в среднем в популяции [13].

Следует упомянуть и о других заметных открытиях в области предиктивной (персонализированной) медицины, имеющих прямое отношение к другим частым, преимущественно возрастным, МФЗ. Так, установлена четкая ассоциация минеральной плотности костей скелета (позвоночника) с геном арахидоновой 12-липоксигеназой [20]. В результате общегеномного скрининга 350 больных с остеопорозом, осложненным переломами, и 350 здоровых индивидуумов с последующей репликацией GWAS на 9 962 образцах ДНК других индивидуумов была доказана достоверная ($p = 6,39 \cdot 10^{-6}$) ассоциация показателей минеральной плотности костной ткани с аллелем *A1* гена алкогольдегидрогеназы 7 (*ALDH7A1*) [17]. Достаточно неожиданным была выявленная методом GWAS ассоциация остеопороза с полиморфизмом (*Met158Val*) гена *COMT*, вовлеченного в деградацию эстрадиола.

Многочисленные гены-кандидаты идентифицированы методом GWAS для диабета II типа [23]. Помимо уже хорошо известных генов-кандидатов этого заболевания [2], совершенно неожиданно были идентифицированы гены *FTO* и *TCF7L2*. Достоверность ассоциации последнего с диабетом II типа была почти невероятной ($p < 10^{-48}$). У пациентов с диабетом II типа, гомозиготных по *T*-аллелю гена *FTO*, его экспрессия в инсулинпродуцирующих клетках панкреатических островков

(островков Лангерганса) оказалась в 5 раз выше нормы, что привело к нарушению секреции инсулина, увеличивало выработку глюкозы клетками печени [29].

Существенный вклад внес данный метод и в генетику сердечно-сосудистых заболеваний — стенокардии и инфаркта миокарда. В частности, этим методом был установлен локус *9p21*, в котором были идентифицированы два гена — ингибитора циклинзависимой киназы *CDKN2A* и *CDKN2B*, играющих, совместно с ростовым фактором *TGF-β*, ведущую роль в атеросклерозе коронарных сосудов, а также в локусе *6q25.1* ген митохондриальной *C1* тетрагидрофолат синтазы (*MTHFD1L*), участвующий в синтезе пуринов и метионина. Интересно отметить, что в этих исследованиях не был идентифицирован такой важный ген-кандидат сердечной патологии, как ген аполипопротеина А (*LPA*), что, по-видимому, объясняется несовершенством биочипов, применявшихся в GWAS работах 2007 г. [23].

Значительны успехи данного метода и в поисках генов частых онкологических заболеваний. Установлены многочисленные гены-кандидаты, ассоциированные с раком молочной железы, — *FGFR2*, *TNRC9*, *MAP3K1*, *ISP1*. Степень достоверности такой ассоциации для некоторых генов (*FGFR2*) ошеломляет — $p < 10^{-9}$! С помощью этого метода установлены четыре полиморфных сайта, сочетание неблагоприятных аллельных вариантов которых в 2,5 раза увеличивает риск рака предстательной железы. Один из таких полиморфизмов локализован в гене *TCF7L2*, аллельный вариант которого, с одной стороны, увеличивает вероятность рака предстательной железы, а с другой — является протективным по отношению к диабету II типа [16].

К сожалению, эта революционная технология, насколько нам известно, пока недоступна в России. Между тем, учитывая существенные популяционные различия генетического полиморфизма, внедрение технологии общегеномного скрининга аллельных ассоциаций с целью идентификации генов-кандидатов МФЗ в нашей стране представляется настоятельно необходимым [2, 3].

6. Основные итоги поисков генов «старения и долгожительства» методом GWAS

Принцип поиска генов-маркеров заключается в сравнении частоты определенного аллеля (аллелей) у больных с МФЗ с его частотой в контрольной популяции (группе). Аллель (ген) считается

сцепленным (ассоциированным) с заболеванием, если его частота в опытной группе достоверно отличается от таковой в контрольной. В случае поиска генов «старения и долгожительства» сравнение частот аллелей проводят между пожилыми людьми (обычно после 85 лет, а иногда столетних) и популяцией лиц среднего возраста. Нередко, помимо возраста, анализ ассоциаций проводят и по отдельным признакам, характеризующим или сопутствующим процессам старения (минеральная плотность костной ткани, возраст наступления менопаузы, скорость ходьбы, общие показатели здоровья и др.).

Одна из первых работ по поиску генов «старения» выполнена большой группой авторов еще в 2007 г. [26]. В работе использованы образцы ДНК от 1 345 членов 330 очень больших семей США (коллекция Фрамингхама), созданная для идентификации генов сердечно-сосудистых заболеваний. Коллекция включала 258 образцов ДНК исходной когорты и 1 087 ДНК-образцов их потомков. На момент исследования 713 человек имели возраст свыше 65 лет, а 149 уже умерли (средний возраст — 83 года). Основное внимание при оценке результатов геномного скрининга обращали на отдельные признаки, связанные или определяющие процессы старения и долгожительства, их наследуемость в семьях. В результате исследования установлена область *LGVI* хромосомы 4, содержащая 2 069 *SNP*, сцепленные с исключительно большой продолжительностью жизни. Продолжительность жизни четко ассоциирована с генами *FOXO1a*, *GAPDH*, *KL*, *LEPR*, *PON1*, *PSEN1*, *SOD2* и *WRN*, а хорошее здоровье (отсутствие болезней до 65 лет) — с генами *GHR*, *LEPR*, *MORF4L1*, *PON1*, *RTH* и *WRN*. Практически все гены долгожительства, идентифицированные в данном исследовании, были известны ранее с помощью других вариантов картирования. Выделены группы генов, связанные с оценкой биологического возраста скоростью ходьбы, возрастом менопаузы и пр. (см. таблицу). Обращало внимание, что некоторые гены были ассоциированы с несколькими разными возрастными процессами. Так, ген *PON1* ассоциирован со здоровой жизнью и ее продолжительностью, ген *SOX5* (мышечно-скелетные функции) — с биологическим возрастом и скоростью ходьбы, а гены *FOXO3A* и *CYP19A1* — с наступлением естественной менопаузы [21]. К сожалению, использованный в работе чип 100K\Affimetrix GeneChip не перекрывал полностью весь геном человека. Отсутствие в нем соответствующих мар-

керных *SNP* можно объяснить тем, что гены *ACE*, *Lamin A*, *SIRT2*, *SIRT3*, роль которых в процессах старения ранее была показана независимыми методами на многих модельных организмах и даже человеке, не вошли в число генов, контролирующих процессы старения в данной работе. Не исключены, однако, и другие причины такого расхождения. Так, гены «старения» не были достоверно зарегистрированы в недавней работе Fr. Lescai и соавт. [24], просканировавших у 1 321 пожилого и у 1 140 молодых людей локус хромосомы 11p1.5 размером 2,5 Мб (миллиона пар нуклеотидов), где находится пять генов (*HRAS1*, *SIRT3*, *TH*, *INS*, *IGF2*), связь которых с продолжительностью жизни ранее была твердо установлена. В данной работе, однако, положительная ассоциация найдена только для *SNP* гена-*SIRT3*, тогда как для остальных степень ассоциации была невелика ($p < 0,05$). Таким образом, по не совсем понятным причинам результаты репликативных исследований с применением метода GWAS далеко не всегда совпадают, однако его большие перспективы в исследовании генетических причин МФЗ, процессов старения и долгожительства не вызывают сомнения.

7. Перспективы исследований геномики старения

Сканирование генома методом GWAS знаменует начало качественно нового этапа предиктивной медицины. Метод позволяет существенно увеличить наборы генов-кандидатов разных МФЗ, в том числе генов, контролирующих процессы долголетия и старения. С его помощью уточняются гены, связь которых с МФЗ ранее была установлена другими методами, а также идентифицируются новые гены-кандидаты, анализ которых позволяет глубже понять патогенетические механизмы старения. Особый интерес представляет факт сцепления МФЗ или патологического процесса с *SNP*-сайтами, расположенными в интронных (некодирующих) областях генов и даже в межгенных промежутках. На долю таких сайтов приходится до 40 % всех выявляемых *SNP*. Проведенное недавно сравнение результатов полногеномного секвенирования геномов нескольких семей позволило сделать вывод, что эти полиморфные сайты могут влиять на конформационные свойства хроматина, в результате чего изменяется транскрипционная активность соответствующих генов, то есть часть эпигенетических изменений контролируется самим геномом [22].

Таким образом, метод GWAS открывает новые возможности не только для полногеномного поис-

ка всех генов-кандидатов, но и позволяет определить ДНК-сайты эпигенетической регуляции их экспрессии. Естественно, что новые гены и ранее неизвестные *SNP*, ассоциированные с МФЗ и старением, открывают новые горизонты перед функциональной геномикой для изучения сложных метаболических путей патогенетических процессов.

В свете приведенных данных, реальным уже сегодня представляется разработка и внедрение генетического паспорта активного долголетия и продолжительности жизни. Напомним, что генетический паспорт — индивидуальная база ДНК-данных, содержащая информацию об уникальных генетических особенностях каждого человека, определяющих его предрасположенность к тем или иным заболеваниям, снижающим качество жизни, уменьшающим период активного долголетия, ускоряющим естественные процессы старения [2]. Конечной целью такой программы явилась бы разработка алгоритма индивидуального генетического обследования, позволяющая совмещать индивидуальные особенности генома каждого человека, его биохимическую, физиологическую и психическую уникальность с достижениями геронтологии и медицины — антистарения. Для достижения этой цели в России необходимо: 1) **создать коллекции ДНК** больных с наиболее частыми тяжелыми МФЗ заболеваниями (не менее 2 тыс. образцов на каждое заболевание) и репрезентативные группы заведомо здоровых индивидуумов (не менее 1 тыс.); 2) **провести идентификацию** генов-кандидатов и анонимных генетических локусов соответствующих болезней путем общегеномного скрининга ассоциаций методом GWAS; 3) **разработать биочипы**, удобные для массовой диагностики наследственной предрасположенности к тяжелым хроническим заболеваниям — основным причинам инвалидизации и сокращения продолжительности жизни; 4) **создать банки ДНК** долгожителей, лиц среднего возраста и новорожденных (около 1 тыс. образцов в каждой группе); 5) **провести идентификацию** генов-кандидатов и анонимных *SNP*-сайтов, ассоциированных с долгожительством; 6) **сравнить экспрессионные профили** генов-кандидатов с результатами биохимических, физиологических и других лабораторных анализов для уточнения критериев идентификации слабого метаболического звена в геноме каждого человека; 7) **разработать алгоритм**, позволяющий совмещать особенности индивидуального генома с уже известными способами продления жизни и активного долголетия: ограничение энергетической ценности питания,

персонализированная диета, антистрессовая терапия, занятия спортом, прием геропротекторов; 8) **разработать нанобиочипы** для тестирования особенностей индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам, подбора оптимальных геропротекторов и их индивидуальной дозировки; 9) на основе биоинформатики и компьютерного программирования **создать генетический паспорт здоровья и долголетия**, совмещающий результаты тестирования наследственной предрасположенности к МФЭ с данными тестирования генов старения и долголетия; 10) разработать компьютеризированный вариант **индивидуальной генетической программы активного долголетия и максимальной продолжительности жизни**.

Заключение

Появление новых методов молекулярно-генетического анализа, углубленные исследования уже известных метаболических цепей позволили существенно расширить наши знания о патогенетических механизмах МФЭ, старения и долгожительства. Получены принципиально новые данные, уточняющие важную роль в процессах старения инсулинового сигнального пути, существенно уточнены биомеханизмы долголетия и задержки процессов старения, связанные с ограничением энергетической ценности питания. Приведены данные, свидетельствующие против известной теории оксидативного стресса, вместо которой предлагается более универсальная «зеленая теория старения». Согласно последней, старение рассматривается как результат макромолекулярных нарушений, вызванных действием самых разных эндогенных и экзогенных веществ и токсичных продуктов метаболизма, включая и оксидативный стресс, и свободные радикалы, а продолжительность жизни определяется скоростью, с которой повреждающие вещества удаляются из организма, и эффективностью исправления повреждений. Особенно большое внимание сегодня уделяется синдрому клеточного старения, обусловленного наличием в организме неделящихся и стареющих клеток, прогрессивное накопление которых определяет продолжительность жизни и скорость старения всего организма. Однако наиболее важные качественные изменения в исследованиях генетической природы МФЭ и процессов старения, безусловно, связаны с внедрением метода общегеномного скрининга ассоциаций — GWAS. Метод уверенно становится основным в поисках генов-кандидатов всех МФЭ, а также генов «старения и активного долголетия».

Его успешное внедрение позволило в значительной мере решить две основные проблемы картирования генов-кандидатов МФЭ — полноту выявления всех генов, ассоциированных с определенной патологией, и достоверность результатов выявленных ассоциаций. Принимая во внимание многочисленность групп сравнения (1 тыс. и более больных и здоровых для каждого МФЭ), достоверность полученных результатов нередко приближается к абсолютной ($p < 10^{-9-20}$).

Вместе с тем, этот метод пока далек от совершенства. По не совсем понятным причинам результаты репликативных исследований с применением метода GWAS далеко не всегда совпадают. Несмотря на определенные методические, организационные и другие сложности, исследования по идентификации генов-кандидатов МФЭ и других патологических состояний, включая болезни старения, с помощью геномного скрининга активно продолжаются. Предполагается, что пик таких исследований будет достигнут в этом году, когда появятся списки генов, ассоциированных не только со старением, но и с умственным развитием, религиозностью, политическими и потребительскими предпочтениями и другими психофизиологическими качествами человека. В какой мере эти результаты будут достоверны, как их можно будет верифицировать или использовать на практике — пока не ясно.

Таким образом, большие перспективы исследований генетических причин старения и долгожительства методом GWAS очевидны, как очевидна и настоятельная необходимость внедрения этой технологии в России.

Своевременно уже сейчас начать работу по созданию современных (не менее 1 тыс. образцов на каждое МФЭ) банков ДНК-данных; сравнить уже известные в российской популяции гены МФЭ, а также гены старения и долгожительства, с таковыми (уже идентифицированными методом GWAS) в других популяциях; провести тестирование полиморфизма новых генов-кандидатов, ассоциированных с МФЭ и старением, по данным зарубежных центров; создать отечественные молекулярно-генетические центры общегеномного скрининга ассоциаций. Нет сомнения, что такая работа может с успехом проводиться в рамках предлагаемой программы.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008.

2. Баранов В. С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. Л.: Н-Л, 2009.
3. Баранов В. С. Геномика на пути к предиктивной медицине // *Acta Natur.* 2009. № 3. С. 77–90.
4. Баранов В. С., Баранова Е. В. Генетический паспорт — основа активного долголетия и максимальной продолжительности жизни // *Успехи геронтол.* 2009. Т. 22. № 1. С. 84–91.
5. Баранов В. С., Баранова Е. В. Генетические аспекты старения // *Успехи геронтол.* 2007. Т. 20. № 2. С. 26–34.
6. Глотов О. С., Баранов В. С. Генетический полиморфизм и старение // *Успехи геронтол.* 2007. Т. 20. № 2. С. 35–55.
7. Москалев А. А. Старение и гены. СПб.: Наука, 2008.
8. Burton D. G. Cellular senescence, aging and disease // *In: Age.* Dordrecht, Netherland, 2009. Vol. 31. P. 1–9.
9. Codd V., Mangino M., Van der Harst P. et al. Common variants near TERC are associated with mean telomere length // *Nat. Genet.* 2010. Vol. 42. № 3. P. 197–199.
10. Doonan R., McElwee J. J., Matthijssens F. et al. Against the oxidative damage theory of ageing: superoxide dismutases protect against oxidative stress but have little or no effect on life span in *Caenorhabditis elegans* // *Genes and Develop.* 2008. Vol. 22. P. 3236–3241.
11. Fallin M. D., Matteini A. Genetic epidemiology in aging research // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009. Vol. 64A. № 1. P. 47–60.
12. Faragher R. G. A., Sheerin A. N., Ostler E. L. Can we intervene in human aging? // *Expert Reviews.* 2009. Vol. 11. P. 1–13.
13. Gao X., Yang H., ZhiPing T. Association studies of genetic polymorphism, environmental factors and their interaction in ischemic stroke // *Neurosci. Lett.* 2006. Vol. 398. P. 172–177.
14. Gems D., McElwee J. J. Broad spectrum detoxification: the major longevity assurance process regulated by insulin/IGF-1 signaling? // *Mech. Aging Dev.* 2005. Vol. 126. P. 381–387.
15. Gems D. Aging and oxidants in the nematode *Caenorhabditis elegans* // *In: Redox metabolism and longevity relationship in animals and plants.* SEB Experimental Biology Series. Taylor & Francis Group, Abington, UK, 2009. Vol. 62. P. 31–47.
16. Gudmundsson J., Sulem P., Steinthorsdottir V. et al. Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes // *Nat. Genet.* 2007. Vol. 39. P. 977–983.
17. Guo Y., Tan L.-J., Lei S.-F. et al. Genome-wide association study identifies *ALDH7A1* as a novel susceptibility gene for osteoporosis // *PLoS Genet.* 2010. Vol. 6. № 1.
18. Harold D., Abraham R., Hollingworth P. et al. Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *PICALM* associated with Alzheimer's disease // *Nat. Genet.* 2009. Oct. Vol. 41. № 10. P. 1088–1093.
19. Hindorf L. A., Sethupathy P., Jenkins H. A. et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106. № 23. P. 9362–9367.
20. Ichikawa S., Koller D. L., Johnson M. L. et al. ALOX12, but not ALOX15, is associated with BMD in white men and women // *J. Bone Miner. Res.* 2006. Apr. Vol. 21. № 4. P. 556–564.
21. Identification of genetic variants affecting age at menopause could help improve fertility treatment // *ScienceDaily* March 26, 2010. <http://www.sciencedaily.com/releases/2009/05/090525105425.htm>
22. Katsnelson A. Epigenetics drives phenotype? // *The Scientist.* 2010; <http://www.thescientist.com>
23. Kronenberg F. Genome-wide association studies in aging-related processes such as diabetes mellitus, atherosclerosis and cancer // *Ann. Rev. Biogeront.* 2008. Vol. 43. Iss. 1. P. 39–43.
24. Lescai Fr., Blanche H., Nebel A. et al. Human Longevity and 11p15.5: a study in 1321 centenarians // *Europ. J. Hum. Genet.* 2009. Vol. 17. P. 1515–1519.
25. Lewis R., Zhdanov R. I. Centenarians as stem cell donors // *Amer. J. Bioethics.* 2009. Vol. 9. № 11. P. 1–3.
26. Lunetta K. L., D'Agostino R. B., Karasik D. et al. Genetic correlates of longevity and selected age-related phenotypes: a genome-wide association study in a Framingham Study // *BMC Med. Genet.* 2007. Vol. 8. (Suppl. 1). P. S.13.
27. McElwee J. J., Scott T. M., Spenser L. et al. Evolutionary conservation of regulated longevity assurance mechanisms // *Genome Biol.* 2007. Vol. 8. P. R132.
28. Olshansky S. L., Perry D., Miller R. A., Batler R. N. The longevity dividend // *The Scientist.* 2009. Vol. 20. № 3. P. 28.
29. Saxena R., Voight B. F., Lyssenko V. et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels // *Science.* 2007. P. 1331–1336.
30. Suh P., Melon T., Casio D. et al. Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians // *PNAS.* 2008. Vol. 105. № 9. P. 3438–3442.
31. Wei M., Fabrizio P., Hu J. et al. Life span extension by calorie restriction depends on Rim15 and transcription factors downstream of Ras/PKA, Tor, and Sch9 // *PLoS Genet.* 2008. Vol. 4. № 1; e13. doi:10.1371/journal.pgen.0040013.
32. Willcox B. J., Curb J. D., Masak K. H. Midlife risk factors and survival in men // *J.A.M.A.* 2006. Vol. 296. P. 2343–2350.
33. Willcox B. J., Donlon T. A., He Q. et al. FOXO3A is strongly associated with human longevity // *PNAS.* 2008. Vol. 105. № 37. 13987–13992.
34. Zielinska E. How free radicals make us old // *The Scientist.* 2008. Vol. 19. № 5. P. 37.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 329–338

V. S. Baranov¹, O. S. Glotov¹, E. V. Baranova²

GENOMIC OF AGING AND PREDICTIVE MEDICINE

¹D. O. Ott Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, 3 Mendeleevskaya liniya, St. Petersburg 199034, Russia; e-mail: Baranov@vb2475.spb.edu; ²European Institute of Predictive Medicine, 38 Pastorelli, Nicca, France; e-mail: baranova@wanadoo.fr

New molecular-genetic methods stimulate substantial advances in complex diseases studies, speed up identification of new candidate genes participating in functional genetic modules (gene nets) associated with many common diseases. Decisive impact of predictive genetic studies in efficient implementation of genomic technology advances into presymptomatic identification of the subjects of high risk groups prone to various common complex diseases is reviewed. Substantial progress of genomic studies in genetic of aging processes, including complex metabolic processes and gene regulation is outlined. Advances of predictive medicine in pharmacogenomic, nutrigenomic, sport genomic as well as in genomic of aging substantiate real and soon progress in promotion active healthy longevity.

Key words: complex diseases, predictive medicine, functional genetic modules, genomics of aging

О. Е. Мустафина, В. В. Паук, Р. Ш. Мустафина, И. А. Туктарова, Т. Р. Насибуллин

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ И ДОЛГОЛЕТИЕ ЧЕЛОВЕКА*

Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, 450054 Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: anmareg@mail.ru

С целью изучения молекулярно-генетических основ долголетия человека проведено генотипирование этнически однородной выборки людей (татар, проживающих в Республике Башкортостан) по полиморфным локусам генов интерлейкинов 6 (*IL-6*, 7p21, -572G>C, rs1800796), 10 (*IL-10*, 1q31-q32, -627C>A, rs1800792), 12 (*IL-12B*, 5q31.1-q33.1, -1159C>A), фактора некроза опухоли- α (*TNF- α*), 6p21.3, -308G>A, rs1800629). Охарактеризовано распределение частот аллелей и генотипов в разных возрастных группах, включая стариков и долгожителей. Выявлены ассоциации с возрастом полиморфного локуса -627C>A гена *IL-10* у мужчин, полиморфных локусов -572G>C гена *IL-6* и -308G>A гена *TNF- α* у женщин. В целом, полученные данные подтверждают предположение о том, что полиморфизм генов цитокинов может влиять на продолжительность жизни человека.

Ключевые слова: старение, долголетие человека, полиморфизм генов цитокинов, гены *IL-6*, *IL-10*, *IL-12*, *TNF- α*

Продолжительность жизни (ПЖ) — чрезвычайно сложный признак, варьирующий под влиянием множества факторов различной природы, которые можно подразделить на случайные, экологические и генетические. Роль генетических факторов в детерминации темпов старения и ПЖ остается во многом неясной [4, 11]. На основании результатов многочисленных экспериментальных работ и разрабатываемых концепций, посвященных проблеме ПЖ, к генам долголетия человека предположительно относят несколько десятков генов [<http://genomics.senescence.info/>]. Один из подходов, позволяющих проверить выдвигаемые гипотезы, заключается в исследовании полиморфизма генов у стариков и долгожителей в сравнении с лицами более младшего возраста в популяциях разных народов мира.

Старение человека характеризуется изменениями состояния врожденного и приобретенного иммунитета, хроническим постепенно возрастающим воспалением, что способствует связанной с возрастом заболеваемости и смертности. Поэтому

гены цитокинов с высокой вероятностью можно отнести к генам-кандидатам старения и долголетия. Цитокины — регуляторные белки, секретируемые лейкоцитами крови и другими клетками организма человека, плейотропное действие которых заключается в регуляции функций клеток иммунной системы и модуляции воспалительной реакции. Они определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференциацию, функциональную активацию и апоптоз. На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию единой защитной реакции [5].

Цель проведенного исследования — проверка гипотезы о значимости полиморфизма генов цитокинов *IL-6*, *IL-10*, *IL-12*, *TNF- α* в ПЖ и долголетия человека.

Материалы и методы

Все лица, принявшие участие в исследовании, по этнической принадлежности являлись татарами, проживающими в Республике Башкортостан. В качестве групп сравнения для лиц старческого возраста и долгожителей использовали людей зрелого и пожилого возраста. Выборку дифференцировали на отдельные возрастные группы согласно принятой на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии классификации: первый зрелый возраст (22–35 лет для мужчин, 21–35 лет для женщин), второй зрелый возраст (36–60 лет для мужчин, 36–55 для женщин), пожилой (61–74 года для мужчин, 56–74 года для женщин), старческий (75–89 лет для мужчин и женщин), долгожители (90 лет и старше для мужчин и женщин).

* Работа поддержана грантом Российского гуманитарного научного фонда (№ 08-06-00426а).

ДНК получали из 8 мл цельной венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции [10]. Генотипирование по полиморфным локусам генов *IL-6* ($7p21$, $-572G>C$, $rs1800796$), *IL-10* ($1q31-q32$, $-627C>A$, $rs1800792$), *IL-12B* ($5q31.1-q33.1$, $-1159C>A$), *TNF- α* ($6p21.3$, $-308G>A$, $rs1800629$) проводили с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) или ПЦР с последующим рестрикционным анализом. Последовательности праймеров были подобраны с помощью программы PrimerSelect 5.05 и базы данных snpper.chip.org, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Статистический анализ результатов исследования проводили, используя пакет программ SPSS (V. 13.0). При сравнении по частотам генотипов и аллелей разных возрастных групп применяли двухсторонний критерий Фишера. Для анализа результатов исследования использовали также метод бинарной логистической регрессии (оценивает вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных), где в качестве зависимой переменной был выбран признак «наличие—отсутствие генотипа», в качестве предиктора — возраст. В целом, регрессионное уравнение имеет вид: $y = e^Z / (1 + e^Z)$, где $Z = b_0 + bx$ (b_0 — константа, x — возраст, b — регрессионный коэффициент). Показатель соотношения шансов наступления события рассчитывался как $OR = \exp(b)$. Модель логистической регрессии для оценки ассоциаций генов с долголетием позволяет оценивать вероятность наблюдения генотипа как функции возраста, допуская, что частота генотипа, который влияет на индивидуальную выживаемость, может изменяться в генотипическом пуле с повышением возраста.

Результаты и обсуждение

Известно, что ПЖ у мужчин и женщин различается. Кроме того, обнаружены гендерные особенности ассоциаций аллельных вариантов генов цитокинов с долголетием [7]. Поэтому анализ распределений частот генотипов и аллелей по полиморфным локусам анализируемых генов в возрастных группах проводили раздельно среди мужчин и женщин.

Анализ материалов исследования методом логистической регрессии позволил обнаружить тот факт, что полиморфный локус $-627C>A$ гена *IL-10* ассоциирован с возрастом 23–70 лет у мужчин. Статистически значимыми были параметры регрессионной модели для генотипов *IL-10*С/*С*

($OR=0,956$, 95 % CI: 0,938–0,974, $\rho<0,001$) и *IL-10*С/*А* ($OR=1,034$, 95 % CI: 1,015–1,053, $\rho<0,001$). В связи с полученными результатами можно полагать, что, начиная с периода первого зрелого возраста и до 70 лет, среди мужчин происходят изменения в распределении частот генотипов и аллелей по полиморфному локусу $-627C>A$ гена *IL-10*: снижается частота генотипа *IL-10*С/*С* и повышается частота генотипа *IL-10*С/*А*. Также и при сравнении попарно групп мужчин разных возрастных периодов обнаружено, что частота генотипа *IL-10*С/*С* понижена по сравнению с таковой в группе лиц первого зрелого возраста (63,7 %) среди лиц пожилого (44,9 %, $\rho=0,016$) и старческого возраста (43,9 %, $\rho=0,004$), табл. 1. Отмечено снижение в старческом возрасте относительно второго зрелого возраста частоты генотипа *IL-10*С/*С* (43,9 % против 55,4 %, $=0,047$) и повышение частоты генотипа *IL-10*С/*А* (45,1 % против 33,8 %, $=0,043$). По частотам аллелей выявлены различия между лицами первого зрелого и пожилого возраста ($\rho=0,004$), первого зрелого и старческого возраста ($\rho=0,002$). При этом мужчины пожилого, старческого возраста и долгожители не отличаются по частотам генотипов и аллелей.

С помощью логистического регрессионного анализа гипотезу об ассоциации полиморфного локуса $-627C>A$ гена *IL-10* с возрастом у женщин не удалось подтвердить.

Как показало сопоставление возрастных групп по частотам генотипов и аллелей, женщины старческого возраста схожи с долгожительницами (см. табл. 1). Однако каждая из этих двух групп и сформированная из них общая группа (75–109 лет) отличаются от женщин 35 лет и менее (табл. 2); различия состоят в том, что в такой общей группе женщин старше 75 лет частота генотипа *IL-10*С/*С* сравнительно ниже (42,6 % против 56,7 %, $\rho=0,034$), частота генотипа *IL-10*А/*С* выше (46,2 % против 28,4 %, $\rho=0,007$). Можно полагать, что среди женщин происходят изменения в распределении частот генотипов и аллелей, это и приводит к заметному возрастанию доли носителей генотипа *IL-10*А/*С* и снижению доли носителей генотипа *IL-10*С/*С* в старческом возрасте, но для окончательных выводов необходимы дополнительные исследования.

Предположение относительно ассоциации полиморфного локуса $-572C>G$ гена *IL-6* с долголетием у мужчин не нашло подтверждения при анализе данных методом логистической регрессии. Как следует из материалов табл. 2, между мужчи-

Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфному локусу –627C>A гена IL-10 среди мужчин и женщин по возрастным периодам

Генотип, аллель	Возрастной период					Вся группа
	ПЗВ	ВЗВ	пожилой	старческий	долгожители	
	1	2	3	4	5	
<i>Мужчины</i>						
*C/*C	63,7±5,4 ^(3,4)	55,4±3,9 ⁽⁴⁾	44,9±5,0 ⁽¹⁾	43,9±3,8 ^(1,2)	57,9±11,3	51,0±2,2
*C/*A	32,5±5,2	33,8±3,8 ⁽⁴⁾	42,9±5,0	45,1±3,8 ⁽²⁾	42,1±11,3	39,3±2,1
*A/*A	3,8±2,1	10,8±2,5	12,2±3,3	11,0±2,4	0	9,7±1,3
*C	80,0±3,2 ^(3,4)	72,3±2,5	66,3±3,4 ⁽¹⁾	66,5±2,5 ⁽¹⁾	78,9±6,6	70,7±1,4
*A	20,0±3,2 ^(3,4)	27,7±2,5	33,7±3,4 ⁽¹⁾	33,5±2,5 ⁽¹⁾	21,1±6,6	29,3±1,4
N	80	157	98	173	19	527
<i>Женщины</i>						
*C/*C	56,7±6,1 ⁽⁵⁾	46,6±5,3	50,0±3,3	43,3±3,0	40,9±4,6 ⁽¹⁾	46,4±1,8
*C/*A	28,4±5,5 ^(4,5)	42,0±5,3	41,3±3,3	45,8±3,0 ⁽¹⁾	47,0±4,6 ⁽¹⁾	42,8±1,8
*A/*A	14,9±4,4	11,4±3,4	8,7±1,9	10,9±1,9	12,1±3,1	10,8±1,1
*C	70,9±3,9	67,6±3,5	70,6±2,1	66,2±2,0	64,3±3,2	67,8±1,2
*A	29,1±3,9	32,4±3,5	29,4±2,1	33,8±2,0	35,7±3,2	32,2±1,2
N	67	88	230	275	115	775

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: представлены частоты генотипов (аллелей) в %, ошибки частот генотипов (аллелей), численности групп (N); индексом (в скобках) обозначены номера возрастных групп, различия с которыми статистически значимы; ПЗВ — первый зрелый возраст, ВЗВ — второй зрелый возраст

нами пожилого, старческого возраста и долгожителями статистически значимых различий по частотам генотипов не прослеживается, но наблюдаются различия по частоте генотипа *IL-6*G/*G* между

мужчинами второго зрелого и пожилого возраста (67,69 и 81,58 %, соответственно, $\rho=0,035$), а также между мужчинами второго зрелого возраста, с одной стороны, и пожилыми, стариками и долго-

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфному локусу –572C>G гена IL-6 среди мужчин и женщин по возрастным периодам

Генотип, аллель	Возрастной период					Вся группа
	ПЗВ	ВЗВ	пожилой	старческий	долгожители	
	1	2	3	4	5	
<i>Мужчины</i>						
*G/*G	72,6±4,9	67,7±4,1 ⁽³⁾	81,6±4,5 ⁽²⁾	77,0±3,7	73,7±10,1	74,6±2,1
*G/*C	25,0±4,7	30,0±4,0	18,4±4,5	22,2±3,7	15,8±8,4	23,6±2,0
*C/*C	2,4±1,7	2,3±1,3	0	0,8±0,8	10,5±7,0	1,8±0,6
*G	85,1±2,7	82,7±2,3 ⁽³⁾	90,8±2,3 ⁽²⁾	88,1±2,0	81,6±6,3	86,4±1,1
*C	14,9±2,7	17,3±2,3 ⁽³⁾	9,2±2,3 ⁽²⁾	11,9±2,0	18,4±6,3	13,6±1,1
N	84	130	76	126	19	435
<i>Женщины</i>						
*G/*G	62,5±7,6 ^(3,5)	72,4±5,4	79,0±3,1 ⁽¹⁾	73,4±3,0 ⁽⁵⁾	83,3±3,5 ^(1,4)	76,0±1,7
*G/*C	35,0±7,5 ⁽⁵⁾	24,6±5,2	21,0±3,1	26,2±2,9 ⁽⁵⁾	15,8±3,4 ^(1,4)	23,2±1,7
*C/*C	2,5±2,5	2,9±2,0	0	0,4±0,4	0,9±0,9	0,8±0,4
*G	80,0±4,5 ^(3,5)	84,8±3,1	89,5±1,6 ⁽¹⁾	86,5±1,6	91,2±1,9 ⁽¹⁾	87,6±0,9
*C	20,0±4,5 ^(3,5)	15,2±3,1	10,5±1,6 ⁽¹⁾	13,5±1,6	8,8±1,9 ⁽¹⁾	12,4±0,9
N	40	69	176	229	114	628

жителями — с другой; в последней становится выше частота генотипа *IL-6*G/*G* (78,3% против 67,7%, $\rho=0,032$) и аллеля *IL-6*G* (88,5% против 82,7%, $\rho=0,031$), ниже частота генотипа *IL-6*G/*C* (20,4% против 30,0%, $\rho=0,050$) и аллеля *IL-6*C* (11,5% против 17,35% $\rho=0,031$). В то же время, полиморфный локус $-572C>G$ гена *IL-6* ассоциирован с возрастом у женщин 24–74 лет; соответственно результатам логистического регрессионного анализа, шансы нарастания частоты генотипа *IL-6*G/*G* с возрастом повышены ($OR=1,020$, 95% CI : 1,003–1,037, $\rho=0,023$). При сравнении возрастных групп женщин обнаружено, что у долгожительниц относительно лиц первого зрелого возраста выше частота генотипа *IL-6*G/*G* (83,3% по сравнению с 62,5%, $\rho=0,012$) и частота аллеля *IL-6*G* (91,2% против 80,0%, $\rho=0,014$), ниже частота генотипа *IL-6*G/*C* (15,8% против 35,0%, $\rho=0,013$) и аллеля *IL-6*C* (8,8% против 20,0%, $\rho=0,014$).

Как у мужчин, так и у женщин не выявлено изменений частот генотипов и аллелей по полиморфному локусу $1159C>A$ гена *IL-12B* в связи с градациями возраста. По частотам генотипов и аллелей группы мужчин и женщин схожи, а в недифференцированной по полу выборке аллели *IL-12*A* и *IL-12*C* представлены с частотами 78,39% и 21,61%, генотипы *IL-12*A/*A*, *IL-12*A/*C* и

*IL-12*C/*C* — с частотами 61,26; 34,25 и 4,49%, соответственно.

Между группами мужчин, выделенных в соответствии с возрастной периодизацией, статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей по полиморфному локусу $-308G>A$ гена *TNF- α* не наблюдается (табл. 3). Также и с помощью логистического регрессионного анализа не обнаружено ассоциации полиморфного локуса $-308G>A$ гена *TNF- α* с возрастом. У женщин, в отличие от мужчин, полиморфный локус $-308G>A$ гена *TNF- α* ассоциирован с возрастом 23–95 лет; основываясь на результатах логистического регрессионного анализа, можно полагать, что с возрастом происходит нарастание частоты генотипа *TNF- α *G/*A* ($OR=1,014$, 95% CI : 1,003–1,026, $\rho=0,012$), снижение частоты генотипа *TNF- α *G/*G* ($OR=0,986$, 95% CI : 0,975–0,996, $\rho=0,008$). Различия выражены между группой женщин старческого возраста и каждой из групп женщин первого зрелого, второго зрелого и пожилого возраста, а также между женщинами пожилого возраста и долгожительницами (см. табл. 3). В то же время, женщины первого, второго зрелого и пожилого возраста схожи по частотам аллелей и генотипов, так же как и женщины старческого возраста и долгожительницы.

В старческом возрасте, по сравнению с первым зрелым возрастом, понижены частоты гено-

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфному локусу $-308G/A$ гена *TNF- α* среди мужчин и женщин по возрастным периодам

Генотип, аллель	Возрастной период					Вся группа
	ПЗВ	ВЗВ	пожилой	старческий	долгожители	
	1	2	3	4	5	
<i>Мужчины</i>						
<i>*G/*G</i>	77,3±4,5	72,3±3,6	75,3±4,8	74,5±3,6	85,0±8,0	74,8±2,0
<i>*G/*A</i>	21,6±4,4	27,1±3,6	23,5±4,7	23,5±3,5	15,0±8,0	23,9±1,9
<i>*A/*A</i>	1,4±1,1	0,6±0,6	1,2±1,2	2,1±1,2	0	1,2±0,5
<i>*G</i>	88,1±2,4	85,8±2,0	87,0±2,6	86,2±2,0	92,5±4,2	86,8±1,1
<i>*A</i>	11,9±2,4	14,2±2,0	13,0±2,6	13,8±2,0	7,5±4,2	13,2±1,1
<i>N</i>	88	155	81	145	20	489
<i>Женщины</i>						
<i>*G/*G</i>	85,1±5,2 ⁽⁴⁾	82,0±3,8 ⁽⁴⁾	81,0±2,8 ⁽⁴⁾	69,6±3,0 ^(1,2,3)	72,2±4,2	76,0±1,6
<i>*G/*A</i>	14,9±5,2	17,0±3,8 ⁽⁴⁾	16,4±2,6 ^(4,5)	27,6±2,8 ^(2,3)	27,8±4,2 ⁽³⁾	22,2±1,5
<i>*A/*A</i>	0	1,0±1,0	2,6±1,1	2,8±1,0	0±	1,8±0,6
<i>*G</i>	92,6±2,7 ⁽⁴⁾	90,5±2,1 ⁽⁴⁾	89,2±1,6 ⁽⁴⁾	83,4±1,7 ^(1,2,3)	86,1±2,3	87,1±0,9
<i>*A</i>	7,7±2,7 ⁽⁴⁾	9,5±2,1 ⁽⁴⁾	10,8±1,6 ⁽⁴⁾	16,6±1,7 ^(1,2,3)	13,9±2,3	12,9±0,9
<i>N</i>	47	100	195	250	115	707

типа $TNF-\alpha^*G/*G$ ($\rho=0,033$), аллеля $TNF-\alpha^*G$ ($\rho=0,027$), по сравнению со вторым зрелым возрастом понижены частоты генотипа $TNF-\alpha^*G/*G$ ($\rho=0,023$), аллеля $TNF-\alpha^*G$ ($\rho=0,017$) и повышены частоты генотипа $TNF-\alpha^*G/*A$ ($\rho=0,040$) и аллеля $TNF-\alpha^*A$ ($\rho=0,017$). Также в старческом возрасте и по сравнению с пожилым возрастом ниже частота генотипа $TNF-\alpha^*G/*G$ ($\rho=0,006$), аллеля $TNF-\alpha^*G$ ($\rho=0,015$) и выше частоты генотипа $TNF-\alpha^*G/*A$ ($\rho=0,006$) и аллеля $TNF-\alpha^*A$ ($\rho=0,015$). Наблюдаются различия между женщинами пожилого возраста и долгожительницами ($\rho=0,02$). Итак, среди женщин старческого возраста и долгожительницами частоты генотипа $TNF-\alpha^*G/*G$ и аллеля $TNF-\alpha^*G$ ниже, а частоты $TNF-\alpha^*G/*A$ и аллеля $TNF-\alpha^*A$ выше, чем среди женщин более младших возрастных групп.

Таким образом, в результате проведенного исследования с использованием двух подходов (бинарная логистическая регрессия, сравнение групп разных возрастных периодов попарно с использованием критерия Фишера) выявлены ассоциации с возрастом полиморфного локуса $-627C>A$ гена $IL-10$ у мужчин, полиморфных локусов $-572G>C$ гена $IL-6$ и $308G>A$ гена $TNF-\alpha$ у женщин. Следует отметить, что долгожители были представлены, главным образом, женщинами (19 мужчин и 115 женщин). Прослеживаются различия между долгожительницами и женщинами старческого возраста только по частотам генотипов $IL-6^*G/*G$ и $IL-6^*G/*A$: среди долгожителей возрастает доля носителей генотипа $IL-6^*G/*G$, обнаруживаемого в популяции с высокой частотой, и снижается доля носителей более редкого генотипа $IL-6^*G/*A$. Наблюдаются также различия между женщинами старческого и пожилого возраста по частотам генотипов $TNF-\alpha^*G/*G$ ($\rho=0,006$) и $TNF-\alpha^*G/*A$ ($\rho=0,006$), между долгожительницами и пожилыми женщинами по частоте генотипа $TNF-\alpha^*G/*A$ ($\rho=0,02$), но женщины старческого возраста и долгожительницы по частотам этих генотипов схожи. На этом основании можно заключить, что полиморфные локусы $-572G>C$ гена $IL-6$ и $308G>A$ гена $TNF-\alpha$ ассоциированы с долголетием у женщин.

Как показал анализ литературных данных, сведения относительно ассоциаций полиморфных локусов генов цитокинов с ПЖ и долголетием в популяциях разных народов мира фрагментарны и неоднозначны, их сопоставление представляет определенные трудности. В целом, на протяжении последних лет происходит накопление фактически-

го материала и развитие концептуальных обобщений.

Цитокины образуют сложнейшую молекулярную сеть, регулирующую многие процессы в организме. В отдельных исследованиях показано, что полиморфные локусы генов $IL-6$, $IL-10$, $IL-12$, $TNF-\alpha$ ассоциированы с долголетием, тогда как в других работах не выявлено каких-либо ассоциаций [5, 8, 14, 16, 18, 19].

Интерлейкин 10 характеризуют как противовоспалительный цитокин с широким спектром иммунорегуляторных функций. В исследованиях на моно- и дизиготных близнецах нашли, что индивидуальная вариабельность по концентрации $IL-10$ в значительной мере (50–70%) обусловлена генетическими факторами [15]. Ген $IL-10$ отличается высокой степенью полиморфизма [<http://www.ensembl.org>]. Между полиморфным локусом $-627C>A$ (или $-592C>A$, $rs1800872$) и локусами $-1117G>A$ (или $-1082G>A$, $rs1800896$) и $-854C>T$ (или $-819C>T$, $rs1800871$) наблюдается неравновесное сцепление. Полагают, что аллельные варианты гена $IL-10$, ассоциированные с повышенной продукцией $IL-10$, предрасполагают к «успешному» старению и долголетию [6]. Но результаты работ по анализу ассоциаций полиморфных маркеров гена $IL-10$ с уровнем продукции $IL-10$ противоречивы. Так, показано, что аллель $IL-10-627^*C$ ассоциирован с повышенным, а аллель $IL-10-627^*A$ — с пониженным содержанием $IL-10$ в крови, с более низким уровнем экспрессии гена $IL-10$ [4]. Гаплотип GCC ($-1082G/-819C/-592C$) ассоциирован с более высокой, тогда как гаплотип ATA ($-1082A/-819T/-592A$) — с более низкой продукцией $IL-10$ в стимулированных липополисахаридами лимфоцитах [7]. В соответствии с результатами другого исследования, уровень экспрессии гена $IL-10$ в стимулированных липополисахаридами лимфоцитах выше при сочетании генотипов $IL-10-819^*T/*T$ и $IL-10-592^*A/*A$ [6]. Обнаружено также, что гаплотип $TСATA$ ($-3575T/-2763C/-1082A/-819T/-592A$) ассоциирован с повышенной экспрессией гена $IL-10$ [4]. В частности, нашли, что у мужчин, итальянцев по этнической принадлежности, генотип $IL-10-1082^*A/*A$ ассоциирован с низкой продукцией $IL-10$ и риском развития инфаркта миокарда, тогда как генотип $IL-10-1082^*G/*G$ ассоциирован с повышенной продукцией $IL-10$ и долголетием. Было показано, что частота генотипа $IL-10-1082^*G/*G$ повышена среди столетних мужчин в сравнении с муж-

чинами в возрасте менее 60 лет, тогда как среди женщин между этими возрастными группами таких различий не наблюдалось [7]. В то же время, не было выявлено различий в распределении частот генотипов по полиморфным локусам $-592C>A$ и $-819T>C$ между долгожителями и лицами младше 60 лет [13]. В исследовании, проведенном на выборках из членов 10 семей долгожителей с использованием полиморфных локусов $-1082G>A$, $-819C>T$, $-627C>A$, нашли, что частота генотипа GCC/GCC возрастает, а генотипа ACC/ATA снижается среди пожилых по сравнению с лицами 25–53 лет [12]. В исследовании, проведенном на выборке из жителей Японии, обнаружили ассоциацию полиморфного маркера $-819C>T$ гена $IL-10$ с возрастом [13]. Однако не выявлено ассоциаций полиморфных маркеров гена $IL-10$ с долголетием в других исследованиях [8, 16].

В проведенном нами исследовании выявлена ассоциация полиморфного локуса гена $IL-10$ с возрастом только у мужчин в этнически однородной группе (у татар).

Интерлейкин 6 — провоспалительный цитокин. Его называют «цитокинном для геронтологов» [3]. В сыворотке крови содержание $IL-6$ экспоненциально увеличивается на протяжении 25–104 лет. Тот факт, что с началом старения $IL-6$ начинает экспрессироваться, объясняют дизрегуляцией экспрессии $IL-6$ с возрастом [9]. Корреляция между повышением содержания $IL-6$ и возрастанием риска смертности обнаружена среди пожилых людей, но не у столетних [17].

Из числа многих обнаруженных полиморфизмов гена $IL-6$ однонуклеотидные замены в области промотора $-174G>C$, $-598A>G$ и $-572G>C$ наиболее широко используются в качестве маркеров в ассоциативных исследованиях по генетике многофакторных заболеваний, ПЖ и долголетия. У столетних мужчин (жителей Италии) было выявлено снижение частоты генотипа $IL-6-174*G/*G$, который ассоциирован с повышенным содержанием $IL-6$ в плазме крови, чего не наблюдалось в группе столетних женщин [1]. Снижение частоты генотипа $IL-6-174*G/*G$ наблюдали также среди пожилых жителей Ирландии [16].

Результаты проведенного нами исследования показали, что у женщин с возрастом (23–95 лет) происходит снижение частоты генотипа $IL-6-572*G/*C$ и повышение частоты $IL-6-572*G/*G$. Принимая во внимание литературные данные о том, что носители аллеля $-572*C$ гена $IL-6$ обладают более высокой продукцией

$IL-6$, чем носители генотипа $-572*G/*G$, также можно полагать, что ПЖ ниже у носителей генотипа, ассоциированного со сравнительно большим уровнем провоспалительного цитокина $IL-6$, но выше у носителей генотипа со сравнительно меньшим уровнем этого цитокина.

Фактор некроза опухолей α — провоспалительный цитокин плейотропного действия. Полиморфизм $-308G>A$ гена $TNF-\alpha$ оказывает влияние на уровень транскрипции и продукции $TNF-\alpha$; у носителей аллеля $TNF-\alpha-308*A$ выше уровень циркулирующего $TNF-\alpha$ [20]. Согласно результатам исследований, проведенных среди жителей Финляндии, Ирландии и Италии, полиморфный локус $-308G>A$ гена $TNF-\alpha$ не ассоциирован с долголетием [8, 16, 19]. Однако при наблюдении за относительно здоровыми 80-летними людьми обнаружили, что он ассоциирован со смертностью у мужчин. В то же время, среди столетних он ассоциирован со смертностью как у мужчин, так и у женщин, поэтому его оценивают как независимый прогностический маркер смертности столетних [2].

В проведенном нами исследовании показано, что полиморфный локус $-308G>A$ гена $TNF-\alpha$ ассоциирован с возрастом у женщин, при этом с возрастом понижается частота генотипа $TNF-\alpha*G/*A$ и нарастает частота генотипа $TNF-\alpha*G/*G$.

Интерлейкин 12 относится к тому же семейству цитокинов, что и $IL-6$. Их объединяет общая субъединица рецептора $gp130$. $IL-12$ состоит из двух субъединиц ($p35$ и $p40$), кодируемых генами, соответственно, $IL-12A$, ($3p12-q13.2$) и $IL-12B$ ($5q31.1-q33.1$). $IL-12$ является индуктором $Th1$ -ответа, обеспечивая естественную защиту организма от различных инфекций. Было показано, что сывороточный уровень тотального $IL-12$, $IL-12p40$ и отношения $IL-12p40/IL-12p70$ увеличивается с возрастом. Полагают, что в основе такого процесса может быть дизрегуляция транскрипции генов, кодирующих субъединицы $p40$ и $p70$. Однако не было выявлено ассоциаций полиморфных локусов гена $IL-12B$ с долголетием [16]. В проведенном нами исследовании также не обнаружено ассоциации полиморфных локусов гена $IL-12B$ с долголетием.

Противоречивость результатов разных исследований можно объяснить многофакторностью такого сложного признака, как продолжительность жизни, комплексным влиянием факторов среды и генетических факторов на нее, а также межпопу-

ляционными особенностями в отношении как средовых, так и генетических факторов. Кроме того, разногласия в результатах могут быть следствием особенностей дизайна таких исследований. В частности, применяются разные подходы для подразделения выборок на отдельные возрастные группы и, как правило, не используется возрастная периодизация, а сопоставляются группы долгожителей, лиц старческого и среднего возраста. Не во всех работах принимают во внимание гендерные и этнические особенности.

Литература

1. Bonafe M., Olivieri F., Cavallone L. et al. A gender-dependent genetic predisposition to produce high levels of IL-6 is detrimental for longevity // *Europ. J. Immunol.* 2001. Vol. 31. P. 2357–2361.
2. Bruunsgaard H., Andersen-Ranberg K., Hjelmborg J. B. et al. Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians // *Amer. J. Med.* 2003. Vol. 115. P. 278–283.
3. Ershler W. B., Keller E. T. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty // *Ann. Rev. Med.* 2000. Vol. 51. P. 245–270.
4. Fallin M. D., Matteini A. Genetic Epidemiology in Aging Research // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009. Vol. 64. P. 47–60.
5. Jylhävä J., Hurme M. Gene variants as determinants of longevity: focus on the inflammatory factors // *Pflüg. Arch. Europ. J. Physiol.* 2010. Vol. 459. P. 239–246.
6. Lio D., Candore G., Crivello A. et al. Opposite effects of interleukin 10 common gene polymorphisms in cardiovascular diseases and in successful aging: genetic background of male centenarians is protective against coronary heart disease // *J. Med. Gen.* 2004. Vol. 41. P. 790–794.
7. Lio D., Scola L., Crivello A. et al. Gender-specific association between –1082 IL-10 promoter polymorphism and longevity // *Genes. Immun.* 2002. Vol. 3. P. 30–33.
8. Lio D., Scola L., Crivello A. et al. Inflammation, genetics and longevity: further studies on the prospective effects in men of IL-10—1082 promoter SNP and its interaction with TNF-alpha -308 promoter SNP // *J. Med. Genet.* 2003. Vol. 40. P. 296–299.
9. Maggio M., Guralnik J. M., Longo D. L., Ferrucci L. Interleukin-6 in aging and chronic disease: A magnificent pathway // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2006. Vol. 61. P. 575–584.
10. Mathew C. C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // In: J. M. Walker (ed.). *Methods in molecular biology.* New York: Haman Press, 1984. P. 31–34.
11. Melzer D., Hurst A. J., Frayling T. Genetic variation and human aging: progress and prospects // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2007. Vol. 62. P. 301–307.
12. Naumova E., Mihaylova A., Ivanova M. et al. Immunological markers contributing to successful aging in Bulgarians // *Exp. Geront.* 2004. Vol. 39. P. 637–644.
13. Okayama N., Hamanaka Y., Suehiro Y. et al. Association of interleukin-10 single nucleotide polymorphisms –819 T/C and –592 A/C with aging // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2005. Vol. 60. P. 1525–1529.
14. Pes G. M., Lio D., Carru C. et al. Association between longevity and cytokine gene polymorphisms. A study in Sardinian centenarians // *Aging. Clin. Exp. Res.* 2004. Vol. 16. P. 244–248.
15. Reuss E., Fimmers R., Kruger A. et al. Differential regulation of interleukin-10 production by genetic and environmental factors — a twin study // *Genes. Immun.* 2002. Vol. 3. P. 407–413.
16. Ross O. A., Curran M. D., Meenagh A. et al. Study of age-association with cytokine gene polymorphisms in an aged Irish population // *Mech. Aging Dev.* 2003. Vol. 124. P. 199–206.
17. Störk S., Feelders R. A., van den Beld A. W. et al. Prediction of mortality risk in the elderly // *Amer. J. Med.* 2006. Vol. 119. P. 519–525.
18. Vasto S., Candore G., Balistreri C. R. et al. Inflammatory networks in ageing, age-related diseases and longevity // *Mech. Aging Dev.* 2007. Vol. 128. P. 83–91.
19. Wang X. Y., Hurme M., Jylhä M., Hervonen A. Lack of association between human longevity and polymorphisms of IL-1 cluster, IL-6, IL-10 and TNF-alpha genes in Finnish nonagenarians // *Mech. Aging. Dev.* 2001. Vol. 123. P. 29–38.
20. Wilson A. G., Symons J. A., McDowell T. L. et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation // *Proc. nat. Acad. Sci.* 1997. Vol. 94. P. 3195–3199.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 339–345

O. E. Mustafina, V. V. Pauk, R. Sh. Mustafina, I. A. Tuktarova, T. R. Nasibullin

POLYMORPHISM OF CYTOKINE GENES AND HUMAN LONGEVITY

Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Centre, RAS, 71 pr. Oktyabrya, Ufa 450054, Russia;
e-mail: anmareg@mail.ru

The research was aimed at studying molecular genetics basis of human longevity. The genotyping of polymorphisms in genes of interleukin 6 (*IL-6*, 7p21, –572G>C, rs1800796), 10 (*IL-10*, 1q31–q32, –627C>A, rs1800792), 12, (*IL-12B*, 5q31.1–q33.1, –1159C>A) and tumor necrosis factor-alpha (*TNF-α*, 6p21.3, –308G>A, rs1800629) from ethnically homogeneous population (Tatars from Bashkortostan Republic) has been carried out. Distributions of allele and genotypes frequencies in different age groups including old men and long-livers have been characterized. Associations have been revealed between age and –627C>A polymorphism of *IL-10* gene in men, –572G>C polymorphism of *IL-6* gene and –308G>A polymorphism of *TNF-α* gene in women. As a whole the data obtained by us confirm the assumption that polymorphism of cytokine genes can influence on human lifespan.

Key words: human aging, longevity, cytokine gene polymorphism, genes of *IL-6*, *IL-10*, *IL-12*, *TNF-α*

А. В. Макрушин

ГИПОТЕЗА О ВОЗНИКНОВЕНИИ МЕХАНИЗМА СТАРЕНИЯ

Институт биологии внутренних вод РАН им. И. Д. Папанина, 152742 Ярославская обл., пос. Борок;
e-mail: makru@ibiw.yaroslavl.ru

Первые на Земле *Metazoa* были, вероятно, потенциально бессмертными. Утрата бессмертия — следствие усложнения строения организма, происшедшего в ходе борьбы за ресурсы среды. У видов, особи которых стали смертными, в результате г-отбора закреплялись мутации, сокращающие жизнь, а в результате К-отбора — продлевающие ее.

Ключевые слова: эволюция, старение, сокращение продолжительности жизни, витаукт

Жизненно важные структуры организма со временем подвергаются необратимым изменениям. Онтогенез кончается, когда отказывает любая из них. Этому механизму старения В. А. Курдюм [5] противопоставляет другой — механизм самоуничтожения. Последний, согласно В. А. Курдюму, в корне отличается от старения. Таким образом, существуют два механизма, прерывающие жизнь. Цель статьи — изложение гипотезы, объясняющей, как и почему они возникли.

Суть ее такова. Старение, происходящее из-за необратимых изменений жизненно важных структур, которое далее будет называться пассивным, — следствие происшедших в процессе прогрессивной эволюции оптимизации строения особи и интенсификации ее функций. Механизм самоуничтожения возник другим путем — путем г-отбора и закрепления сокращающих жизнь мутаций. Он сформировался из-за того, что опасность гибели особей из-за внешних причин была велика. Если же она была незначительной, то формировался другой активный механизм — витаукт, продлевающий срок жизни. Он — результат К-отбора. Самоуничтожение и витаукт корректируют ход пассивного старения, ускоряя или замедляя его.

Геронтология — наука междисциплинарная [1]. В нее могут внести вклад и результаты изучения адаптаций модульных беспозвоночных [4]. Их жизненная стратегия в корне отличается от жизненной стратегии видов унитарных* [11] и схожа

с жизненной стратегией первых на Земле *Metazoa* [6, 7]. Первые *Metazoa* вели, вероятно, сидячий, прикрепленный ко дну образ жизни [2, 3]. Они, как современные губки, стрекающие, мшанки и асцидии, были, вероятно, модульными. Их клетки были еще очень мало дифференцированы. В борьбе за существование побеждали те особи, которые энергетические ресурсы среды использовали эффективнее других. А эффективность их использования зависела от полноты разделения функций особи между ее клетками. Поэтому в ходе естественного отбора дифференцированность клеток особи увеличивалась, и поток энергии, протекающей через нее, благодаря этому возрастал.

Для усложнения строения особи нужна энергия. Поэтому на пути роста дифференцированности клеток у первых *Metazoa* встало препятствие, вызванное отсутствием способности передвигаться. Будучи прикрепленными, они питались теми организмами, которые случайно оказывались рядом. Малая эффективность этого способа извлечения из среды энергии ограничивала их энергетические возможности. По этой причине рост числа типов клеток у них, достигнув определенной величины, прекратился. Губки, стрекающие, мшанки и асцидии — виды, остановившиеся на этом этапе эволюции. Продолжать усложнение своего строения *Metazoa* начали, когда приобрели способность перемещаться. Это сделало возможным поиск пищи, что открыло перед ними новые источники энергии, позволяющие продолжать эволюцию по пути усложнения строения тела. За их использование снова началась борьба.

Побеждали в ней, как и прежде, особи, у которых клетки были дифференцированнее, чем у других, то есть те, энергетические возможности которых были выше. Поэтому в результате естественного отбора дифференцированность клеток продолжала возрастать, а поток энергии, протекающий через особь, продолжал усиливаться. Это позволяло ей брать верх над конкурентами. Но чем дифференцированнее становились клетки, тем бо-

* Модульные виды — это те, особь которых может возникнуть не только из зиготы, но и из комплекса соматических клеток. У унитарных видов новая особь возникает только из зиготы [4, 11, 12].

лее требовательнее они были к среде, тем уязвимее, тем ниже становилась их способность размножаться и замещать отмирающие дифференцированные клетки. Из-за этого их отмирание, прежде не приносившее вреда, теперь могло становиться и патологическим процессом, воспалением, неоплазией или старческой инволюцией [6, 7]. Патологические процессы расстраивали функционирование систем особи, что ослабляло поток энергии, протекающий через нее, и поэтому снижало ее способность совершать работу по поддержанию своего строения. Это вызывало новое отмирание дифференцированных клеток и приводило к дальнейшему расстройству функционирования ее систем, что становилось причиной еще большего ослабления ее способности совершать работу по поддержанию своего строения. Череда этих однонаправленных изменений особи неизбежно завершалась ее гибелью.

Причина временности существования высоко организованной особи в том, что отмирание дифференцированных клеток у нее необратимо. А у сидячей модульной особи оно обратимо быть может. Поэтому она потенциально бессмертна [11, 12]. Когда поток энергии, протекающей через сидячую модульную особь, из-за повреждающих воздействий ослабевает, она становится не в состоянии поддерживать свое строение, дифференцированные клетки у нее разрушаются, и ее модули вследствие этого превращаются в структуры, напоминающие ранние зародыши. Они называются редуцированными телами, а их образование — редуцией. После прекращения действия, вызвавшего редуцию фактора, строение модулей восстанавливается [4]. Перед сезонным ухудшением среды у сидячей модульной особи дифференцированные клетки тоже отмирают. В это время она образует путем соматического эмбриогенеза схожие по строению с ранними зародышами покоящиеся почки, а ее модули (построенные из дифференцированных клеток) перестают существовать. При возвращении благоприятного для жизни сезона из покоящихся почек формируются новые модули [4].

Способность упрощаться обратимо у сидячей модульной особи обеспечивается высокими метапластическими потенциалами ее клеток, обусловленными низкой их дифференцированностью. У нее, в отличие от воспаления, неоплазии и старческой инволюции высоко организованной особи, отмирание дифференцированных клеток — составная часть нормального онтогенеза. Оно позволяет ей снизить свои энергетические потребности и благодаря этому при ухудшении среды избежать гибели. Просто

устроенные редуцированные тела и покоящиеся почки требуют для своего поддержания энергии меньше, чем состоящие из дифференцированных клеток модули. Поскольку первые на Земле *Metazoa* были, как говорилось выше, вероятно, сидячими и модульными, у них при возникновении энергетической недостаточности тоже происходило отмирание дифференцированных клеток. Оно у них, вероятно, тоже было обратимым и тоже обеспечивало поддержание энергетического баланса. Благодаря способности обратимо упрощаться, они тоже были потенциально бессмертными. Потенциальное бессмертие, вероятно, — анцестральное свойство *Metazoa*.

Патологические процессы — это процессы нормального онтогенеза предков [8]. У высоко организованной особи отмирание дифференцированных клеток, происходящее при воспалении, неоплазии и старческой инволюции (то есть при возникновении энергетической недостаточности), является осуществлением приспособительных процессов нормального онтогенеза первых *Metazoa* [6, 7]. Но у нее упрощение строения, начинающееся при этих патологических процессах, не завершается ее преобразованием в редуцированное тело или в покоящуюся почку, так как прерывается в самом начале смертью. Она не может с их помощью привести свои энергетические потребности в соответствие с уменьшившимися энергетическими возможностями. Причина этого — низкие метапластические потенциалы ее клеток. Низкие они у нее потому, что узко специализированы. Таким образом, возникновение механизма пассивного старения — неизбежный побочный результат происходившего в ходе эволюции роста дифференцированности клеток. Дифференцированными же они становятся в ходе развития. Значит, пассивное старение является следствием предшествующего онтогенеза, в ходе которого недифференцированные клетки раннего зародыша превращаются в высоко дифференцированные клетки взрослой особи.

Теперь обсудим, как могли возникнуть механизмы самоуничтожения и витаукта. Сидячие модульные беспозвоночные, которые не преодолели в ходе эволюции препятствие на пути роста сложности своего тела, не все потенциально бессмертны. Некоторые из них стареют. Но механизмы старения у них формировались, вероятно, иначе. Можно предположить, что они возникали вследствие закрепления *r*-отбором прерывающих жизнь мутаций. Эти мутации закреплялись потому, что чем

быстрее происходила смена поколений, тем успешнее популяция противостояла истреблению.

Механизмы самоуничтожения имеются и у высоко организованных животных, опасность гибели которых от внешних причин тоже высокая. Они возникли, вероятно, тоже путем закрепления *r*-отбором вредных для особи, но полезных для вида мутаций. Так, продолжительность онтогенеза ряда видов насекомых мала из-за недоразвития у них ротовых органов. Взрослые стадии этих видов не питаются. Они живут за счет жира, накопленного во время личиночной жизни, и умирают, когда его израсходуют [9]. Многие виды беспозвоночных умирают по неизвестной причине до исчерпания у них способности размножаться. Яичник у умерших естественной смертью самок этих видов содержит яйцеклетки на стадии прото- или трофоплазматического роста [10, 14]. У медоносной пчелы онтогенез прерывается по неизвестной причине до снижения у нее двигательной активности и способности к обучению [13].

У этих короткоживущих беспозвоночных механизм пассивного старения есть. Но в его работу вмешиваются не всегда понятные механизмы самоуничтожения, прерывающие онтогенез, когда особь еще не исчерпала возможности поддерживать строение своего тела и производить потомков. Если же опасность гибели от внешних причин низкая, то происходит *K*-отбор и закрепляются мутации, обеспечивающие витаукт, который замедляет происходящие в организме старческие изменения. Механизмы самоуничтожения могут быть у модульных и у унитарных видов. Механизмы же витаукта имеются только у унитарных видов, так как они являются реакцией на пассивное старение, которого у модульных видов быть не может.

Механизмы пассивного старения, самоуничтожения и витаукта возникали в разных эволюционных линиях *Metazoa* многократно и независимо. Но механизм пассивного старения был неизбеж-

ным следствием естественного хода вещей, а возникновение механизмов самоуничтожения и витаукта вызвано экологической целесообразностью. Природа пассивного старения у всех *Metazoa* одна и та же — старческая инволюция. Природа самоуничтожения и, вероятно, витаукта у разных видов разная.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: в 2 т. СПб.: Наука, 2008.
2. Беклемишев В. Н. Основы сравнительной анатомии беспозвоночных. Проморфология. М.: Наука, 1964. Т. 1.
3. Захваткин А. А. Сравнительная эмбриология низших беспозвоночных (Источники и пути формирования индивидуального развития). М.: Сов. наука, 1949.
4. Иванова-Казас О. М. Бесполое размножение животных. Л.: Изд. ЛГУ, 1977.
5. Курдюм В. А. Наша шагреневая кожа — это наша проблема. Нам ее и решать. Киев: Лотос, 2006 (цит. по [1]).
6. Макрушин А. В. Рассмотрение некоторых адаптаций беспозвоночных в связи со сравнительной патологией воспаления // Журн. эволюц. биохим. 1997. Т. 33. № 4–5. С. 570–574.
7. Макрушин А. В. Как и почему возникли механизмы старения и онкогенеза: гипотеза // Журн. общ. биол. 2008. Т. 69. № 1. С. 19–24.
8. Орбели Л. А. Эволюционный принцип в физиологии // Проблемы советской физиологии, биохимии и фармакологии: VII Всесоюз. съезд физиологов, биохимиков и фармакологов. М.: Изд. АН СССР, 1949. Кн. 1-я. С. 8–13.
9. Родендорф Б. Б. Особенности онтогенеза и их значение в эволюции насекомых // The ontogeny of Insects. Acta symposii de evolutione insectorum. Praha. 1959. Prague: Publishing house of the Czechoslovak Academy of Science, 1960. P. 56–60.
10. Collatz K.-G. Towards a comparative biology of aging // In: Insect aging. Strategies and mechanisms / K.-G. Collatz, R. S. Sohal (eds). Berlin: Springer Verlag, 1985. P. 1–8.
11. Jackson J. B. C., Coates A. G. Life cycles and evolution of clonal (modular) animals // Phil. Trans. Roy. Soc. London. 1986. B. Vol. 313. № 1159. P. 7–22.
12. Orive M. E. Senescence in organisms with clonal reproduction and complex life histories // Amer. Naturalist. 1995. Vol. 145. № 1. P. 90–108.
13. Rueppell O., Christine S., Greves L. Aging without functional senescence in honey bee workers // Curr. Biol. 2007. Vol. 17. № 8. P. R274–R275.
14. Sehna F. Growth and life cycle // In: Comparative insect physiology, biochemistry and pharmacology. Vol. 2. Postembryonic development / G. A. Kerkut, L. I. Gilbert (eds). Oxford: Pergamon press, 1985. P. 1–86.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 346–348

A. V. Makrushin

THE HYPOTHESIS ABOUT THE ORIGIN OF THE SENESCENCE MECHANISM

I. D. Papanin Institute of Biology of Inland Waters, RAS, 152742 Borok, Yaroslavl'skaya obl.;
e-mail: makru@ibiw.yaroslavl.ru

The first *Metazoa* on the Earth were probably immortal. The loss of immortality was an effect of the organism complication in the course of the struggle for the environmental resources. As a result of the natural *r-K*-selection mutations, shortening or prolonging life, were preserved in species of which individuals became mortal.

Key words: evolution, senescence, life shortening, life extension

Т. С. Рябова¹, А. Л. Арьев²

К ВОПРОСУ О ПРОЛИФЕРАЦИИ МЕЗАНГИАЛЬНЫХ КЛЕТОК В ОНТОГЕНЕЗЕ

¹ Больница Святого Великомученика Георгия, 194354 Санкт-Петербург, Северный пр., 1; ² Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: ariev_al@mail.ru

В статье представлен обзор литературы, посвященной современным механизмам пролиферации мезангиальных клеток, которые лежат в основе развития пролиферативных форм гломерулонефритов. Рассмотрена роль цитокинов, факторов роста, RIP-комплекса и вазоконстрикторных факторов.

Ключевые слова: гломерулонефрит, пролиферация мезангиальных клеток, онтогенез

Прогрессирование хронического гломерулонефрита по-прежнему остается основной причиной развития терминальной почечной недостаточности. Клиническая картина гломерулонефрита и скорость его прогрессирования зависят от возраста больного. Известно, что, помимо патологических процессов в почечной ткани, характерных для заболевания, имеются также физиологические аспекты старения органа (нарушение соотношения процесса апоптоза и пролиферации клеток, изменение в системе лимфопоеза, нарушение продукции цитокинов), приводящие к нефросклерозу. Поэтому совокупность патологических процессов и физиологическое старение организма взаимно дополняют причины, приводящие к патологической пролиферации клеток нефрона. Одной из причин прогрессирования является пролиферация мезангиальных клеток, накопление мезангиального матрикса. Мезангиальные клетки вырабатывают цитокины и факторы роста, которые действуют аутокринным/парокринным путем. Их повреждение уменьшает продукцию защитных протеогликанов и коллагенолитических ферментов, регулирующих образование мезангиального матрикса [9, 10]. Основным механизмом развития пролиферации является поражение системы лимфопоеза, нарушение межклеточного взаимодействия мононуклеаров между собой в инфильтрате и клетками нефрона.

Лимфоидная регуляция пролиферации клеток осуществляется двумя механизмами:

- трофической функцией лимфоцитов, то есть способностью снабжать пролиферирующие клетки

питательными веществами, которые высвобождаются при гибели лимфоцита;

- морфогенетической функцией живых лимфоцитов, которая связана с их способностью к клеточному взаимодействию и к продукции биологически активных цитокинов; они, таким образом, участвуют в пролиферации других клеток нефрона, оставаясь далее инертными.

Регуляция клеточной пролиферации в организме осуществляется не только морфогенетическими лимфоцитами, но и субпопуляциями лимфоцитов, которые способны сдерживать этот процесс и удерживать его в равновесном состоянии. Эти лимфоциты вызывают супрессию пролиферации и обеспечивают спад пролиферативной волны в регенерирующем органе, то есть в периоды митотической активности [1].

Таким образом, в норме важным является соотношение лимфоцитов со стимулирующими и подавляющими свойствами.

При развитии патологии это соотношение нарушается, что ведет к развитию изменения физиологической регенерации почечной ткани из-за недостатка тех субпопуляций лимфоцитов, которые за нее отвечают. Роль лимфоидной инфильтрации в повреждении нефрона, в развитии и прогрессировании хронического гломерулонефрита была показана более 30 лет назад [14, 36, 39, 48].

Однако общим механизмом для развития любого повреждения нефрона является, прежде всего, появление и накопление клеточного инфильтрата [44]. Мононуклеары и макрофаги принимают активное участие в формировании полулуний, периваскулярных повреждений [3–6; 11, 41]. При первичном повреждении ткани нефрона происходит миграция лимфоцитов и макрофагов как в гломерулярную зону, так и в интерстициальное пространство.

При большом скоплении клеток с фенотипом CD25 и CD71 происходит усиление межклеточных

взаимодействий и усиление продукции и выброса в межклеточное пространство различных интерлейкинов, запускается пролиферация мезангиальных клеток, прогрессирование заболевания и развитие склероза у этой категории больных. Присутствие в составе инфильтрата *CD4*-лимфоцитов и *TdT*-клеток указывает на их непосредственное поддержание регенераторных процессов в клубочке, а наличие *CD8*, *CD25* и *CD71* лимфоцитов свидетельствует о повреждающем воздействии на структуру базальной мембраны, на подавление процессов репаративной регенерации. Эти же фракции лимфоцитов принимают активное участие в стимуляции продукции *B*-клетками *IgG*, *A*, *M in situ* и образование иммунных комплексов непосредственно в ткани. Но характер и интенсивность отложений иммуноглобулинов зависит от разных субпопуляций лимфоцитов. При мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите — МПГН (I тип) отложения *IgG* и *M* зависят от фракции мононуклеаров с фенотипом *CD4* и *CD25* ($p < 0,001$). При мезангиально-пролиферативном гломерулонефрите (МзПГН) характер и интенсивность отложения *IgG*, *M*, *A* зависят, в большей степени, от лимфоцитов фенотипа *CD8*, *CD25* ($p < 0,001$), а также от быстропролиферирующих лимфоцитов *CD71*. Ведущее место среди всех субпопуляций лимфоцитов принадлежит клеткам, способным к экспрессии рецепторов к *IL-2*, то есть клеткам, находящимся в стадии трансформации в составе клеточного инфильтрата. Именно эти клетки и запускают иммунную реакцию в ткани, вырабатывая цитокины и стимулируя пролиферацию мезангиальных клеток [2, 6, 44], вызывая поражение нефрона, хотя механизм воздействия этих лимфоцитов принципиально различен. Таким образом, прослеживаются определенные закономерности как в развитии поражения клубочка, так и интерстициальной ткани. Основную роль в этих процессах играют одни и те же клетки. Они обладают схожими и абсолютно противоположными свойствами и именно они участвуют в поражении нефрона, а следовательно, в иммунных патогенетических механизмах развития и прогрессирования хронического гломерулонефрита. Поведение лимфоцитов в процессе протекания иммунной реакции и в случаях проявления морфогенетической активности лимфоцитов очень похожи, так как они выступают в роли регуляторов и эффекторов при взаимодействии с клетками-мишенями, вызывая их пролиферацию. Бифункциональность лимфоцитов играет важную роль в обеспечении процессов физиологической и

репаративной регенерации. Следовательно, лимфоидная инфильтрация является одним из ведущих механизмов развития и прогрессирования хронического гломерулонефрита [5, 42].

Существенная роль в патогенетических механизмах развития хронического гломерулонефрита отводится также и продуцируемыми лимфоцитами *in situ* интерлейкинам и различным факторам роста. При определенных условиях интерлейкины участвуют в стимуляции пролиферации мезангиальных клеток и развитии полулуний.

Впервые о повреждающем воздействии цитокинов было написано R. J. Shalhoub [47] в 1974 г., который показал, что тканевые цитокины могут участвовать в повреждении базальной мембраны.

Полипептиды цитокинов имеют короткую «продолжительность жизни», что обеспечивает точную и быструю их регуляцию. Их функции осуществляются за счет паракринного воздействия на рядом располагающиеся клетки и аутокринного влияния на собственные клетки-продуценты. В настоящее время описано большое количество цитокинов и факторов роста, среди которых — *IL-1*, *IL-2*, *IL-3*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, *IL-13*, *TNF- α* , *TGF- β* , *PDGF*, *GM-CSF*, *ILF* и прочие. Некоторые цитокины (*IL-1*, *IL-6*, *TNF- α*) могут оказывать дистантное действие, подобно гормонам [38].

Рассмотрим некоторые из них.

Одним из первых подробно охарактеризованных цитокинов был *интерлейкин 1 (IL-1)*. Основным его источником являются моноциты, но он может синтезироваться и другими типами клеток, включающими *T*- и *B*-лимфоциты, нейтрофилы, мезангиальные клетки, фибробласты, различные эпителиальные клетки, включая клетки почечных канальцев, а, по данным Z. I. Niemi и соавт. [37], при повреждении клубочка — и подоциты.

IL-1 вызывает продукцию ряда цитокинов (*IL-2*, *IL-4*, *IL-6*, *TNF- α*), факторов роста, экспрессию молекул адгезии, способствует продукции молекул хемотаксиса, принимает участие в активации *T*- и *B*-лимфоцитов, вызывает активацию эндотелиальных клеток.

Неоднократно было показано, что *IL-1* играет важную роль в развитии хронического гломерулонефрита. В экспериментальной работе K. F. Zhang и соавт. [58] при индуцированном МзПГН у крыс доказано, что такие цитокины, как *IL-1*, *IL-6* и *TNF- α* , способствуют развитию данной формы гломерулонефрита. Также имеются данные о том, что полиморфизм гена антагониста к рецептору

IL-1 (*IL-1Ra* allele 2) ассоциирован с быстрым прогрессированием хронической почечной недостаточности, особенно при хроническом гломерулонефрите и диабетической нефропатии [16].

Сегодня выделяют *IL-1β*-индуцированную пролиферацию мезангиальных клеток. В связи с этим предпринимаются попытки по лечению пролиферативных форм хронического гломерулонефрита путем подавления этого процесса. Так, например, в работе R. Wang и соавт. [55] изучалось антипролиферативное и антифиброзное действие препарата «Эмодин». В работе показано, что лечение этим препаратом приводит к значительному подавлению *IL-1β*-индуцированной пролиферации мезангиальных клеток и снижению продукции фибронектина и коллагена IV мезангиальными клетками.

Выявлена положительная корреляция гломерулярного содержания *IL-1* с мезангиальной гиперклеточностью, а интерстициального — с тубулоинтерстициальными изменениями и протеинурией. Данные о присутствии *IL-1* в ткани и крови больных с хроническим гломерулонефритом неоднозначны. Находят как его повышение в крови при пролиферативных формах заболевания [57], так и снижение [2]. Связи между уровнем *IL-1* в биоптате и какими-либо клиническими показателями, по данным Y. Taniguchi и соавт. [54], не обнаружено. Выявление его повышения в моче, при нормальном уровне в плазме, предполагает его локальную продукцию в почках, что способствует мезангиальной пролиферации и гломерулярному повреждению.

Фактор некроза опухоли α (*TNF-α*) также является продуктом моноцитов, продуцируется различными типами клеток, в том числе мезангиальными и гломерулярными эпителиальными клетками. Среди основных эффектов *TNF-α* описывают его участие в активации и дифференциации лимфоцитов. Он вызывает продукцию *IL-2*, *IL-6*, *IL-8* и коллагена мезангиальными клетками, индуцирует синтез коллагена IV эпителиальными клетками, является мощным хемоаттрактантом для клеток воспаления, вызывает экспрессию молекул адгезии лейкоцитов и усиливает экспрессию антигенов *HLA* [24]. Непосредственное действие *TNF-α* в экспериментальных моделях гломерулонефрита основано на провоспалительных эффектах этого цитокина. Как по экспериментальным данным, так и в результатах, полученных при изучении болезней почек у человека, высокий уровень *TNF-α* в плазме и моче характеризует более тяжелое повреждение, и его уровень снижается после лечения [46]. *TNF-α* также стимулирует активацию

ядерного фактора транскрипции с последующим увеличением синтеза эндотелина-1 в мезангиальных клетках почек.

На *T*-лимфоцитах, фибробластах и эндотелиальных клетках, а также на мезангиальных клетках могут экспрессироваться рецепторы к *IL-1* и *TNF*. Выработка этих цитокинов мононуклеарами в составе инфильтрата наблюдается в том случае, когда имеет место очень сильное повреждение клубочков, интерстициальной ткани, периваскулярной зоны.

Интерлейкин 10 (*IL-10*) продуцируется различными клетками, включая разные типы *T*-клеток, тучные клетки, *B*-клетки, активированные макрофаги и, в меньшей степени, мезангиальные клетки. *IL-10* оказывает супрессивный эффект на макрофаги, полиморфно-ядерные лейкоциты, мезангиоциты. Его появление в ткани расценивают как благоприятный фактор, так как *IL-10* играет роль в подавлении процессов моноцитарно-макрофагальной активности, участвуя, таким образом, в подавлении тканевой пролиферации [5, 7, 13, 28]. В то же время в экспериментах получены разноречивые данные о регуляции мезангиальной пролиферации *IL-10*. S. J. Chabdan и соавт. показали, что он является ростовым фактором для мезангиальных клеток. В эксперименте сравнивалось лечение иммунологически индуцированного гломерулонефрита с использованием *IL-10* и без него [18]. Аналогичный результат наблюдался при культивировании мезангиальных клеток с *IL-10* [18]. В другом опыте у крыс линии *Sprague-Dawley* после подкожного введения рекомбинантного мышинного *IL-10* (0,5 мг/кг) в течение 3, 7 и 14 дней отмечалась более выраженная мезангиальная пролиферация по сравнению с контрольной группой [19]. Напротив, A. R. Kitching и соавт. [29] сообщили об уменьшении площади мезангиальной пролиферации при МПГН в ответ на введение рекомбинантного мышинного *IL-10* (50 мг на 100 г) крысам этой же линии, начинавшемся спустя два часа после введения анти-*Thy-1.1* антител и продолжавшемся в течение трех дней [29]. В экспериментальной работе при антитело-индуцированном гломерулонефрите у крыс проводили терапию рекомбинантным *IL-10*, используя разные дозы препарата. В результате терапии получены данные, свидетельствующие о том, что при введении высоких доз *IL-10* значительно снижается продукция *TNF-α*, уменьшается количество макрофагов в ткани нефрона, нарушается пролиферация мезангиальных клеток и исто-

щается моноцитарно-макрофагальная система при экспериментальном гломерулонефрите, не влияя на функцию *T*-лимфоцитов [26].

Ключевым интерлейкином, участвующим в протекании и интенсивности цитокиновой реакции в гломерулярной зоне и интерстициальном пространстве, является *интерлейкин 6 (IL-6)*. *IL-6* синтезируется клетками различных типов — моноцитами, активированными *T*-лимфоцитами, фибробластами, эндотелиальными и мезангиальными клетками, эпителиальными клетками почечных канальцев [16]. Его продукция индуцируется *PDGF, IL-1, TNF- α , LPS* [5, 58]. Биологические эффекты *IL-6* заключаются в том, что он является пусковым фактором в обеспечении *IL-2* и *IL-2R* ответа, вызывает рост и дифференциацию стволовых клеток, индуцирует продукцию и секрецию антител, стимулирует продукцию белков острой фазы печени. F. W. Ballardie и соавт. [12] рассматривают *IL-6* как ключевой в развитии нарушений каскадной цитокиновой реакции и следующей за этим патологической реакции в ткани.

Сывороточный уровень *IL-6* при обострении хронического гломерулонефрита повышен. Показано, что выработка *IL-6* в ткани происходит на высоте пролиферации лимфоидной инфильтрации ткани почки [7]. Отмечена положительная корреляция между уровнем концентрации *IL-6* в крови и моче, выраженностью экспрессии мРНК *IL-6* в биоптате и лабораторными и гистологическими показателями, характеризующими активность и степень прогрессирования заболевания [7, 54]. Продукция *IL-6* может проходить *in situ*, что играет важную роль при локальном и системном процессе в почке, стимулируя рост и дифференциацию клеток. Важно отметить, что в здоровой почке *IL-6* отсутствует [15]. В культуре *in vitro* доказана возможность экспрессии рецепторов к *IL-6* на мембране мезангиальных клеток и способность к секреции биологически активного *IL-6*. Помимо этих клеток, большая часть *IL-6* продуцируется моноцитами и активированными *T*-лимфоцитами.

В культуре мезангиальных и клеток проксимальных канальцев *in vitro* изучалось влияние $\rho 38$, ERK (extracellular signal-regulated kinase) и MAPK (mitogen-activated protein kinase) на продукцию *IL-6*, индуцированную *TNF- α* . Результаты работы показали значимость $\rho 38$, ERK, MAPK в регуляции продукции *IL-6* гломерулярными и тубулоинтерстициальными клетками в зависимости от дозы *TNF- α* в культуре *in vitro* и, как следствие, выраженность пролиферативных процессов

в почечной ткани. В качестве ингибиторов синтеза базального и *TNF- α* -индуцированного уровней *IL-6* в культуру клеток добавлялись SB203580 и PD98059, последний обладает более выраженным эффектом подавления продукции *IL-6* [33].

Установлено, что некоторые факторы, такие как *PDGF, IL-1, TNF, LPS*, способны усиливать и индуцировать продукцию *IL-6* мезангиальными клетками [20].

При взаимодействии с рецепторами мезангиальных клеток на мембране происходит реакция АГ+АТ (антиген—антитело), и *IL-6* фагоцитируется клеткой. Дальнейший механизм этого взаимодействия может иметь следующее развитие:

- усиливается пролиферативная активность мезангиальных клеток, то есть состояние репаративной пролиферации нефрона приобретает характер патологической, которая заканчивается аккумуляцией компонентов экстрацеллюлярного матрикса и развитием склерозирования;

- мезангиальная клетка после фагоцитоза *IL-6* сама превращается в продуцента *IL-6*, и, таким образом, процессы пролиферации будут протекать с большей скоростью и быстрее приведут к развитию склерозирования. В этом случае *IL-6* выступает в роли аутокринного фактора роста мезангиальных клеток.

При исследовании экспрессии *IL-6* и *IL-4* в ткани при разных формах гломерулонефрита и сравнении со здоровой тканью выявлено значительное повышение экспрессии обеих мРНК в гломерулярных клетках, что имело положительную корреляцию со степенью мезангиальной пролиферации и экспансии мезангиального матрикса.

Тем не менее, в экспериментальных работах приводятся другие данные влияния *IL-6* на пролиферацию мезангиальных клеток [22, 45]. В серии экспериментов F. Either и соавт. [22] было показано, что:

- *IL-6* «knockout» мыши развивают МПГН, тяжесть которого сравнима с течением заболевания в контрольной группе;

- внутрибрюшные инфузии рекомбинантного человеческого *IL-6* (50 мкг/сут, 7 дней) крысам с первичными минимальными изменениями мезангиальных клеток не вызывают их активации, пролиферации и аккумуляции мезангиального матрикса;

- инфузии *IL-6* крысам с анти-*Thy*-гломерулонефритом повышают транскрипцию матриксных протеинов без усиления их аккумуляции.

В работе M. Bucaczynska и соавт. [16, 17] у 541 больного с хроническим гломерулонефритом, из

которых у 338 была хроническая почечная недостаточность, исследовали полиморфизм гена *IL-6*. Результаты показали, что наличие *IL-6 -634C/C* полиморфизма является прогностически неблагоприятным и свидетельствует о быстром прогрессировании хронической почечной недостаточности.

Трансформирующий фактор роста β ($TGF-\beta$) продуцируется макрофагами, тромбоцитами, мезангиальными и эндотелиальными клетками и связывается с высокоаффинными рецепторами, экспрессируемыми на клеточной поверхности практически всех клеток. *TGF- β* оказывает полифункциональное действие на клеточную пролиферацию, дифференциацию и другие функции многих клеток. Иммуные эффекты *TGF- β* , в основном, ингибирующие. *TGF- β* блокирует пролиферацию тимоцитов, *T*- и *B*-лимфоцитов, подавляет продукцию иммуноглобулинов *B*-лимфоцитами. Ингибирующее действие *TGF- β* оказывает также на эпителиальные, эндотелиальные клетки, фибробласты. В зависимости от типа клеток, *TGF- β* может действовать и как стимулятор на клеточную пролиферацию. Значительно повышенная экспрессия *TGF- β* выявляется в биоптатах при разных формах первичного хронического гломеруло-нефрита. Исследования показали, что избыточная экспрессия *TGF- β* в эксперименте и у человека ведет к прогрессированию гломерулярного и тубулоинтерстициального склероза и почечной недостаточности [49]. В настоящее время выделяют три белковых компонента как единый механизм в *TGF- β 1*-индуцированном воспалении мезангиальных клеток — так называемый *RIP*-комплекс: *PINCH-1*, integrin-linked kinase (*ILK*, интегринподобная киназа), α -parvin (α -parvin). В 2002 г. L. Guo и C. Wu [25] сообщили, что *ILK* формирует комплекс с *PINCH-1* и α -parvin в культуре гломерулярных мезангиальных клеток, который играет решающую роль в регуляции пролиферации мезангиальных клеток и формировании фибронектиновых депозитов в области мезангиального матрикса. В работе S. M. Kim и соавт. [27] изучали влияние этого комплекса на пролиферацию и гипертрофию мезангиальных клеток у крыс. Было показано, что при обработке гломерулярных мезангиальных клеток *TGF- β 1* в течение трех дней выявлялась разрегуляция *RIP*-комплекса. Количество клеток значительно повышалось на 2-й день, а затем резко снижалось на 3-й день. В противовес этому, на 3-й день после обработки *TGF- β 1* определялось значительное увеличение содержания клеточных

белков. Показано, что *TGF- β 1* индуцирует раннее повышение активности каспазы-3.

Помимо рассмотренных нами иммунологических факторов, к пролиферации мезангиальных клеток могут приводить и другие процессы. Так, например, широко обсуждается вопрос о сходстве мезангиальных и гладкомышечных клеток артерий и, тем самым, о сходстве гломеруло- и атеросклероза. Ключевым моментом отложения липидов в почечной ткани считают способность мезангиальных клеток прямо контактировать с циркулирующими липопротеинами, так как мезангий клубочка отделен от просвета капилляра только эндотелием. Вследствие этого происходит окисление ЛПНП мезангиальными клетками. ЛПНП индуцируют пролиферацию мезангиальных клеток, причем показано, что при гломерулосклерозе окисленные ЛПНП оказывают еще более выраженное повреждающее действие, чем при атеросклерозе [10, 40, 43].

Далее следует вспомнить о наличии вазоконстрикторных факторов.

Мезангиоциты вырабатывают *эндотелин-1*, который по силе вазоконстрикции превосходит даже ангиотензин II. Почки являются одним из главных органов-мишеней системы эндотелинов: многие виды почечных клеток имеют на поверхности рецепторы к эндотелинам. Кроме того, внутрипочечные артерии характеризуются наибольшей чувствительностью к эндотелину-1 по сравнению с другими органами. Эндотелин-1 обладает свойствами фактора роста, стимулируя пролиферацию мезангиоцитов, гладкомышечных клеток сосудов, фибробластов и эндотелиальных клеток и усиливая выработку фибронектина и коллагена IV типа мезангиальными клетками, а также синтез растворимого и нерастворимого фибрина гладкомышечными клетками сосудов [30].

Еще один вазоконстриктор — *ангиотензин II*. Его локальный почечный пул стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию коллагенов, факторов хемотаксиса и трансформирующего фактора роста β 1, что способствует нарастанию макрофагальной инфильтрации [23]. Влияние ангиотензина II изучали в работе J. Weissgarten и соавт. [56]. Было показано, что нефрэктомия стимулирует апоптоз и пролиферацию мезангиальных клеток в оставшейся почке через повышение уровня эндогенного АП II. О том, что АП II активно стимулирует пролиферацию и продукцию фибронектина мезангиальными клетками, показано и в других работах [31, 35]. Также

имеются данные, что АГП является стимулятором продукции эндотелина-1 мезангиальными клетками [32]. Частично этот эффект подавляется через антагонисты рецепторов А типа эндотелина-1 (BQ123). Биологические эффекты АГП осуществляются через два подтипа рецепторов к АГП — это тип 1 (AT1R) и тип 2 (AT2R). Показано, что активация AT2R стимулирует репарацию дефекта гломерулярной ткани, возможно, участвует в регуляции миграции и пролиферации мезангиальных клеток [53]. Исследование влияния ингибитора к рецепторам ангиотензина II при экспериментальном гломерулонефрите (анти-*Thy-1*) показало, что супрессия связывающего тканевого фактора роста приводит к развитию ремиссии МзПГН [34]. Связывающий тканевой фактор роста (connective tissue growth factor — *CCN2*) является профибролитическим фактором, действующим на снижение содержания *TGF-β*, и замедляет развитие почечного фиброза [21].

В исследовании А. Tahara и соавт. [50, 51] изучали способность *вазопрессина*, который вызывает пролиферацию и гипертрофию мезангиальных клеток, стимулирует продукцию коллагена IV типа и влияет на секрецию *TGF-β* в культуре мезангиальных клеток крыс. Вазопрессин индуцирует временное и концентрационно-зависимое повышение секреции *TGF-β* и митогениндуцированный эффект на мезангиальные клетки крыс. Такое вазопрессининдуцированное повышение секреции *TGF-β* сильно ингибируется антагонистами селективных рецепторов вазопрессина (1A). Вазопрессин также индуцирует концентрационно-зависимое повышение продукции коллагена IV типа. Более того, *TGF-β* вызывает повышение продукции коллагена IV типа. Данные результаты показывают, что вазопрессин стимулирует синтез коллагена IV типа в культуре мезангиальных клеток крыс посредством индукции синтеза *TGF-β* с помощью рецепторов вазопрессина (1A). Следовательно, вазопрессининдуцированная секреция *TGF-β* мезангиальными клетками может действовать как аутокринный фактор регуляции синтеза экстрацеллюлярного матрикса [51]. В дальнейшем были проведены работы на культуре человеческих мезангиальных клеток, где также показано, что вазопрессин стимулирует синтез коллагена IV типа человеческими мезангиальными клетками посредством повышения синтеза *TGF-β* с помощью рецепторов вазопрессина (1A). Авторами был сделан вывод, что вазопрессин способствует ремоделированию клубочка [51].

Кроме этого, вазопрессин ингибирует синтез матриксной металлопротеиназы, которая разрушает матриксные белки, включая коллаген IV типа, и стимулирует секрецию мезангиальными клетками эндотелина-1 [52].

Вследствие старения человека регистрируются изменения клеточной пролиферации, продукции цитокинов, экспрессии рецепторов для цитокинов, сигнальной трансдукции, фосфорилирования протеинов, активности различных тирозин и MAP-киназ, фосфатаз. Снижение активности различных ферментов может быть результатом изменений экспрессии, нарушений в структуре молекул ферментов или действия на иммунную систему оксидативного стресса [8].

Выше сказанное свидетельствует о том, что пролиферация мезангиальных клеток клубочка — достаточно сложный процесс, который в процессе онтогенеза регулируется множеством факторов. Все они играют определенную роль в развитии и прогрессировании хронического гломерулонефрита, по меньшей мере — пролиферативных форм.

Литература

1. Бабаева А. Г. Прошлое, настоящее и будущее проблемы лимфоидной регуляции пролиферации нелимфоидных клеток // Бюл. exper. биол. 1995. № 9. С. 231–236.
2. Ракитянская И. А., Никитина Н. А. Клинико-иммунологические корреляции у больных мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом // В сб.: Научно-практическая конференция «Клиническая морфология в нефрологии». СПб., 1994. С. 113.
3. Рябов С. И., Ракитянская И. А. Об иммунных механизмах развития и прогрессирования хронического гломерулонефрита // В сб.: Нефрология: Материалы рабочего совещания нефрологов Северо-Запада России, 1996. С. 11–16.
4. Рябов С. И., Ракитянская И. А. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом. Сообщение I // Нефрология. 1997. Т. 1. № 2. С. 45–53.
5. Рябов С. И., Ракитянская И. А. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом. Сообщение II. Роль интерлейкинов (*IL-6* и *IL-10*) и пролиферации гломерулярных и интерстициальных клеток нефрона в прогрессировании мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита // Нефрология. 1998. Т. 2. № 2. С. 7–12.
6. Рябов С. И., Ракитянская И. А. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом // Нефрология. 1997. Т. 1. № 2. С. 45–52.
7. Рябов С. И., Ракитянская И. А. Нефрология: Рук. для врачей. СПб.: Спецлит, 2000. С. 37–69.
8. Семенов В. Ф., Карандашов В. И., Ковальчук Л. В. Иммуногеронтология. М.: Медицина, 2005. С. 43–89.
9. Тареева И. Е. Новые данные о механизмах прогрессирования гломерулонефрита // *Materia Medica*. 1995. № 2. С. 5–19.
10. Тареева И. Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита // *Тер. арх.* 1996. Т. 69. № 6. С. 96.
11. Alexopoulos E., Leontini M., Papadimitrion M. Relationship between interstitial infiltrates and steroid responsiveness of proteinuria in membranous nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994. Vol. 9. № 6. P. 623–630.

12. Ballardie F. W., Gordon M. T., Sharpe P. T. et al. Intrarenal cytokine mRNA expression and location in normal and IgA nephropathy tissue: *TGF α* , *TGF β* , *IGF1*, *IL-4* and *IL-6* // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994. Vol. 9. № 11. P. 1545–1552.
13. Baud L., Fouqueray B., Suberville S., Doublie S. Interleukin 10: a logical candidate for suppressing glomerular inflammation? // *Exp. Nephrol.* 1998. Vol. 6. № 1. P. 22–27.
14. Bernet E. V., Knutson D. W., Abrass C. K. et al. Circulating immune complexes: their immunochemistry, detection and importance // *Ann. Int. Med.* 1979. № 3. P. 430–440.
15. Boswell R. N., Yard B. A., Schrama E. et al. Interleukin-6 production by human proximal tubular epithelial cells in vitro: analysis of the effect interleukin-1 α (*IL-1 α*) and other cytokines // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994. Vol. 9. № 6. P. 599–606.
16. Buraczynska M., Ksiazek P., Kubit P., Zaluska W. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism affects the progression of chronic renal failure // *Cytokine.* 2006. Vol. 36. № 3–4. P. 167–72.
17. Buraczynska M., Jozwiak L., Ksiazek P. et al. Interleukin-6 gene polymorphism and faster progression to end-stage renal failure in chronic glomerulonephritis // *Transplant. Res.* 2007. Vol. 150. № 2. P. 101–105.
18. Chabdan S. H., Tesch G. H., Foti R. et al. Interleukin-10 differentially modulates MHC class II expression by mesangial cells and macrophages in vitro and in vivo // *Immunology.* 1998. Vol. 94. P. 72–78.
19. Chabdan S. H., Tesch G. H., Foti R. et al. Interleukin-10 is a mesangial cell growth factor in vitro and in vivo // *Lab. Invest.* 1997. Vol. 76. P. 619–627.
20. Coleman D. L., Rue F. C. Interleukin-6: an autocrine regulator of mesangial cell growth // *Kidney Int.* 1992. Vol. 41. P. 604–606.
21. Cooker L. A., Peterson D., Rambow J. et al. *TNF*- α , but not *IFN*- γ , regulates *CCN2* (*CTGF*), collagen type I, and proliferation in mesangial cells: possible roles in the progression of renal fibrosis // *Amer. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2007. Vol. 293. № 1. P. F157–165.
22. Eitner F., Westerhuis R., Burg M. et al. Role of interleukin-6 in mediating mesangial cell proliferation and matrix production in vivo // *Kidney Int.* 1997. Vol. 51. № 1. P. 69–78.
23. Engeli S., Negel R., Sharma A. M. Pathophysiology of the adipose tissue rennin-angiotensin system // *Hypertension.* 2000. Vol. 35. P. 1270–1276.
24. Feldmann M., Pusey C. D. Is there a role for *TNF*- α in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis? Lessons from other chronic inflammatory diseases // *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 1243–1252.
25. Guo L., Wu C. Regulation of fibronectin matrix deposition and cell proliferation by the PINCH-1/ILK CH-ILKBP complex // *FASEB J.* 2002. Vol. 16. P. 1298–1300.
26. Huang X. R., Kitching A. R., Tipping P. G., Holdsworth S. R. Interleukin-10 inhibits macrophage-induced glomerular injury // *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2000. Vol. 11. № 2. P. 262–269.
27. Kim S. M., Kim N., Lee S. et al. *TGF*- β 1-induced PINCH-1-ILK- α -parvin complex formation regulates mesangial cell proliferation and hypertrophy // *Exp. Mol. Med.* 2007. Vol. 39. № 4. P. 514–523.
28. Kitching A. R., Katerelos M., Mudge S. J. et al. Interleukin-10 inhibits experimental mesangial proliferative glomerulonephritis // *Clin. Exp. Immunol.* 2002. Vol. 128. № 1. P. 36–43.
29. Kitching A. R., Tipping P. G., Power P. A. et al. *IL*-10 treatment of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis reduces glomerular inflammatory cell recruitment and cellular proliferation // *J. Amer. Soc. Nephrol.* 1999. Vol. 10. P. 514A.
30. Kohan D. E. Endothelins in the normal and diseased kidney // *Amer. J. Kidney Dis.* 1996. Vol. 1. P. 2–26.
31. Kuo H. T., Shin S. J., Kuo M. C., Chen H. C. Effects of specific endothelin-1 receptor antagonists on proliferation and fibronectin production of glomerular mesangial cells stimulated with Angiotensin II. Kaohsiung // *J. Med. Sci.* 2006. Vol. 22. № 8. P. 371–376.
32. Lee J. J., Shin S. J., Chiu Y. W., Chen H. C. Endothelin-1 antisense oligonucleotide suppresses the proliferation of glomerular mesangial cells stimulated with angiotensin-II. Kaohsiung // *J. Med. Sci.* 2007. Vol. 23. № 4. P. 170–175.
33. Leonard M., Ryan M. P., Watson A. J. et al. Role of MAP kinase pathways in mediating *IL*-6 production in human primary mesangial and proximal tubular cells // *Kidney Int.* 1999. Vol. 56. № 4. P. 1366–1377.
34. Liu N., Shimizu S., Ito-Ihara T. et al. Angiotensin II receptor blockade ameliorates mesangioproliferative glomerulonephritis in rats through suppression of *CTGF* and *PAI*-1, independently of the coagulation system // *Nephron. Exp. Nephrol.* 2007. Vol. 105. № 3. P. e65–74.
35. Minutolo R., Balletta M. M., Catapano F. et al. Mesangial hypercellularity predicts antiproteinuric response to dual blockade of *RAS* in primary glomerulonephritis // *Kidney Int.* 2006. Vol. 70. № 6. P. 1170–1176.
36. Nagota K., Platt J., Michael A. F. Interstitial and glomerular immune cell populations in idiopathic nephrotic syndrome // *Kidney Int.* 1984. Vol. 25. № 5. P. 88–93.
37. Niemir Z. I., Stein H., Dworacki G. et al. Podocytes are the major source of *IL*-1 α and *IL*-1 β in human glomerulonephritis // *Kidney Int.* 1997. Vol. 52. № 2. P. 393–403.
38. Noronha I. L., Niemir Z., Stein H., Wabdherr R. Cytokines and growth factors in renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995. Vol. 10. № 6. P. 775–787.
39. Parra G., Platt J. L., Falk R. J. et al. Cell populations and membrane attack complex in glomeruli in patients with post-streptococcal glomerulonephritis: Identification using monoclonal antibodies by indirect immunofluorescence // *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1984. Vol. 33. № 3. P. 324–332.
40. Ryabov S. I., Rakitiyanskaya I. A. Clinical and immunomorphological correlations in patients with mesangioproliferative glomerulonephritis: Abstracts XIII th. International congress of nephrology. Madrid (Spain). July 2–6, 1995. P. 280.
41. Ryabov S. I., Rakitiyanskaya I. A. Changes in plasma interleukin-1 and interleukin-2 in haemodialysed patients with chronic renal failure: Abstracts XXXII-nd congress of the EDTA European renal association. June 11–14, Athens, Greece, 1995. P. 169.
42. Ryabov S. I., Rakitiyanskaya I. A. The role of the cellular composition of renal tissue infiltrates in the progress of chronic glomerulonephritis: Abstracts XXXIII congress of the EDTA European renal association. June 18–21, 1996, Amsterdam, Netherlands. P. 24.
43. Ryabov S. I., Rakitiyanskaya I. A., Abramova T. V. The proliferation of glomerular cells in patients with mesangio-proliferative glomerulonephritis: Abstracts XXXV congress of the EDTA European renal association. June 1998, Rimini, Italy. P. 30.
44. Ryabov S. I., Rakitiyanskaya I. A. The proliferation of glomerular cells in patients with mesangio-proliferative glomerulonephritis: First international congress on immunointervention in nephrology. April 30–May 2, 1998, Roma, Italy. P. 212.
45. Ryffel B., Car B. D., Gunn H. et al. Interleukin-6 exacerbates glomerulonephritis in (NZB x NZW) F1 mice // *Amer. J. Pathol.* 1994. Vol. 144. № 5. P. 927–937.
46. Sabry A., Sheashaa H., El-Husseini A. et al. Proinflammatory cytokines (*TNF*- α and *IL*-6) in Egyptian patients with SLE: its correlation with disease activity // *Cytokine.* 2006. Vol. 35. № 3–4. P. 148–153.
47. Shalhoub R. J. Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function // *Lancet.* 1974. Vol. 2. P. 556–560.
48. Stasnura I., Si L., Whitstide T. L. Mononuclear-cell subsets in human idiopathic crescentic glomerulonephritis (ICGN): analysis in tissue sections with monoclonal antibodies // *J. clin. Immunol.* 1984. Vol. 4. № 3. P. 202–208.
49. Strutz F., Zeisberg M., Renziehausen A. et al. *TGF*- β 1 induces proliferation in human renal fibroblasts via induction of basic fibroblast growth factor (*FGF*-2) // *Kidney Int.* 2001. Vol. 59. № 2. P. 579–592.

50. Tahara A., Tsukada J., Tomura Y. et al. Vasopressin increases type IV collagen production through the induction of transforming growth factor-beta secretion in rat mesangial cells // *Pharmacol. Res.* 2008. Vol. 57. № 2. P. 142–150.

51. Tahara A., Tsukada J., Tomura Y. et al. Effect of vasopressin on type IV collagen production in human mesangial cell // *Regul. Pept.* 2008. Vol. 147. № 1–3. P. 60–66.

52. Tahara A., Tsukada J., Tomura Y. et al. Vasopressin stimulates the production of extracellular matrix by cultured rat mesangial cells // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007. Vol. 35. № 5–6. P. 586–593.

53. Takeuchi Y., Yamauchi K., Nakamura J. et al. Angiotensin II regulates migration in mouse cultured mesangial cells: evidence for the presence of receptor subtype-specific regulation // *J. Endocr.* 2006. Vol. 191. № 2. P. 361–367.

54. Taniguchi Y., Yorioka N., Oda H., Yamakido M. Platelet-derived growth factor, interleukin (IL)-1 beta, IL-6R and tumor

necrosis factor-alpha in IgA nephropathy. An immunohistochemical study // *Nephron.* 1996. Vol. 74. № 4. P. 652–660.

55. Wang R., Wan Q., Zhang Y. et al. Emodin suppresses interleukin-1beta induced mesangial cells proliferation and extracellular matrix production via inhibiting P38 MAPK // *Life Sci.* 2007. Vol. 80. № 26. P. 2481–2488.

56. Weissgarten J., Berman S., Efrati S. et al. Apoptosis and proliferation of mesangial cells isolated from kidneys undergoing compensatory growth following contralateral nephrectomy: role of the renin-angiotensin system // *Med. Sci. Monit.* 2007. Vol. 13. № 1. P. BR16–23.

57. Yano N., Endoh M., Nomoto Y. et al. Phenotypic characterization of cytokine expression in patients with IgA nephropathy // *J. clin. Immunol.* 1997. Vol. 17. № 5. P. 396–403.

58. Zhang K. F., Zhang L., Wu X. F. et al. Pathogenesis of rat mesangial proliferative glomerulonephritis induced by anti-Thy1 antibody // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2004. Vol. 35. № 2. P. 188–190.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 349–356

T. S. Ryabova¹, A. L. Ariev²

TO PROLIFERATION OF MESANGIAL CELLS IN ONTOGENESIS

¹Hospital of Holy Martyr George, 1 Severny pr., St. Petersburg 194354; ²St. Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015; e-mail: ariev_al@mail.ru

The article presents a review of the literature on the modern mechanisms of proliferation of mesangial cells, which underlie the development of proliferative forms of glomerulonephritis: the role of cytokines, growth factors, PIP-complex and vasoconstrictive factors.

Key words: *glomerulonephritis, proliferation of mesangial cells, ontogenesis*

С. А. Бабанов, И. А. Агаркова, П. В. Гайлис

ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТАБАКОКУРЕНИЯ

Самарский государственный медицинский университет, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: s.a.babanov@mail.ru

На основании проведенного эпидемиологического исследования изложены данные о распространенности табачной зависимости среди городского населения в крупном промышленном центре Среднего Поволжья, зависимость табакокурения от возрастных, половых, социальных характеристик. Установлено, что в общей выборке курят 49,37% мужчин, курили ранее 22,80%, никогда не курили 27,83%. Среди женщин курение распространено в 14,17% случаев, курили ранее 8,86%, никогда не курили 76,97% женщин.

Ключевые слова: табачная зависимость, распространенность, возрастно-половые особенности, уровень образования

В течение последних двадцати лет эксперты ВОЗ говорят о глобальной эпидемии табакокурения, которая охватила весь мир и неуклонно нарастает с каждым годом. На середину 90-х гг. прошлого века в мире насчитывалось 1,1 млрд курильщиков, что составляло одну треть населения планеты в возрасте старше 15 лет [13]. По прогнозам ВОЗ, к 2020 г. эпидемия табакокурения переместится из стран Западной Европы и Америки, где в течение последних 20–30 лет проводили активную антитабачную пропаганду, в развивающиеся страны, система здравоохранения которых окажется не в состоянии бороться с эпидемией из-за отсутствия средств на финансирование антикурительных программ [9, 13]. Все это в полной мере касается и Российской Федерации, где к нехватке финансовых ресурсов для активной антитабачной пропаганды присоединится общественное восприятие курения как привычки достаточно безобидной и связанной с весьма неопределенным риском для здоровья [1, 4–6].

Целью настоящей работы было изучение распространенности и интенсивности курения среди неорганизованного населения, проживающего в Красноглинском и Кировском районах Самары, и их зависимости от различных социальных факторов, а также распространенности табакокурения среди врачей и студентов медицинского университета.

Материалы и методы

Настоящее исследование проводили в рамках изучения эпидемиологии и факторов риска хронического бронхита среди взрослого городского населения Самары. Разработанная специальная стандартизированная анкета учитывала особенности как эпидемиологического, так и социологического исследования [7, 8], согласно которым вопросы должны быть адекватными; ограниченными информацией, доступной при опросе; сформулированы однозначно; не должны вызывать беспокойства; должны быть ориентированы на социокультурные традиции общества. При разработке и формулировке вопросов анкеты мы использовали как открытые вопросы, дающие респонденту свободу в выборе содержания ответа, его формулировки, отражающей неповторимость индивидуального языка, сознания и круга ассоциаций, так и закрытые, в которых опрашиваемый должен выбрать один из предлагаемых вариантов ответа [8]. Была сформирована случайная выборка из числа постоянных жителей Самары, проживающих на территории обслуживания двух районных городских поликлиник — городской больницы № 7 (преобразована из Медико-санитарной части № 18), обслуживающей Красноглинский район, и поликлиники Медико-санитарной части № 5, обслуживающей Кировский район.

Репрезентативную выборку взрослого населения Красноглинского и Кировского районов формировали на основании списков прикрепленного населения (всего прикрепленного населения в возрасте 15 лет и старше 74 298 человек, из них мужчин 31 779, женщин 42 519) методом случайных чисел. Планировалось обследовать 350 человек в каждой возрастно-половой группе (всего 4 200 человек). Отклик составил 69,79%. Прошли обследование 2 931 человек (1 272 мужчины и 1 659 женщин). Обследованная выборка составила 3,95% от прикрепленного населения в возрасте старше 15 лет.

Нами проведено изучение эпидемиологии табакокурения среди врачей, проходивших тематическое усовершенствование (72 ч) по специальности «профпатология» в Институте последипломного образования Самарского государственного медицинского университета (СГМУ). Изучение проводили методом сплошной выборки. Анкета была предложена 373 врачам (количество обучавшихся за 3 года), из них было заполнено 360 анкет (отклик 96,5 %).

Планировали также изучить эпидемиологические аспекты табакокурения среди 700 (300 юношей и 400 девушек) студентов старших курсов лечебного, педиатрического, фармацевтического и стоматологического факультетов СГМУ (по мере изучения профессиональных болезней и клинической фармакологии на кафедре, где работает один из авторов С. А. Бабанов); было заполнено 652 анкеты (263 юноши и 389 девушек) из предложенных 700 (отклик 93,14 %). Возраст врачей колебался от 28 до 57 лет, возраст студентов — от 21 до 24 лет.

Отношение к курению в обследуемой популяции рассматривали в нескольких аспектах: эпидемиологическая характеристика табакокурения в популяции, интенсивность табакокурения, зависимость распространенности табакокурения от уровня образования и семейного положения.

К курящим относили лиц, курящих не менее года в настоящее время не менее одной сигареты в сутки или бросивших курить менее года назад. К курившим ранее относили тех, кто делал это регулярно и отказался от курения более чем за один год до момента обследования. По интенсивности курения всех курильщиков делили на три подгруппы: выкуривающие до 10 сигарет в сутки (мало-

куращие), 10–20 сигарет, более 20 сигарет в сутки (злостные курильщики).

Обработку результатов исследования производили при помощи системы статистической обработки данных BIOSTAT, разработанной С. Гланц [2].

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования показали достаточно высокую распространенность табакокурения во всех возрастных группах у мужчин, особенно в возрасте 30–39 лет, а также у женщин в возрастной группе 20–29 лет, в которой доля курящих достигла 27,1%. В популяции обследованных мужчин доля курящих составила 42,94% в возрасте 15–19 лет, увеличиваясь до 59,29% в 20–29 лет ($p < 0,01$), достигая максимума в 30–39 лет — 62,18%. В более старших возрастных группах количество курящих уменьшается; так, в возрасте 40–49 лет количество курильщиков достоверно уменьшилось до 52,40% ($p < 0,05$), в возрасте 50–59 лет — до 41,13% ($p < 0,05$), составив 35,64% в возрасте 60 лет и старше (табл. 1).

Количество никогда не куривших мужчин составило 48,82% в возрасте 15–19 лет, затем достоверно снизилось до 31,16% ($p < 0,001$) в возрасте 20–29 лет, после чего в более старших возрастных группах происходило плавное снижение количества никогда не куривших, достигшее своего минимума, достоверно различающегося с возрастной группой 20–29 лет ($p < 0,05$) в возрасте 60 лет и старше. В общей выборке обследованных мужчин курят 49,37%, курили ранее 22,80%, никогда не курили 27,83%.

Среди женщин распространенность табакокурения в возрасте 15–19 лет составила 15,04%, увеличиваясь до максимума в 20–29 лет — 27,11%

Таблица 1

Распространенность табакокурения среди мужчин в различных возрастных группах

Возраст, лет	Число обследованных	Курит в настоящее время		Курил ранее		Никогда не курил	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
15–19	170	73	42,94	14	8,24	83	48,82
20–29	199	118	59,29**	19	9,55	62	31,16***
30–39	238	148	62,18	36	15,13	54	22,69
40–49	229	120	52,40*	52	22,70*	57	24,89
50–59	248	102	41,13*	87	35,08**	59	23,79
60 и старше	188	67	35,64	82	43,62	39	20,74
<i>Всего</i>	1272	628	49,37	290	22,80	354	27,83

Примечание. Здесь и в табл. 2: достоверность различий (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$) указана в сравнении с предыдущей возрастной группой

Распространенность табакокурения среди женщин в различных возрастных группах

Возраст, лет	Число обследованных	Курит в настоящее время		Курила ранее		Никогда не курила	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
15–19	226	34	15,04	11	4,87	181	80,09
20–29	273	74	27,11**	31	11,35*	168	61,54***
30–39	301	69	22,92	43	14,29	189	62,79
40–49	276	25	9,06***	26	9,42	225	81,52***
50–59	325	20	6,15	17	5,23	288	88,62*
60 и старше	258	13	5,04	19	7,36	226	87,60
<i>Всего</i>	1659	235	14,17	147	8,86	1277	76,97

($p < 0,01$). В более старших возрастных группах распространенность табакокурения снижается, составляя в возрасте 30–39 лет 22,92 %, в 40–49 лет — 9,06 % ($p < 0,001$), в 50–59 лет — 6,15 % и 5,04 % в возрасте 60 лет и старше (табл. 2).

Количество никогда не куривших женщин было достаточно велико во всех возрастных группах. При этом, в общей выборке женщин курение распространено в 14,17 % случаев, курили ранее 8,86 % и никогда не курили 76,97 % женщин. Довольно высокая доля курящих женщин в возрастных группах 15–19 лет, 20–29 лет, 30–39 лет можно связать как с большей эмансипацией этих поколений женщин, так и с эффектом агрессивной рекламы табачных компаний, адресованных молодежной среде [1, 4, 6].

Интересен тот факт, что среди мужчин и женщин, не состоящих в браке, выше доля курящих. Так, среди мужчин в 15–19 лет курят 33,33 % женатых и 43,87 % холостых, в 20–29 лет — 42,53 и 72,32 %, в 30–39 лет — 53,79 и 75,27 %, соответственно; такая же закономерность сохраняется

и в более старших возрастных группах. Среди всех обследованных мужчин курят 42,35 % состоящих в браке (313 из 739) и 59,09 % одиноких (315 из 533). Среди обследованных женщин курят 11,11 % замужних в возрасте 15–19 лет и 15,58 % одиноких, в 20–29 лет — 19,51 и 38,53 %, в 30–39 лет — 17,14 и 36,26 %, соответственно. Среди женщин старших возрастных групп большее число курящих также выявлено среди одиноких женщин. Среди всех обследованных женщин курят 10,38 % замужних (93 из 896) и 18,61 % не состоящих в браке (142 из 763).

Таким образом, видно, что большая доля курящих во всех возрастных группах наблюдается среди не состоящих в браке мужчин и женщин. Это свидетельствует о том, что данный семейный статус, сопутствующие ему одиночество, неустроенный образ жизни способствуют увеличению распространенности табакокурения в популяции (табл. 3, 4).

Интересна также распространенность табакокурения в популяции в зависимости от уровня об-

Распространенность табакокурения среди мужчин в зависимости от семейного положения

Возрастная группа, лет	Z-критерий	Женатые			Одинокие		
		всего	Курят		всего	Курят	
			абс. число	%		абс. число	%
15–19	0,500	15	5	33,33	155	68	43,87
20–29	4,098	87	37	42,53	112	81	72,32**
30–39	3,197	145	78	53,79	93	70	75,27**
40–49	2,304	184	89	48,37	45	31	68,89*
50–59	2,495	189	69	36,51	59	33	55,93*
60 и старше	2,184	119	35	29,41	69	32	46,38*
<i>Всего</i>	5,835	739	313	42,35	533	315	59,09**

Примечание. Достоверность различий (* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$) указана в сравнении с группой мужчин, состоящих в браке. Здесь и в табл.4: Z-критерий — статистический критерий сопряженности

Распространенность табакокурения среди женщин в зависимости от семейного положения

Возрастная группа, лет	Z-критерий	Замужние			Одинокие		
		всего	Курят		всего	Курят	
			абс. число	%		абс. число	%
15–19	0,323	27	3	11,11	199	31	15,58
20–29	3,324	164	32	19,51	109	42	38,53**
30–39	3,475	210	36	17,14	91	33	36,26**
40–49	3,163	201	11	5,47	75	14	18,67*
50–59	1,486	174	7	4,02	151	13	8,61
60 и старше	0,883	120	4	3,33	138	9	6,52
<i>Всего</i>	4,721	896	93	10,38	763	142	18,61**

Примечание. Достоверность различий (* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$) указана в сравнении с группой женщин, состоящих в браке

разования. Среди мужчин в возрасте 15–19 лет курят 47% с незаконченным средним образованием, 37,14% мужчин со средним и среднеспециальным образованием, в 20–29 лет — 82,75% с незаконченным средним, 70,97% — со средним, 46,29% — с высшим образованием (табл. 5). При этом наблюдается значимая достоверность различий в количестве курящих между лицами с незаконченным средним и высшим образованием ($p < 0,001$). В 30–39 лет курят 78,26% мужчин с незаконченным средним образованием, 71,25% — со средним, 49,11% — с высшим образованием. При этом наблюдается значимая достоверность различий в количестве курящих между лицами с незаконченным средним и высшим образованием ($p < 0,001$) и лицами со средним и высшим образованием ($p < 0,01$).

В возрасте 40–49 лет курят 76,74% мужчин с незаконченным средним образованием, 57,14% — со средним образованием ($p < 0,05$), 39,44% — с высшим образованием ($p < 0,05$), в 50–59 лет — 52,86% с незаконченным средним, 41,28% — со средним, 28,99% — с высшим образованием. Среди мужчин старше 60 лет курят 48,21% с незаконченным средним образованием, 31,46% — со средним образованием, 27,91% — с высшим образованием.

В общей выборке обследованных мужчин из 344 человек с незаконченным средним образованием курят 59,30%, из 487 со средним и среднеспециальным образованием — 50,10%, из 441 человек с высшим образованием — 40,81%. При этом достоверность различий в количестве курящих между лицами с незаконченным средним, с одной стороны, и лицами со средним, а также выс-

Распространенность табакокурения среди мужчин в зависимости от уровня образования

Возраст, лет	Всего	Курящие	Образование									Достоверность различий между лицами с незаконченным средним и высшим образованием
			неоконченное среднее			среднее и среднеспециальное			высшее			
			всего	курят		всего	курят		всего	курят		
				абс. число	%		абс. число	%		абс. число	%	
15–19	170	73	100	47	47	70	26	37,14	–	–	–	–
20–29	199	118	29	24	82,75	62	44	70,97	108	50	46,29**	$p < 0,001$
30–39	238	148	46	36	78,26	80	57	71,25	112	55	49,11**	$p < 0,001$
40–49	229	120	43	33	76,74	77	44	57,14*	109	43	39,44*	$p < 0,01$
50–59	248	102	70	37	52,86	109	45	41,28	69	20	28,99	–
60 и старше	188	67	56	27	48,21	89	28	31,46	43	12	27,91	–
<i>Всего</i>	1272	628	344	204	59,30	487	244	50,10*	441	180	40,81**	$p < 0,001$

Примечание. Достоверность различий (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$) указана в сравнении с предыдущей возрастной группой по уровню образования

шим образованием, с другой стороны, составляет $p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно, достоверность различия в числе курящих между лицами со средним, среднеспециальным и высшим образованием также значима ($p < 0,01$).

Среди женщин в возрасте 15–19 лет курят 21,62 % с незаконченным средним образованием, 8,70 % — со средним образованием ($p < 0,05$), в 20–29 лет — 38,03 % с незаконченным средним, 28,57 % — со средним, 17,53 % — с высшим образованием, в 30–39 лет — 29,41 % с незаконченным средним образованием, 23,58 % — со средним, 15,05 % — с высшим образованием (табл. 6). В возрасте 40–49 лет курят 12,66 % женщин с незаконченным средним образованием, 9,09 % — со средним образованием, 6,12 % — с высшим образованием, в 50–59 лет — 8,13 % с незаконченным средним, 6,19 % — со средним, 3,81 % — с высшим образованием. Среди женщин старше 60 лет курят 6,74 % с незаконченным средним образованием, 5,15 % — со средним, 2,78 % — с высшим образованием. В общей выборке обследованных женщин из 575 человек с незаконченным средним образованием курят 18,61 %, из 619 человек со средним и среднеспециальным образованием — 13,73 %, из 465 женщин с высшим образованием курят 9,25 %.

При этом достоверность различий в количестве курящих между женщинами с незаконченным средним, с одной стороны, и женщинами со средним, среднеспециальным, а также высшим образованием, с другой, составляет $p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно, достоверность различия в числе курящих между лицами со средним, среднеспе-

циальным и высшим образованием также значима ($p < 0,05$).

Таким образом, видно, что наибольшая распространенность курения выявлена среди мужчин и женщин с незаконченным средним образованием, а также средним и среднеспециальным. Данное обстоятельство, на наш взгляд, можно связать с тем, что низкий образовательный ценз ведет к соответствующей низкой социальной культуре и, тем самым, не в полной мере позволяет осознать вред и опасность табакокурения; кроме того, по всей видимости, сама социальная среда у лиц с незаконченным средним и разновидностями среднего образования предрасполагает к данному пагубному пристрастию.

Анализировали также интенсивность табакокурения среди обследованных. Доля малокурящих мужчин, составив 54,79 % в возрасте 15–19 лет, в 20–29 лет снизилась до 35,59 % ($p < 0,05$), составив в 30–39 лет 19,60 % ($p < 0,01$). Дальнейшие колебания количества малокурящих мужчин не носили характера достоверных изменений. В общей обследованной выборке мужчин количество малокурящих составляет 30,10 %. Максимальное количество злостных курильщиков среди мужчин зарегистрировано в возрастной группе 30–39 лет — 29,05 %, составляя в общей выборке мужчин 18,31 %. Доля умеренных курильщиков, составляя 38,36 % в возрасте 15–19 лет, увеличивается в 20–29 лет до 55,93 % ($p < 0,05$), далее оставаясь во всех возрастных группах практически стабильной и самой многочисленной в общей выборке обследованных мужчин — 51,59 %.

Таблица 6

Распространенность табакокурения среди женщин в зависимости от уровня образования

Возраст, лет	Всего	Курящие	Образование									Достоверность различий между лицами с незаконченным средним и высшим образованием
			неоконченное среднее			среднее и среднеспециальное			высшее			
			всего	курят		всего	курят		всего	курят		
				абс. число	%		абс. число	%		абс. число	%	
15–19	226	34	111	24	21,62	115	10	8,70*	–	–	–	–
20–29	273	74	71	27	38,03	105	30	28,57	97	17	17,53	$p < 0,01$
30–39	301	69	102	30	29,41	106	25	23,58	93	14	15,05	$p < 0,05$
40–49	276	25	79	10	12,66	99	9	9,09	98	6	6,12	–
50–59	325	20	123	10	8,13	97	6	6,19	105	4	3,81	–
60 и старше	258	13	89	6	6,74	97	5	5,15	72	2	2,78	–
<i>Всего</i>	1659	235	575	107	18,61	619	85	13,73*	465	43	9,25*	$p < 0,001$

Примечание. Достоверность различий (* $p < 0,05$) указана в сравнении с предыдущей возрастной группой по уровню образования

Среди женщин интенсивность курения была меньшей, больше всего было выявлено лиц, выкуривающих до 10 сигарет в сутки, — 55,74 %, количество умеренно курящих составило 36,17 % и количество злостных курильщиков — 8,09 %.

Нами проведено изучение эпидемиологии табакокурения среди 360 врачей, проходивших тематическое усовершенствование по специальности «профпатология» в Институте последипломного образования СГМУ. Прошли анкетирование 133 мужчины и 227 женщин. Выявлено, что среди мужчин-врачей курят 63 человека (47,37 %), ранее курили 22 (16,54 %), 48 мужчин (36,09 %) никогда не курили. Анализ интенсивности табакокурения среди мужчин-врачей показал, что 9 человек (14,29 %) курят до 10 сигарет в сутки, 32 человека (50,79 %) — 10–20 сигарет в сутки, 22 (34,92 %) — более 20 сигарет в сутки. Среди 227 женщин-врачей курят 59 человек (25,99 %), курили ранее 31 (13,66 %), никогда не курили 137 (60,35 %). Среди курящих женщин-врачей 23 (38,98 %) курят до 10 сигарет в сутки, 28 (47,46 %) — 10–20 сигарет в сутки, 8 (13,56 %) — более 20 сигарет в сутки.

Нами было проведено исследование социально-гигиенических аспектов курения среди 263 юношей и 389 девушек студентов старших курсов СГМУ. Выявлено, что среди юношей 58,6 % курят в настоящее время, 9,1 % курили ранее и 32,3 % никогда не курили. Анализ интенсивности курения юношей-студентов показал, что 29,2 % из них курят до 10 сигарет в сутки, 55,8 % — 10–20 сигарет в сутки и 14,9 % — более 20 сигарет в сутки. Среди 389 проанкетированных девушек-студенток медицинского вуза курят 20,3 %, ранее курили 9,3 % и 70,4 % никогда не курили. Из курящих в настоящее время девушек-студенток 70,9 % курят до 10 сигарет, 21,5 % — 10–20 сигарет и 7,6 % — свыше 20 сигарет.

Заключение

Таким образом, анализ эпидемиологической характеристики табакокурения в неорганизованной городской популяции Самары свидетельствует о достаточно высокой распространенности и интенсивности табакокурения как среди мужчин, так и среди женщин, особенно в молодежной среде. Выявлена зависимость распространенности табакокурения от уровня образования, семейного положения; наименьшая доля курящих среди мужчин и женщин выявлена среди лиц с высшим образованием и состоящих в браке.

Полученные данные сравнимы с результатами, полученными другими исследователями в разных регионах Российской Федерации. Так, в Москве курят 50,9 % мужчин и 11,4 % женщин [7], в Вологодской области — 57,0 % мужчин и 10,0 % женщин [1], в Башкортостане — 62,1 % мужчин и 3,6 % женщин [4].

Анализ распространенности курения среди медицинских работников говорит о необходимости проведения активных антисмокинговых мероприятий в данной среде, интегрирующих усилия различных специалистов, так как трудно переоценить роль врача в первичной и вторичной профилактике курения, особенно в России, где традиционно вопросами здоровья призван заниматься медицинский работник. Вместе с тем, всерьез участвовать в профилактике курения врач может, только если не курит сам. Доктор-курильщик, причиняя вред собственному здоровью, к тому же подает негативный пример своим больным. Поэтому во многих развитых странах мира снижению распространения курения среди населения предшествовало его снижение среди врачей. К примеру, в США за период 1974–1991 гг. доля курящих среди врачей упала с 18,8 до 3,3 % [11], а при целевой профилактике табакокурения в госпитале Джона Хопкинса только за один год курение снизилось на 25 % от общего числа курящих (с 21,7 до 16,2 %) [12]. В России и Литве курят 57,9 и 38,0 % мужчин-врачей, 19,4 и 9,9 % женщин-врачей [5, 10], соответственно, что сопоставимо с данными, полученными нами среди самарских врачей.

На наш взгляд, необходим запрет курения не только в медицинских учреждениях, но и на различных конференциях, симпозиумах, съездах врачей, — это одновременно символическое и глубоко практическое действие, уже давно используемое европейскими медицинскими ассоциациями. Не менее важно участие врачей в общественной деятельности по контролю пандемии табакокурения, для чего необходимо владеть навыками эффективного противодействия извращению научных фактов, финансируемому табачной индустрией, приемами антирекламы табачных изделий. Кроме того, необходим отказ всех структур здравоохранения от финансовой поддержки, предоставляемой им табачной промышленностью. Все это открывает широкие пути для антисмокинговой пропаганды, которая поможет как студентам медицинского университета, так и врачам самим избежать многих пагубных последствий курения, так и служить примером здорового образа жизни для своих пациентов.

Известно, что борьба с табакокурением проходила разные этапы. В свое время борьба с курени-

ем сводилась к жестоким мерам. При основателе династии Романовых царе Михаиле Федоровиче при уличении в курении первый раз наказывали 60 ударами палками по стопам, во второй раз — отрезанием носа и ушей. По Соборному уложению 1649 г. (глава 25, статья 11) торговля табаком наказывалась смертной казнью, а за многократное употребление табака «рвали ноздри». Современное общество не столь жестоко к курящим людям. Европейская хартия о запрещении табака гласит, что каждый человек имеет право на свежий воздух, свободный от табачного дыма; имеет право на информацию о риске для здоровья, связанном с употреблением табака; все люди имеют право на свободный от табачного дыма воздух в закрытых общественных местах и транспорте [3]. На поведение молодежи большое влияние оказывает среда, и если молодой человек видит, что его окружение — учителя, родители, друзья — курят, а модели, предлагаемые в фильмах и журналах, изображены с сигаретой, то это, несомненно, будет способствовать увеличению числа молодых курильщиков, что нельзя не учитывать при организации антитабачной пропаганды. В США с 1976 г. по инициативе Американского противоракового общества ежегодно 19 ноября отмечается как «День отказа от курения», а по инициативе ВОЗ 31 мая, начиная с 1988 г., объявлен Всемирным днем без табака. В настоящее время в Российской Федерации принимаются меры для борьбы с табакокурением на государственном уровне, принят Федеральный закон «Об ограничении курения табака» (Федеральный закон № 87 принят Государственной думой Федерального собрания РФ 21.06.2001 г., подписан президентом РФ 10.07.2001), не только ограничивающий табакокурение в общественных местах, но и накладывающий запреты на публичное курение видных представителей политики, культуры, спорта, медицины, чтобы ограничить косвенную рекламу куре-

ния, пропаганду образа курящего человека. Таким образом, видно, что разработка мер общественно-го и медицинского характера по борьбе с табакокурением должна строиться с учетом возрастных, профессиональных, социальных, ментальных особенностей населения, что является сложным, но необходимым процессом. Необходимо сделать все для маргинализации табака в обществе.

Литература

1. Аарва П., Пиетила И., Максимова Т. и др. Распространенность курения среди взрослого населения Вологодской области // В сб.: Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний: Матер. Всерос. науч. конф. М., 1999. Т. 2. С. 2–3.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999.
3. Европейская хартия о запрещении табака // Всемирный форум здравоохранения. 1989. Т. 10. № 1. С. 118–119.
4. Исхаков Э. Р. Роль образовательных программ в профилактике, лечении и реабилитации больных с хроническими обструктивными болезнями легких (опыт республики Башкортостан): Автореф. дис. докт. мед. наук. Барнаул, 2000.
5. Максимова Т. М. Состояние здоровья и проблемы медицинского обеспечения работников здравоохранения // Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и истории медицины. 2000. № 3. С. 14–19.
6. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: МедиаСфера, 1998. С. 121–145.
7. Чазова Л. В., Мухаметжанова Р. Ф., Биличенко Т. Н. и др. Распространенность и прогностическая значимость симптомов хронического бронхита, выявленного на основании стандартного опроса (эпидемиологическое проспективное исследование) // Тер. арх. 1991. № 11. С. 92–96.
8. Ядов В. А. Социологическое исследование: методология, программа, методы. М., 1987. С. 23–29.
9. Chollat-Traguet C. Оценка антитабачной деятельности. Опыт и руководящие принципы. ВОЗ. Женева, 1999. С. 12–37.
10. Gostaustas A. Smoking in Lithuania // IUATLD News. Bulletin on Tobacco and Health. 1994. Vol. 7. P. 18–21.
11. *Smokeless tobacco Use in the US*, NCI Monograph. 1989. Vol. 8. P. 5–105.
12. Stillman F. A., Becker D. M., Swank R. T. et al. Ending smoking at the Johns Hopkins Medical Institutions // J. Amer. Med. Ass. 1990. Vol. 264. № 12. P. 1565–1569.
13. WHO Technical Report Series 862. Hypertension Control Report of a WHO Expert Committee. Geneva, 1996.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 357–363

S. A. Babanov, I. A. Agarkova, P. V. Gailis

AGE AND GENDER FEATURES OF TOBACCO SMOKING

Samara State Medical University, 89 ul. Chapayevskaya, Samara 443099; e-mail: s.a.babanov@mail.ru

On the basis of the conducted research, prevalence of tobacco smoking and its intensity are described as well as dependence on gender and age in an urban population of the middle Volga region (on the example of the city of Samara). It is proved, that in a general selection among men and women smoke: 49,37 and 14,17%; smoked before: 22,80 and 8,86%; never smoked: 27,83 and 76,97% of inspected men and women, accordingly. The contribution of the education level and marriage status are set in epidemiology of tobacco smoking dependence. Authors consider the development of public and medical measures in a fight against tobacco smoking should be realized, taking into account the gender, age, social and mental features of population, which is a difficult, but necessary process.

Key words: epidemiology of tobacco smoking, age, gender, education level

С. С. Бутакова, А. Д. Ноздрачев

КАЛЬЦИТОНИН — КОНТРИНСУЛЯРНЫЙ ГОРМОН

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, В. О., Университетская наб., 7/9;
e-mail: butalana07@list.ru

Работа посвящена анализу современных литературных данных об участии кальцитонина в обмене глюкозы. На основании анализа ретроспективных и текущих литературных источников выявлено контринсулярное действие кальцитонина на метаболизм глюкозы. Дано обоснование антагонизма действия кальцитонина по отношению к инсулину на пререцепторном, клеточном уровне и на уровне печени. Установлено нарушение обмена глюкозы под влиянием кальцитонина, характеризующееся гипергликемией, инсулинорезистентностью и нарушением толерантности к глюкозе. Обсуждается диабетогенность действия кальцитонина и его роль как «фактора риска» в развитии метаболического синдрома и сахарного диабета.

Ключевые слова: кальцитонин, инсулин, обмен глюкозы, контринсулярный гормон

У человека и млекопитающих кальцитонин (КТ) вырабатывается парафолликулярными клетками щитовидной железы, у птиц и низших позвоночных — в ультимобранхиальных железах. Парафолликулярные, или светлые, клетки (их еще называют С-клетки), отличающиеся гистологически и цитохимически от фолликулярных клеток, секретирующих тироксин, были описаны Е. С. Vaber еще в 1876 г. Однако КТ был открыт только в 1962 г. D. H. Corr и В. Cheney. Кальцитонин — кальций-и-фосфорпонижающий гормон — стал рассматриваться как важный кальцийрегулирующий фактор, наряду с паратгормоном и витамином D. КТ — полипептид, молекула которого состоит из 32 аминокислотных остатков, его молекулярная масса около 3,6 кДа. Вместе с КТ на С-терминале секретируется катакальцин — второй кальцийрегулирующий гормон. Оба гормона секретируются совместно в эквимолярных количествах. Установлено, что катакальцин увеличивает гипокальциемическое действие КТ в 5 раз [41] и что оба гормона локализованы в одних и тех же клетках и нейросекреторных гранулах нормальных щитовидных желез плодов и взрослых людей и в С-клетках медуллярных опухолей щитовидных желез [19].

Неизвестно, имеет ли катакальцин важную физиологическую роль в организме человека, но то, что он секретируется вместе с КТ, позволяет

предположить, что многие влияния КТ обусловлены благодаря действию этих двух гормонов [41]. Прогормоном КТ является прокальцитонин — пептид, состоящий из 116 аминокислот и имеющий молекулярную массу 14,5 кДа [40]. Прокальцитонин образуется в результате разделения после проникновения в эндоплазматический ретикулум [47]. Впервые прокальцитонин был описан в 1984 г., в настоящее время его считают специфическим маркером инфекции [62].

С-клетки щитовидной железы, несомненно, являются основным источником КТ. В щитовидной железе КТ содержится в концентрации 67 ± 12 нг/г, а в нетиреоидных тканях этого гормона примерно 40 нг/г [23]. При использовании радиоиммунологического, иммунофлуоресцентного методов показано наличие кальцитонинподобной иммунореактивности в гипофизе, спинномозговой жидкости, легких, вилочковой железе, кишке, печени, мочевом пузыре и некоторых других тканях [23, 25]. Наивысшие концентрации КТ найдены в зоне, окружающей задний гипоталамус, в срединном возвышении и в гипофизе. В ЦНС и периферической нервной системе продуцируется КТ-ген-родственный пептид — потенциальный вазодилататор, который является одним из принципиальных регуляторов мозгового кровообращения. Определен ген КТ, который находится на 11-й хромосоме. Существует две копии — *CALCA*-ген и *CALCB*-ген. Первоначально происходит РНК-транскрипция *CALCA*-гена, который продуцирует 32АА КТ и 37АА КТ-ген-родственный пептид [37]. Наличием внетиреоидного КТ в организме, возможно, можно объяснить затруднения, связанные с установлением значения дефицита этого гормона экспериментально у животных и после тиреоидэктомии у людей [41].

Физиологические функции зрелого КТ у человека пока еще остаются неизвестными, до сих пор не определены нарушения, которые возникают в организме при избытке или дефиците зрелого КТ.

Основным фактором, контролирующим освождение КТ, является концентрация кальция в крови. Повышение его уровня стимулирует секрецию КТ, в то время как гипокальциемия ее подавляет. Существует реципрокная взаимосвязь секреции КТ и паратгормона. Изменения в секреции КТ происходят быстрее и более кратковременны, чем изменения в секреции паратгормона [28].

Секрецию КТ регулируют многие факторы. Ее усиливают глюкагон [17], гастрин [29], холецистокинин, церуленин [22], глюкокортикоиды [9], энкефалины [12], витамин D_3 [68], дефицит фосфора [26] и магния [21] (в то время как в физиологических условиях магний не играет существенной роли в регуляции секреции КТ [48]), пролактин, половые гормоны [56]. Помимо того, полагают, что половые гормоны влияют или модулируют чувствительность к КТ [45]. На секрецию КТ влияет также тонус α - и β -адренергической и парасимпатической вегетативной нервной системы [36]. О влиянии соматостатина на секрецию КТ имеются противоречивые данные [41]. Считают, что регуляция секреции КТ происходит по принципу отрицательной обратной связи [39].

Хорошо известно гипокальциемическое действие КТ, вызывающее торможение резорбции костей и отложение в них минерализованного кальция, снижение интенсивности всасывания Ca^{2+} эпителием кишки и усиление экскреции Ca^{2+} в почках. КТ по механизму своего действия относится к мембранотропным гормонам [16]. Действие КТ на обмен кальция обусловлено снижением проницаемости мембран для Ca^{2+} . Специфические молекулярные рецепторы, обладающие большим сродством к КТ, найдены в мембране клеток органов-мишеней — костная ткань, почки, кишечник. Считают, что реализация эффектов КТ связана с активацией аденилатциклазной системы и накоплением в клетках-мишенях цАМФ.

Рядом исследований установлено влияние КТ на органы, в клетках которых не выявлены специфические рецепторы этого гормона. «Внекостные» эффекты КТ проявляются в отношении многих возбудимых тканей: сократительный миокард, гладкомышечные, нервные клетки, железы внешней и внутренней секреции и др. Наличие специфических и неспецифических органов и тканей, на которые КТ оказывает влияние, обуславливает его эффекты и позволяет считать его гормоном широкого спектра действия. В настоящее время известно неметаболическое (болеутоляющее, вазодилатирующее, гипотензивное [43]) и метабо-

лическое (аноректическое и гипергликемическое) действие КТ. Выявлены и некоторые механизмы действия КТ. Так, установлены ионные механизмы болеутоляющего действия КТ. Гормон оказывает двухфазное действие на входящий кальциевый ток в мембране нейрона моллюска, усиливая его при низких концентрациях (10^{-9} – 10^{-7} М) и уменьшая — при высоких (10^{-6} М). Полагают о наличии двух компонентов механизма болеутоляющего действия КТ — синаптическом (медиаторном), проявляющемся при низких концентрациях, и внесинаптическом (модуляторном) — при высоких концентрациях гормона [5]. Показан кальциевый механизм и участие кальциевых каналов L -типа в гипергликемическом эффекте КТ [7].

Особый интерес представляют данные о влиянии КТ на обмен углеводов. Рядом исследований обнаружен гипергликемический эффект КТ [2–4, 6, 8, 24, 34, 53, 64]. Показано снижение толерантности к глюкозе под влиянием КТ у лабораторных животных [4, 18] и у лиц с нормальной [24] и пониженной толерантностью к глюкозе [46], причем снижение содержания Ca^{2+} в крови пропорционально толерантности к глюкозе [50].

Установлено стимулирующее влияние КТ на глюконеогенез и гликогенолиз [3, 43, 64–66]. КТ вызывает значительное повышение содержания Ca^{2+} в митохондриях и микросомах гепатоцитов, значительную стимуляцию гидролиза гликогена и образование глюкозы в гепатоцитах, хотя влияние КТ слабее, чем действие глюкагона [65].

Особого внимания заслуживают исследования по изучению влияния КТ на секрецию инсулина и глюкагона. Установлено ингибирующее действие КТ на секрецию инсулина, вызванную разными стимуляторами. Так, отмечено, что КТ тормозит секрецию инсулина, вызванную глюкозой [18, 69], и ухудшает утилизацию глюкозы у здоровых, страдающих ожирением и лиц с предиабетом [53]. КТ понижает стимулированную аргинином секрецию инсулина и увеличивает уровень глюкозы в крови, вызванный этой аминокислотой у здоровых лиц [52, 54]. КТ *in vivo* ингибирует секрецию инсулина, стимулируемую глюкозой, холецистокином-8, бомбезином, гастринстимулирующим пептидом, но не оказывает существенного действия на базальную секрецию инсулина [20]. При введении кальция эндогенный КТ значительно снижает базальную секрецию инсулина [27]. В наших предыдущих исследованиях [2, 18] показано, что КТ не влияет на исходный уровень инсулина, но замедляет его секрецию при глюкозотолерантном

тесте, то есть возникает как бы запаздывание секреторной реакции β -клеток. Механизм действия КТ на секрецию инсулина остается невыясненным. Возможно, гипокальциемия, вызванная введением КТ, ведет к уменьшению концентрации внутриклеточного Ca^{2+} в цитозоле β -клеток, что, по-видимому, тормозит выход секреторных гранул и приводит к запаздыванию секреции инсулина.

Установлено также значительное повышение уровня глюкозы в крови и параллельное снижение базальной секреции инсулина после подкожного [34] и внутривенного введения КТ людям [53]. Аналогичное влияние КТ на секрецию инсулина показано и в исследованиях *in vitro*. В изолированной перфузируемой поджелудочной железе крыс КТ дозозависимо тормозит освобождение инсулина и частично блокирует подавляющее действие 16,7 ммоль глюкозы на секрецию глюкагона [57]. Данные, полученные *in vivo* [46], подтверждают результаты этих исследований.

При проведении пробы у людей на толерантность к глюкозе выявлено, что КТ значительно подавляет секрецию инсулина (первичное действие) и снижает опосредованную глюкозой супрессию глюкагона (дополнительное действие). Ю. М. Држевецким и соавт. [10] показано, что введение бычьего КТ в дозе 1 ед МРС/кг массы тела не влияет на базальную инсулиновую активность сыворотки крови лабораторных животных, но тормозит ее увеличение после нагрузки глюкозой. Автор отмечает отсутствие корреляции между понижением секреции инсулина и гипокальциемическим действием КТ. Эта особенность выявляется и в исследованиях R. Ziegler [69]. Введение КТ вызывает у людей ухудшение ассимиляции глюкозы и секреции инсулина, несмотря на нормокальциемию. На фоне гиперкальциемии значительно повышается ассимиляция глюкозы и секреция инсулина, стимулированная глюкозой.

A. Starke [55] установлено, что КТ подавляет секрецию глюкагона и снижает уровень глюкозы у лиц с инсулинзависимым диабетом. У здоровых лиц двухчасовая инфузия КТ вызывает падение секреции инсулина и глюкагона, в то время как уровень глюкозы повышается. Помимо того, под влиянием КТ даже низкий базальный уровень глюкагона у здоровых лиц значительно понижается. В исследованиях на крысах также показано понижение базального уровня глюкагона и стимуляция его секреции при инсулиновой гипогликемии после инъекции свиного кальцитонина [2, 18].

Установлено ингибирующее влияние КТ на стимулированное инсулином поглощение глюкозы мышечной и эпидидимальной жировой тканью *in vivo* и *in vitro* [7, 35]. Это влияние КТ не связано с гипокальциемией [35]. Снижение потребления глюкозы периферическими тканями под влиянием КТ свидетельствуют о повышении тканевой резистентности к инсулину. К такому же заключению пришли T. Gasinska и соавт. [33], установившие снижение чувствительности к экзогенному инсулину при введении КТ у людей без ожирения.

Существование большого числа точек приложения действия КТ на обмен глюкозы обуславливает сложность и многообразие нарушений метаболических процессов, которые могут возникать в условиях гиперкальцитонинемии. Совокупность этих изменений выражается в нарушении толерантности к глюкозе. В свою очередь, нарушение толерантности к глюкозе выделяется в отдельную форму патологии углеводного обмена, которое может быть предстadium сахарного диабета и при неблагоприятных условиях может развиться в явный сахарный диабет. Иными словами, как свидетельствуют приведенные данные, КТ проявляет антиинсулярное действие на обмен глюкозы.

Известно, что антагонистами инсулина являются вещества, которые способны либо непосредственно подавлять действие инсулина или разрушать его молекулу, либо оказывать противоположное инсулину метаболическое действие. Исходя из этих представлений, попытаемся кратко обосновать антагонизм действия КТ по отношению к инсулину на примере тканей-мишеней для инсулина — печени, мышечной и жировой ткани, поскольку, как известно [14], нарушение гомеостаза глюкозы может возникнуть на следующих уровнях: пререцепторном (изменение структуры и функции поджелудочной железы и/или инсулина), клеточном (нарушение чувствительности к инсулину жировой и мышечной ткани) и на уровне печени (повышение продукции глюкозы).

Итак, в отличие от инсулина, усиливающего процессы гликогенеза и уменьшающего процессы глюконеогенеза, КТ стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез [3, 43, 64–67]. Антагонизм действия КТ проявляется и в отношении его влияния на активность ключевых ферментов гликолиза в клетках печени. Так, при внутривенном введении инсулина интактным кроликам и крысам наблюдалось одновременно со снижением уровня гликемии также уменьшение глюкозо-6-фосфатазной активности печени [15], в то время как КТ вызы-

вал значительное повышение последней в микросомах печени взрослых крыс [65]. КТ оказывает противоположное инсулину гипергликемическое действие на уровень глюкозы крови [2–4, 6, 8, 24, 34, 53, 64].

При действии инсулина на клетки мышечной, жировой ткани наблюдается, в первую очередь, отчетливое и быстрое усиление проникновения глюкозы через плазменную мембрану внутрь клетки. КТ же полностью подавляет стимулированное инсулином потребление глюкозы мышечной и жировой тканями [7, 35]. Данные об ингибировании КТ поглощения глюкозы мышечной и жировой тканями, стимулированное инсулином, свидетельствует об антагонистической взаимосвязи инсулина и КТ в действии этих гормонов на периферические ткани. Однако мы не можем считать, что КТ — гипергликемический гормон, такой как, например, гидрокортизон, поскольку введение одного КТ не изменяло спонтанного поглощения глюкозы мышечной и жировой тканями [7, 35]. И, наконец, следует отметить значительное ингибирование секреции инсулина под влиянием КТ [2, 10, 18, 52, 70].

Таким образом, КТ оказывает противоположное действию инсулина влияние на гомеостаз глюкозы на пререпторном уровне (тормозит секрецию и биологический эффект инсулина), на клеточном уровне (снижает чувствительность к инсулину мышечной и жировой ткани) и на уровне печени (усиливает гликогенолиз и глюконеогенез), результатом чего является гипергликемия, инсулинорезистентность и нарушение толерантности к глюкозе. Как известно, в соответствии с концепцией G. M. Reaven [49], инсулинорезистентность является базовым компонентом метаболического синдрома [14], наряду с ожирением, артериальной гипертензией, дислипидемией (повышенный уровень триглицеридов и низкий уровень холестерина ЛПВП), нарушениями углеводного обмена (высокая гликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе). Прогрессирование метаболического синдрома ведет к развитию преддиабета, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, неалкогольной жировой болезни печени (неалкогольный стеатогепатит), подагры, синдрома гиперандрогении (поликистоз яичников) и раку. По мнению некоторых авторов [1], снижение тканевой чувствительности к инсулину является важным звеном в патогенезе сахарного диабета, а факторы, вызывающие снижение чувствительности к инсулину, можно рассматривать как факторы риска заболеваемости сахарным диабетом. Поэтому, на наш взгляд, можно

полагать, что в отношении гомеостаза глюкозы КТ при определенных условиях может выступать в качестве «фактора риска» развития метаболического синдрома и сахарного диабета.

Одной из причин инсулинорезистентности пререпторного типа является наличие в циркуляции антагонистов инсулина, которые могут быть гормональной и негормональной природы. К гормональным антагонистам относятся глюкагон, кортикостероиды, катехоламины, соматотропный гормон (СТГ) и другие факторы, они являются контринсулярными по механизму действия на некоторые метаболические процессы. Антагонизм их в отношении действия инсулина проявляется и на уровне инсулинорецепторной системы. В связи с этим, следует отметить, что КТ увеличивает содержание ингибиторов инсулина, приводящих к снижению его биологической активности. Так, под влиянием КТ повышается уровень СТГ, катехоламинов и кортизола в крови [32, 43, 44]. К негормональным антагонистам инсулина относятся антитела к инсулину и антитела к инсулиновым рецепторам, кетоновые тела, свободные жирные кислоты, син-альбумин. КТ значительно увеличивает концентрацию свободных жирных кислот в сыворотке крови и в цитозоле печени [66], понижает уровень С-пептида в крови [46], что свидетельствует о повышении концентрации проинсулина — менее активной формы инсулина.

Ca^{2+} играет определенную роль не только в секреции, но и в реализации действия инсулина. По полученным данным *in vitro*, Ca^{2+} увеличивает активность рецепторов инсулина в адипоцитах крыс, в результате чего снижается диссоциация гормона с мембраной этих клеток и, следовательно, увеличивается эффективность действия гормона [63]. Косвенно можно полагать, что КТ, понижая уровень Ca^{2+} , может снижать активность рецепторов инсулина.

Приведенные данные позволяют считать, что КТ является контринсулярным гормоном. Помимо гипокальциемического действия, КТ проявляет и антиинсулярное, участвуя в регуляции обмена глюкозы. Небезынтересно отметить, что и такие сахароповышающие контринсулярные гормоны, как глюкагон, адренкортикотропный гормон, СТГ, глюкостероиды, тироксин, также оказывают и гипокальциемический эффект, то есть как и КТ принимают участие в регуляции обмена кальция и глюкозы, что является дополнительным подтверждением функциональной взаимосвязи кальциевого и углеводного обмена.

Особого внимания заслуживает тот факт, что метаболические нарушения, вызванные введением КТ, наблюдаются и при сахарном диабете. Так, значительное повышение активности лактатдегидрогеназы найдено при диабете [11], в преддиабетическом состоянии и склонности к диабету [51] и после введения КТ [3], повышение уровня свободных жирных кислот отмечается на фоне инъекции КТ [66] и у больных инсулинзависимым диабетом натощак и после приема пищи [30].

Следует отметить и появление антител к КТ в крови крыс при аллоксановом диабете, которое отмечается только при высоком уровне сахара в крови. Между уровнем сахара в крови и антителами к КТ найдена зависимость. Авторы [13] полагают, что появление аутоантител к КТ служит патогенетическим фактором развития гипергликемии при аллоксановом диабете.

Анализ данных об антагонистическом по отношению к инсулину действии КТ позволяет сделать предположение о диабетогенности этого гормона.

Многие лекарственные препараты ухудшают секрецию инсулина, а некоторые вызывают токсические поражения β -клеток поджелудочной железы. Известны случаи нарушений, связанные с чрезмерной секрецией или экзогенным введением гормонов-антагонистов инсулина, приводящие к развитию сахарного диабета. Так, стероидный диабет может возникнуть при гиперсекреции глюкокортикоидов или их длительном применении в качестве лечебного средства и не возникает в случае гиперсекреции других стероидных гормонов, таких как минералокортикоиды или половые гормоны, которые оказывают незначительный эффект на обмен углеводов. Что касается кальцитонина, в литературе нет единого мнения о диабетогенности его действия, а фактические данные весьма разноречивы [31, 34]. Клинические наблюдения за больными с болезнью Педжета, длительно получавшими КТ, неоднозначны. Одни авторы [34] описывают гипергликемический эффект синтетического лосевого КТ и наличие строгой обратной корреляции между уровнем кальция в плазме и содержанием в ней глюкозы, другие же [31] не обнаружили признаков сахарного диабета у больных этой болезнью даже после 8 лет применения КТ. Эти данные позволяют предположить, что диабетогенное действие КТ проявляется не всегда, а, по-видимому, при изменениях исходного состояния β -клеток поджелудочной железы. Допустимо предположить, что КТ, длительно присутствующий в крови в высоких концентрациях, особенно

при неблагоприятных условиях (ожирение, возраст, отягощенная наследственность и др.), может действовать на инсулиновые рецепторы опосредованно через метаболические процессы и вызывать развитие относительной инсулиновой недостаточности, обусловленной снижением биологической активности инсулина. В наших исследованиях показано нарушение толерантности к глюкозе у детей 10–14 лет с ожирением I степени [6], а также более выраженные нарушения толерантности к глюкозе у половозрелых и старых крыс при проведении глюкозотолерантного теста на фоне введения КТ [4].

Препараты КТ в настоящее время эффективно применяют для лечения гиперкальциемических состояний (гиперпаратиреоз, интоксикации витамином D), остеопороза и остеоартрита [59], спортивного травматизма, для ускорения заживления костных переломов, обезболивания при метастазах в костной ткани, фантомных болей [61], мигрени [60], в стоматологии [38], психиатрии [58], при лечении болей в спине, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Полагают, что недостаток КТ может быть фактором в развитии остеопороза [42]. Противопоказаниями для применения КТ являются гипокальциемия, беременность, лактация. Следует иметь в виду и то обстоятельство, что при хроническом увеличении содержания КТ в крови (как в результате лечения этим гормоном, так и в случае КТ-продуцирующих опухолей) органы-мишени адаптируются к КТ и перестают реагировать на него. В отношении β -клеток это означает, что они прекращают отвечать нарушением своей функции на увеличение уровня КТ в плазме. Но эта адаптация обратима: после перерыва в применении КТ исходная реакция органа-мишени на этот гормон восстанавливается [70]. Помимо того, усиленная секреция КТ встречается при стрессовых ситуациях, в связи с чем возникает гиперкальцитонинемия [9]. В этих ситуациях эндогенный КТ может оказывать такое же влияние на регуляцию обмена углеводов, как вводимые извне препараты гормона.

Приведенные данные об участии кальцитонина в регуляции обмена глюкозы свидетельствуют о контринсулярном характере его действия, расширяют представления о его физиологической роли и позволяют учитывать его влияние на обмен глюкозы при назначении препарата в клинической практике.

Литература

1. Баранов В. Г., Ярошевский Ю. А. Об относительной инсулиновой недостаточности как первичном факторе патогенеза спонтанного сахарного диабета // Пробл. эндокринологии. 1980. Т. 26. № 2. С. 3–7.
2. Бутакова С. С. Кальцитонин — модулятор секреторного процесса поджелудочной железы // В сб.: Механизмы функционирования висцеральных систем: VI Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 50-летию открытия А. М. Уголевым мембранного пищеварения: Тез. докл. СПб.: Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 2008. С. 26–27.
3. Бутакова С. С. Некоторые механизмы гипергликемического действия кальцитонина // В сб.: Механизмы функционирования висцеральных систем: VII Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 160-летию со дня рожд. И. П. Павлова: Тез. докл. СПб.: Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 2009. С. 87–88.
4. Бутакова С. С. Динамика гликемии у крыс различных возрастных групп и пола после нагрузки глюкозой на фоне введения кальцитонина // В сб.: Механизмы функционирования висцеральных систем: VII Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 160-летию со дня рожд. И. П. Павлова: Тез. докл. СПб.: Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 2009. С. 84–85.
5. Бутакова С. С., Игнатов Ю. Д. Влияние кальцийрегулирующих гормонов на болевую чувствительность крыс // Экспер. и клин. фармакология. 1996. Т. 59. № 2. С. 9–11.
6. Бутакова С. С., Ноздрачев А. Д. Влияние кальцитонина на характер алиментарной гипергликемии у детей с ожирением I степени // Вестн. СПбГУ. 2009. Вып. 2 (Сер. 3). С. 64–70.
7. Бутакова С. С., Ноздрачев А. Д. Влияние кальцийрегулирующих гормонов и модуляторов кальциевых каналов на потребление глюкозы мышечной и жировой тканью *in vivo* и *in vitro* // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 147. № 8 (август). С. 133–137.
8. Бутакова С. С., Ноздрачев А. Д. Влияние однократного введения препаратов кальцитонина на уровень глюкозы и кальция у крыс разных возрастных групп // Успехи геронтолог. 2010. Т. 23. № 1. С. 93–97.
9. Држевецкая И. А., Мишина Н. Ф., Лиманский Н. Н. и др. Секретия и функциональные резервы кальцитонина у человека // В кн.: Нейроэндокринные механизмы адаптации. Ставрополь, 1982. С. 4–12.
10. Држевецкий Ю. М., Поляк Р. И., Брискин А. И. Влияние однократного и длительного введения тирокальцитонина на толерантность к глюкозе и секрецию инсулина // Физиол. журн. СССР. 1976. Т. 62. № 5. С. 762–767.
11. Жуковский М. А., Юрков А. И., Бабаев К. Особенности спектра изоферментов лактатдегидрогеназы в сыворотке крови детей, больных сахарным диабетом, в зависимости от состояния компенсаций // Вопр. охраны материнства и детства. 1974. Т. 19. № 7. С. 90–96.
12. Золотов Г. К., Слепушкин В. Д., Ахметшина А. Г., Кених Н. И. Влияние энкефалинов на функцию кальцийрегулирующих эндокринных желез // Пробл. эндокринологии. 1985. Т. 31. № 1. С. 42–44.
13. Куликова Л. И., Цветков В. С., Бондаренко М. Ф., Гордиенко С. П. Антитела к кальцитонину при экспериментальном сахарном диабете // Бюл. экспер. биол. 1985. Т. 99. № 4. С. 422–424.
14. Метаболический синдром / Под ред. Г. Е. Ройтберга. М., 2007.
15. Огородникова Л. Г. Глюкозо-6-фосфатаза и ее физиологическая роль. Л.: Наука, 1986.
16. Пирузян Л. А., Ковалев В. И., Лаврецкая Э. Ф. и др. Действие физиологически активных веществ на биологические мембраны. М.: Наука, 1974.
17. Шустов С. Б., Халимов Ю. Ш. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. СПб., 2001.
18. Ярошевский Ю. А., Даринский Ю. А., Бутакова С. С. Влияние кальцитонина на секрецию инсулина и глюкагона поджелудочной железой // Пробл. эндокринологии. 1989. Т. 35. № 4. С. 58–61.
19. Ali-Rachedi A., Vardell I. M., Faser P. et al. Immunocytochemical localization of katalcalcin, a calcium-lowering hormone cleaved from the human calcitonin precursor // J. clin. Endocr. 1983. Vol. 53. № 3. P. 680–682.
20. Alwmark A., Stavinoha M. W., Cooper C. W. et al. Calcitonin inhibition of insulin release from isolated rat pancreatic islets // Diabetes. 1986. Vol. 35. № 1. P. 58–60.
21. Anast C. S., Gardner D. W. Elevated circulating immunoreactive calcitonin in the magnesium-deficient normocalcemic rat // Endocrinology. 1985. Vol. 116. № 6. P. 2232–2235.
22. Austin L. Heath Hunter III. Calcitonin: Physiology and Pathophysiology // New Engl. J. Med. 1981. Vol. 304. № 5. P. 269–278.
23. Becker K. L., Snider R. H., Moore C. P. et al. Calcitonin in extrathyroidal tissues of man // Acta endocr. (Copenh). 1979. Vol. 92. № 4. P. 746–751.
24. Blahos J., Svoboda Z., Hoschl C. The effect of calcitonin on glucose metabolism // Endocrinology. 1976. Vol. 68. № 11. P. 226–230.
25. Catherwood B. D., Deftos L. J. Presence by radioimmunoassay of a calcitonin-like substance in porcine pituitary glands // Endocrinology. 1980. Vol. 106. № 6. P. 1886–1891.
26. Catherwood B. D., Onishi T., Deftos L. J. Effect of estrogens and phosphorus depletion on plasma calcitonin in the rat // Calcified Tiss. Int. 1983. Vol. 35. № 4–5. P. 502–507.
27. Caviezel F., Mangili R. Calcitonin and insulin secretion in normal man: Study with somatostatin and calcium // Acta diabetol. lat. 1983. Vol. 20. № 1. P. 41–46.
28. Deftos L. J., Watts E. G., Copp D. H., Potts J. T. A radioimmunoassay for salmon calcitonin // Endocrinology. 1974. Vol. 94. № 22. P. 155–160.
29. Erdogan M. F., Gursoy A., Kulaksizoglu M. Long-term effects of elevated gastrin levels on calcitonin secretion // J. Endocr. Invest. 2006. Vol. 29. № 5. P. 771–775.
30. Frazee E., Donner C. C., Swislocki A. L. M. et al. Ambient plasma free fatty acid concentrations in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance // J. clin. Endocr. 1985. Vol. 61. № 5. P. 807–811.
31. Freed W. J., Perlow M. J., Wyatt R. J. Calcitonin: Inhibitory effect on eating in rats // Science. 1979. Vol. 206. № 4420. P. 850–852.
32. Garel J.-M., Barlet J. P., Kervran A. Metabolic effects of calcitonin in the newborn // Amer. J. Physiol. 1975. Vol. 229. № 3. P. 669–675.
33. Gasinska T., Beldzik A. Wpływ ostrej hiperkalcemii i kalcitoniny na wrażliwość na egzogenną insulinę // Endocr. pol. 1985. Vol. 36. № 2. P. 75–83.
34. Gattereau A., Biemann P., Durivage J. et al. Hyperglycaemic effect of synthetic salmon calcitonin // Lancet. 1977. Vol. 2. № 8047. P. 1076–1077.
35. Gozariu L., Florescu O. Effect of calcitonin on glucose uptake *in vitro* // Rev. roum. med. 1974. Vol. 12. № 5. P. 329–332.
36. Hargis G., Bowser E., Kukreja S. et al. Parathyroid hormone and calcitonin secretion. Responses of calcium and calcitonin to β -adrenergic, α -adrenergic and parasympathetic influences // In: Horm. Control Calcium Metab. Proc. 7 Int. Conf. Calcium Regul. Horm. (7 Parathyroid Conf.) Estes Park., Colo, Amsterdam, Sept. 5–9, 1980. P. 344.
37. Hoovers J. M. N., Redeker E., Speleman F. et al. High-resolution chromosomal localization of the human calcitonin/CGRP gene family members // Genetics. 1993. Vol. 15. № 6. P. 525–529.
38. Huang H., Ba Y., Cui L. et al. COL1A2 gene polymorphisms (Pvu II and Rsa I), serum calcitropic hormone levels, and dental fluorosis // Community Dent Oral Epidemiol. 2008. Vol. 36. № 6. P. 517–522.
39. Kanis J.A., Heynen G., Cundy T. et al. An estimate of the endogenous secretion rate of calcitonin in man // Clin. Sci. 1982. Vol. 63. № 2. P. 145–152.

40. *Le Moullec J. M., Jullienne A., Chenais J. et al.* The complete sequence of human preprocalcitonin // *FEBS*. 1984. Vol. 167. № 32. P. 93–97.
41. *Mac Intyre I.* The physiological actions of calcitonin // *Triangle*. 1983. Vol. 22. № 2–3. P. 69–74.
42. *Mc Dermott M. T., Kidd G. S., Blue P. et al.* Reduced bone content in totally thyroidectomized patients: Possible effect of calcitonin deficiency // *J. clin. Endocr.* 1983. Vol. 56. № 3. P. 936–939.
43. *Moore M. C., Lin D. W., Colburn C. A. et al.* Insulin-and glucagons-independent effects of calcitonin gene-related peptide in the conscious dog // *Metab. Clin. Exp.* 1999. Vol. 48. № 5. P. 603–610.
44. *Nakagawa-Mizuyachi K., Takahashi T., Kawashima M.* Calcitonin directly increases adrenocorticotropic hormone-stimulated corticosterone production in the hen adrenal gland // *Poult Sci.* 2009. Vol. 88. № 10. P. 2199–2205.
45. *Nemati N., Raue F.* Influence of gonadal hormones on the secretion and action of calcitonin in the rats // *Acta endocr.* 1984. Vol. 105. Suppl. № 264. P. 51.
46. *Passariello N., Guigliano D., Sgambato S. et al.* Calcitonin, a diabetogenic hormone? // *J. clin. Endocr.* 1981. Vol. 53. № 2. P. 318–323.
47. *Petitjean S., Mackensen S., Engelhardt R., Bohuon C.* Induction de la procalcitonine circulante apres administration intraveineuse d'endotoxine chez l'homme // *Acta pharmacol. biol. clin.* 1994. № 1. P. 265–268.
48. *Raue F., Weise D., Beck Ch.* The effect of magnesium on calcitonin secretion in rats // *Acta endocr.* 1985. Vol. 108. Suppl. № 267. P. 169–170.
49. *Reaven G.* The metabolic syndrome or insulin resistance? Different names, different concepts and different goals // *Endocr. Metab. Clin. North. Am.* 2004. Vol. 33. № 22. P. 283–303.
50. *Rosenbloom A. L.* Serum calcium and magnesium decline during oral glucose tolerance testing in children and adolescents with preclinical diabetes mellitus less than in normals // *Metabolism*. 1977. Vol. 26. № 9. P. 1033–1039.
51. *Scott F. M., Trick K. D., Lee L. P. K. et al.* Serum enzymes in the BB rat before and after onset of the overt diabetic syndrome // *Clin. Biochem.* 1984. Vol. 17. № 4. P. 270–275.
52. *Sgambato S., Passariello N., Guigliano D., D'Onofrio F.* Effect of calcitonin on insulin-response to arginine in man // *Diabete Metab. (Paris)*. 1979. Vol. 41. № 5. P. 213–216.
53. *Sgambato S., Carbone L., Liniscalchi N. et al.* Calcitonina e secrezione insulinica // *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 1976. Vol. 52. № 22. P. 1925–1932.
54. *Sgambato S., Passariello N., Paolisso G. et al.* Effect of human calcitonin on glucose-and arginine-stimulated insulin secretion // *Acta diabetol. lat.* 1986. Vol. 23. № 1. P. 13–22.
55. *Starke A., Keck E., Berger M., Zimmermann H.* Effects of calcium and calcitonin on circulating levels of glucagon and glucose in diabetes mellitus // *Diabetologia*. 1981. Vol. 20. № 5. P. 547–552.
56. *Stevenson J. C., Hillyard C. J., Mac Intyre L. et al.* Regulation of calcitonin and parathyroid hormone secretion by oestrogens // *Maturitas*. 1982. Vol. 4. № 1. P. 1–7.
57. *Tamarit-Rodriguez J., Cebeira M., Tamarit J. et al.* Calcitonin modulation of insulin and glucagons release by the isolated and perfused rat pancreas // *Diabetologia*. 1978. Vol. 15. № 22. P. 275–287.
58. *Vik A., Yatham L. N.* Calcitonin and bipolar disorder: a hypothesis revisited // *J. Psychiat. Neurosci.* 1998. Vol. 23. № 2. P. 109–117.
59. *Villa A., Guerrini M. M., Cassani B. et al.* Infantile malignant, autosomal recessive osteoporosis: the rich and the poor // *Calcif. Tiss. Int.* 2009. Vol. 84. № 1. P. 1–12.
60. *Villalón C. M., Olesen J.* The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs // *Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 124. № 3. P. 309–323.
61. *Wall G. C., Heyneman C. A.* Calcitonin in phantom limb pain // *Ann. Pharmacother.* 1999. Vol. 33. № 4. P. 499–501.
62. *Wicher J., Bienvenu J., Monneret G.* Procalcitonin as an acute phase marker // *Ann. Clin. Biochem.* 2001. Vol. 38. № 3. P. 483–493.
63. *Williams P. F., Watson S. K., Turtle J. R.* Lanthide interactions with the calcium binding site of the insulin receptor // *Proc. Endocr. Soc. Austral.* 1981. Vol. 56. № 24. P. 50.
64. *Yamaguchi M.* Calcitonin stimulates gluconeogenesis in fasted rats // *Endocr. Japon.* 1980. Vol. 28. № 4. P. 51–57.
65. *Yamaguchi M., Momose K.* Calcitonin increases calcium content and glucose-6-phosphatase activity in hepatic microsomes of rats // *Acta endocr.* 1983. Vol. 102. № 4. P. 572–576.
66. *Yamaguchi M., Momose K., Takahashi K.* Stimulatory effect of calcitonin on fatty acid synthesis in the liver of fed rats // *Horm. metab. Res.* 1985. Vol. 17. № 7. P. 346–350.
67. *Young A. A., Wang M. W., Gedulin B. et al.* Diabetogenic effects of salmon calcitonin are attributable to amylin-like activity // *Metab. Clin. Exp.* 1995. Vol. 44. № 12. P. 1581–1589.
68. *Zabel M.* Parafollicular cells of the rat thyroid gland after treatment with vitamin D // *Acta anat.* 1984. Vol. 118. № 1. P. 18–22.
69. *Ziegler R., Bellwinkel S., Schmidtchen D., Minne H.* Effects of hypercalcemia, hypercalcemia and calcitonin on glucose stimulated insulin secretion in man // *Horm. metab. Res.* 1972. Vol. 4. № 1. P. 60.
70. *Ziegler R.* Calcitonin and the endocrine pancreas // *Triangle*. 1983. Vol. 22. № 2–3. P. 135–145.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 364–370

S. S. Butakova, A. D. Nozdrachev

CALCITONIN – CONTRA-INSULIN HORMONE

St. Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034; e-mail: butalana07@list.ru

The review contains literature data about calcitonin's participation in the glucose metabolism. The analyses of retrospective and current sources of information about contra-insulin effect of calcitonin on the glucose metabolism has been revealed. Some arguments of antagonistic calcitonin effect to insulin under the pre-receptor, cell level and liver were done. The impairment of glucose metabolism under calcitonin is established — hyperglycemia, insulin resistance and glucose intolerance. A calcitonin diabetogenic effect and its role as a «risk factor» in the development of metabolic syndrome and diabetic mellitus are discussed.

Key words: calcitonin, insulin, glucose metabolism, contra-insulin hormone

И. М. Кветной¹, Н. С. Робакидзе², И. Н. Костючек¹, О. Б. Щукина², К. И. Процаев³

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197100 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
² Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 198302 Санкт-Петербург, ул. Маршала Казакова, 14; ³ Белгородский государственный университет, 308015 Белгород, ул. Победы, 85; e-mail: nie-nie@yandex.ru

Целью представленного исследования явилось изучение морфологических и иммуногистохимических характеристик слизистой оболочки полости рта у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом. Обследованы 40 больных от 18 до 64 лет, среди них 30 пациентов с болезнью Крона и 10 больных с язвенным колитом. Проведены клинические, эндоскопические, морфометрические и иммуногистохимические исследования. Показано, что болезнь Крона характеризуется генерализованным воспалительным процессом в желудочно-кишечном тракте с признаками иммунного воспаления в полости рта, в то время как при язвенном колите патологический процесс ограничен только толстой кишкой. В этой связи, поражение слизистой оболочки полости рта можно рассматривать как отдельную фенотипическую характеристику локализации болезни Крона с определенными дифференциально-диагностическими и прогностическими критериями.

Ключевые слова: полость рта, слизистая оболочка, язвенный колит, болезнь Крона

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие язвенный колит и болезнь Крона, представляют собой одну из наиболее серьезных и нерешенных проблем современной медицины. По распространенности и уровню заболеваемости они значительно уступают другим заболеваниям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), однако занимают одно из ведущих мест по тяжести течения, частоте осложнений и летальности [3–6, 9, 12]. Этиология этих заболеваний остается неизвестной [1, 9]; их распространенность в разных странах Европы колеблется от 50 до 150 случаев на 100 тыс. населения.

Язвенный колит (ЯК) — хроническое воспалительное заболевание, при котором поражение ограничивается слизистой оболочкой толстой кишки, с развитием геморрагически-гнойного (язвенно-деструктивного) воспаления.

Болезнь Крона (БК) — хроническое рецидивирующее заболевание с трансмуральным грану-

лематозным воспалением и сегментарным поражением различных отделов ЖКТ. Патологический процесс локализуется, чаще всего, в терминальном отделе тонкой кишки, но может располагаться в любом отделе пищеварительного тракта.

С точки зрения иммунопатогенеза, оба заболевания рассматриваются как следствие врожденного патологического иммунного ответа слизистой оболочки на кишечную микрофлору в генетически детерминированном организме. Представляется, что по какой-то причине утрачивается толерантность слизистой оболочки кишечника к множеству бактериальных и/или пищевых антигенов и в ней развивается неконтролируемый воспалительный процесс.

Несмотря на схожесть клинико-эндоскопических признаков ЯК и БК, а также общий концептуальный взгляд на формирование иммунного воспаления, они являются самостоятельными заболеваниями.

На сегодня мнение о вовлеченности слизистой оболочки полости рта в воспалительный процесс при БК неоднозначно [3–5, 7, 9]. Одни авторы рассматривают поражение слизистой оболочки полости рта с точки зрения особой локализации БК, другие видят в этом лишь внекишечные проявления заболевания [3, 5, 12, 13]. У пациентов с ЯК состояние слизистой оболочки полости рта ранее не изучалось.

Изменения слизистой оболочки полости рта при БК встречаются в 30 % случаев и манифестируются клинически в виде афтозных язв на внутренней поверхности щек, губ, языка [7, 8, 13]. Отмечаются глоссит, хейлит, катаральный стоматит. Этиология и патогенез указанных симптомов,

а также их взаимосвязь с поражением других сегментов ЖКТ остается недостаточно ясной.

Целью исследования явилось изучение морфологических и иммуногистохимических характеристик слизистой оболочки полости рта у пациентов с БК и ЯК.

Материалы и методы

Обследованы 40 больных от 18 до 64 лет, среди них 30 пациентов с БК и 10 — с ЯК. Контрольная группа представлена 11 стоматологическими пациентами без ВЗК.

Для верификации заболеваний органов пищеварения проведены комплексные общеклинические, эндоскопические (в том числе илеоколоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки и множественной биопсией) и лабораторные исследования [1, 2, 6, 9]. Для оценки стоматологического статуса проведено клиническое обследование полости рта с биопсией из клинически измененных и неизмененных участков слизистой оболочки (СО).

Полученный биопсийный материал СО был ориентирован на фильтровальную бумагу и фиксирован в 10 % нейтральном забуференном формалине (pH 7,2). Последующую заливку в парафин проводили согласно стандартной гистологической методике. С блоков одновременно изготавливалась серия срезов толщиной 5 мкм. Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин.

Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных мышинных антител к *CD20* (для выявления *B*-лимфоцитов); *CD16* и *CD57* (для выявления *NK*-клеток), *CD5* (для выявления *T*-лимфоцитов), *CD31* (для выявления эндотелия сосудов), *CD35* (для выявления дендритных клеток), фирма Дако.

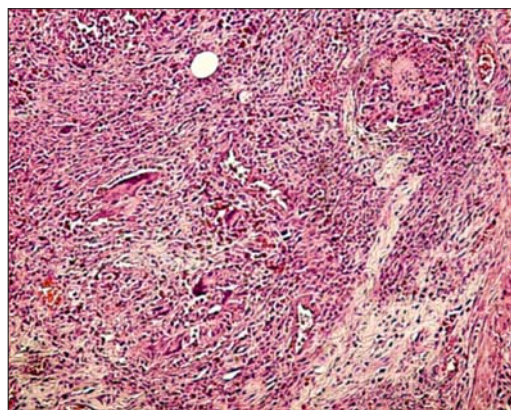


Рис. 1. Скопление эпителиоидных гистиоцитов — гранулема при БК. Ув. 40

Количественную оценку результатов иммуногистохимических реакций проводили с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа «Nikon Eclipse E400», цифровой камеры «Nikon DXM1200», персонального компьютера на базе Intel Pentium 4, программного обеспечения АСТ-1, версия 2.12 и «Видеотест-Морфология 5.0».

В трех полях зрения при увеличении 200 производили оценку содержания указанных маркеров, используя показатель средней яркости (колебания показателя средней яркости находились в интервале от 0 до 255; отрицательная экспрессия характеризовалась значением 255) и показатель относительной площади иммуногистохимического окрашивания.

Результаты и обсуждение

По результатам илеоколоноскопии установлены эндоскопические признаки ЯК:

- поражение непрерывное, вовлечена вся окружность кишки;
- СО толстой кишки диффузно гиперемирована, легко ранима;
- язвы поверхностные, неправильной формы, с наложением фибрина и гноя.

Результаты илеоколоноскопии у пациентов с БК позволили установить эндоскопические признаки этого заболевания:

- прерывистость (сегментарность) поражения;
- анальные изменения;
- наличие поверхностных язв на фоне неизменной СО;
- наличие глубоких язв под фибрином с островками СО (вид «булыжной мостовой»).

По результатам гистологического исследования СО кишки обнаружено, что слизистая оболочка при ЯК отличается наличием язвенного дефекта, диффузного лимфоцитарного инфильтрата, сплошного характера повреждения, большого количества полнокровных сосудов. При БК наблюдается фокальное (прерывистое) и фрагментарное хроническое воспаление (представленное лимфоцитами и плазматическими клетками), определяется наличие гигантских многоядерных клеток Пирогова—Лангханса в подслизистом слое, в ряде случаев отмечается формирование эпителиоидных гранул (рис. 1).

Результаты гистологического исследования СО полости рта представлены на рис. 2, 3.

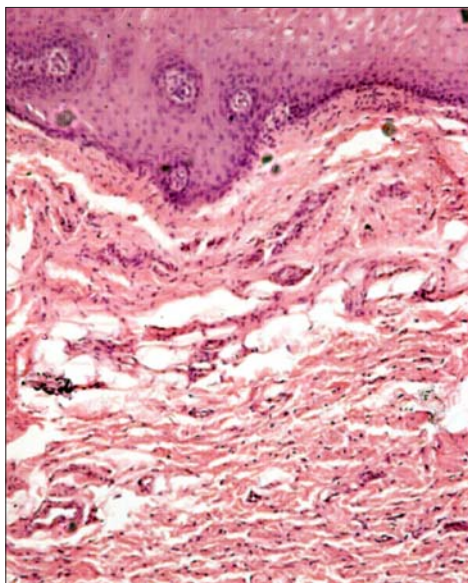


Рис. 2. Гистологическое строение СО полости рта при ЯК. Ув. 40

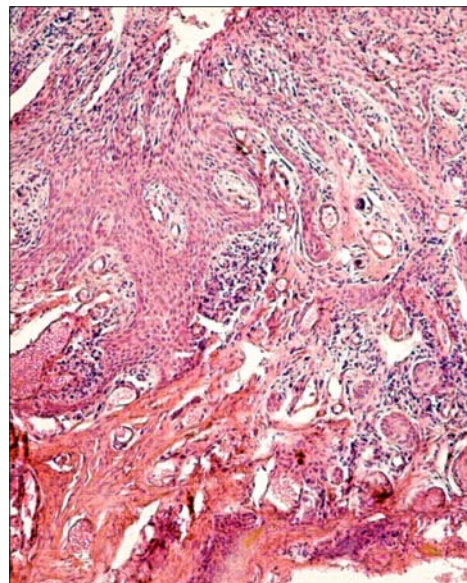


Рис. 3. Гистологическое строение СО полости рта при БК. Ув. 40

В контрольной группе биоптат СО полости рта представлен типичным многослойным плоским эпителием и подлежащей соединительной тканью с небольшим количеством сосудов. Аналогичное строение имеет СО щеки у больных с ЯК (см. рис. 2). В то же время, в биоптатах, полученных у пациентов с БК, диагностировано хроническое воспаление СО полости рта в 100 % наблюдений (см. рис. 3). В 80 % случаев обнаружены признаки ороговения, акантоз.

В 50 % наблюдений определена умеренно выраженная пограничная (на границе эпителия и подлежащей ткани) лимфолейкоцитарная инфильтрация, в отдельных случаях с миграцией инфильтрата в толщу пласта эпителия. В 40 % случаев определена очаговая, преимущественно лимфоидная, инфильтрация. В 25 % наблюдений обнаружены очаговые дистрофические изменения эпителия. Во многих случаях имеют место расстройства микроциркуляции в виде отека подлежащей фиброзно-жировой ткани, неравномерного полнокровия сосудов с очаговым отеком эндотелия и очаговыми периваскулярными лимфоидными инфильтратами (70 % наблюдений). Таким образом, при гистологическом исследовании выявлена картина неспецифического воспаления СО полости рта с рядом признаков, встречающихся при БК: очаговость воспалительного инфильтрата и трансмуральность поражения.

По результатам иммуногистохимического исследования выделены иммуногистохимические

маркеры, позволяющие с высокой прогностической значимостью судить о характере воспаления СО полости рта и ЖКТ при ВЗК.

Установлена выраженная экспрессия *CD5* в *T*-лимфоцитах в кишке и в СО щеки (рис. 4), что свидетельствует о генерализованном клеточно-опосредованном иммунном ответе СО при БК. При БК, по сравнению с контрольной группой и ЯК, отмечена высокая экспрессия *CD31* в СО полости рта и кишки, что указывает на хронический характер воспаления. Активность воспаления в полости рта при БК подтверждается выраженной экспрессией *CD57* (рис. 5) и *CD16*, по сравнению с ЯК, где отмечаются незначительные изменения. Экспрессия *CD20* в СО полости рта при ЯК и БК отрицательная, в то же время в кишке — выраженная экспрессия при ЯК и единичные *CD20* — позитивные лимфоциты при БК, что говорит о местном гуморальном иммунном ответе при ЯК.

Выводы

Таким образом, проведенные исследования показывают, что БК характеризуется генерализованным воспалительным процессом в ЖКТ с признаками иммунного воспаления в полости рта, в то время как при ЯК патологический процесс ограничен только толстой кишкой. В этой связи, поражение слизистой оболочки полости рта можно рассматривать как отдельную фенотипическую характеристику локализации болезни Крона (как,

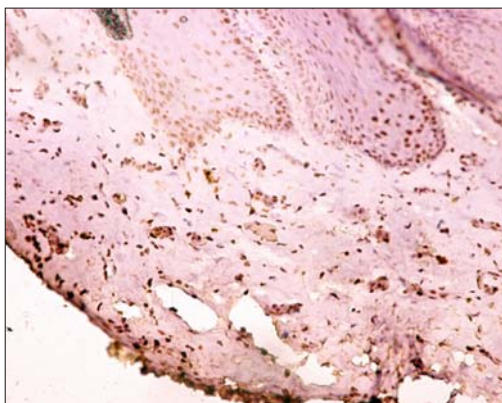


Рис. 4. Выраженная экспрессия CD5 в Т-лимфоцитах СО щęki при БК. Ув. 40

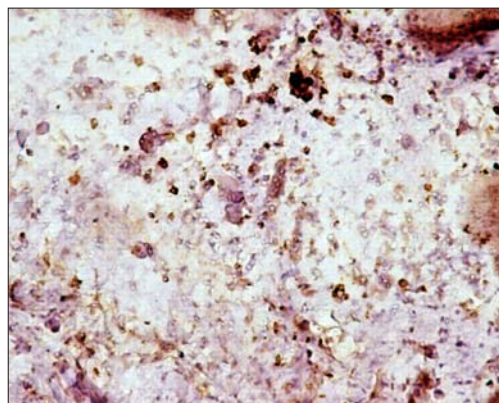


Рис. 5. Выраженная экспрессия CD57 в полости рта при БК. Ув. 40

например, перианальные поражения) с определенными дифференциально-диагностическими и прогностическими критериями. Для решения поставленных задач многообещающим представляется применение иммуногистохимических методов исследования [10, 11].

Литература

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина, 2002.
2. Аруин Л. И. Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника, М.: Триада-Х, 1998.
3. Attar A., Laudenschlager P. Oral and cutaneous lesions in Crohn's disease // Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. 1985. Vol. 86. № 6. P. 382–385.
4. Engel L. D., Pasquinelli K. L., Leone S. A., Moncla B. J. Abnormal lymphocyte profiles and leukotriene B4 status in a patient with Crohn's disease and severe periodontitis // J. Periodontol. 1988. Dec. Vol. 59. № 12. P. 841–847.
5. Fujimura Y., Kamoi R., Iida M. Pathogenesis of aphthoid ulcers in Crohn's disease: correlative findings by magnifying colonoscopy, electron microscopy, and immunohistochemistry // Gut. 1996. May. Vol. 38. № 5. P. 724–732.
6. Geboes K., Ectors N., D'Haens G. et al. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? // Amer. J. Gastroent. 1998. Vol. 93. P. 201–206.
7. Ghandour K., Issa M. Oral Crohn's disease with late intestinal manifestations // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. 1991. Nov. Vol. 72. № 5. P. 565–567.
8. Halme L., Meurman J. H., Laine P. Oral findings in patients with active or inactive Crohn's disease // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. 1993. Aug. Vol. 76. № 2. P. 175–181.
9. Lennard-Jones J. E. Crohn's disease: definition, pathogenesis, aetiology // Clin. Gastroent. (Suppl.) 1980. Vol. 1. P. 173–189.
10. Mahadeva U., Martin J. P., Patel N. K. et al. Granulomatous ulcerative colitis: a re-appraisal of the mucosal granuloma in the distinction of Crohn's disease from ulcerative colitis // Histopathology. 2002. Vol. 41. P. 50–55.
11. Nahon S., Bouhnik Y., Lavergne-Slove A. et al. Colonoscopy accurately predicts the anatomical severity of colonic Crohn's disease attacks: correlation with findings from colectomy specimens // Amer. J. Gastroent. 2002. Vol. 97. P. 3102–3107.
12. Rehberger A., Puspok A., Stallmeister T. Crohn's disease masquerading as aphthous ulcers // Europ. J. Dermatol. 1998. Jun. Vol. 8. № 4. P. 274–276.
13. Scheper H. J., Brand H. S. Oral aspects of Crohn's disease // Int. Dent. J. 2002. Jun. Vol. 52. № 3. P. 163–172.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 371–374

I. M. Kvetnoy¹, N. S. Robakidze², I. N. Kostyuček¹, O. B. Scshukina², K. I. Proshchayev³

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTIC OF ORAL MUCOSA IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

¹ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110;

² St. Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies, 14 ul. Marshala Kazakova, St. Petersburg 198302;

³ Belgorod State University, 85 ul. Pobedy, Belgorod 308015; e-mail: nie-nie@yandex.ru

The aim of presented study was to investigate the morphological and immunohistochemical characteristics of the oral mucosa in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. The study involved 40 patients aged from 18 to 64 years, among them 30 patients with Crohn's disease and 10 patients with ulcerative colitis. Clinical, endoscopic, morphometric and immunohistochemical study have shown that Crohn's disease is characterized by generalized inflammation in the gastrointestinal tract with signs of immune inflammation in the mouth, whereas in ulcerative colitis the pathologic process is limited to the colon. In this context, the defeat of the oral mucosa can be regarded as a distinct phenotypic characteristic of the localization of Crohn's disease, with some differential-diagnostic and prognostic criteria.

Key words: oral cavity, mucosa, ulcerative colitis, Crohn's disease

И. Ю. Попов, А. Н. Островский

РАЗЛИЧИЯ В ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ПРЕСНОВОДНЫХ ЖЕМЧУЖНИЦ (*MARGARITIFERA* *MARGARITIFERA*) КАК СВИДЕТЕЛЬСТВО НЕВОЗМОЖНОСТИ «ПРЕНЕБРЕЖИМОГО СТАРЕНИЯ» (по материалам исследований на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области)

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, В.О., Университетская наб., 7/9;
e-mail: igorioshapopov@mail.ru

Одной из главных особенностей организмов с «пренебрежимым старением» считается то, что вероятность их смерти во взрослом состоянии с возрастом не меняется. Однако данные прямых наблюдений, которые могли бы подтвердить или опровергнуть это мнение, практически отсутствуют, а для многих видов не могут быть получены. Нами проведено соответствующее исследование пресноводной жемчужницы — вида, у которого есть признаки «пренебрежимого старения» (постоянный рост, большая максимальная продолжительность жизни, сохранение способности размножаться в течение всей жизни). На основании исследования экземпляров, умерших в естественной среде, показано, что вероятность их смерти с возрастом увеличивается, то есть старение у них происходит. Это обстоятельство, а также пробелы в обосновании концепции «пренебрежимого старения» свидетельствуют о её ошибочности.

Ключевые слова: «пренебрежимое старение», пресноводная жемчужница, долгожительство, продолжительность жизни

В биogerонтологию уже прочно вошло понятие «пренебрежимое старение» [12]. Считается, что есть такие организмы, у которых нет процесса старения и поэтому их изучение может дать информацию о том, как бороться с негативными проявлениями старения человека. На этой основе развиваются крупномасштабные научно-исследовательские проекты. К примеру, много лет развивался проект исследований морских окуней (род *Sebastes*), в котором участвовало 12 американских и два европейских университета [15]. Под лозунгом достижения «пренебрежимого старения» появилось и более внушительное предприятие — фонд «Стратегии достижения пренебрежимого старения инженерными методами» (Strategies for Engineered Negligible Senescence) [28]. Создатели фонда убеждены в том, что старение человека можно свести к пренебрежимо малым показате-

лям и существенно увеличить продолжительность жизни, причём в самое ближайшее время. Кроме окуней, «нестареющими» считают некоторые виды осетров, черепах и двусторчатых моллюсков. Свидетельством «нестарения» при этом считается следующее: такие организмы долго живут, растут в течение всей жизни, не теряют способности размножаться с возрастом, вероятность их смерти с возрастом не меняется, то есть старение «приближается к нулю». Однако в концепции «пренебрежимого старения» есть пробелы в фактическом обосновании. Единиц измерения старения, подобных единицам измерения длины или массы, не существует, и поэтому утверждение о «нулевом» старении недостаточно обосновано. Не существует и данных о том, что «нестареющие» организмы действительно никогда не умирают своей смертью, а всегда уничтожаются хищниками, болезнетворными микроорганизмами или какими-то иными внешними силами. Мнение о том, что вероятность смерти не меняется с возрастом, основывается на исследовании отдельных долгожителей, у которых не наблюдалось каких-то отличий в состоянии здоровья от молодых особей, однако данные о вероятности их гибели в естественных условиях, а также изменение этого показателя с возрастом отсутствуют. Для многих видов такие сведения вообще не могут быть получены. Во-первых, потому что некоторые из этих животных живут в океане, причём на огромной глубине — до нескольких километров, и наблюдения за ними затруднены, а во-вторых, они интенсивно истребляются человеком, и изучать естественную смертность и продолжительность жизни практически невозможно. Между тем, такая информация важна для оценки возможности

«нестарения»: если «нестареющие» организмы могут умереть своей смертью, если у них есть средняя и максимальная продолжительность жизни и если вероятность достижения максимального возраста для разных представителей популяции различна, то это означает, что их старение не является «нулевым», а только несколько замедленно по сравнению с другими организмами.

Данные такого рода могут быть получены в ходе исследований европейской пресноводной жемчужницы *Margaritifera margaritifera* (L.). Этот вид вполне соответствует приведённой характеристике «нестареющих» организмов и иногда приводится в их списках [8, 25]: жемчужницы живут более 100 лет, не теряя способности размножаться, растут в течение всей жизни, и у особей, имеющих большой возраст, не заметно каких-то отличий по жизнеспособности по сравнению с молодыми.

В отличие от популяций упомянутых выше животных, колонии жемчужниц часто довольно компактны — располагаются на определённых участках рек [24]. Раковины умерших особей лежат рядом с живыми, их возраст и обстоятельства гибели могут быть определены, и при этом пресноводных жемчужниц практически не истребляют хищники. Цель работы — определение возраста смерти пресноводных жемчужниц и её вероятности в разном возрасте. На этой основе мы даём оценку возможности пренебрежимого старения.

Материалы и методы

Исследование проводили на территории Ленинградской области. На основании музейных списков, архивных материалов [3], опросных данных и различных косвенных свидетельств выбирались реки, в которых обнаружение пресноводной жемчужницы было вероятным. На таких реках осматривали по 500 м² дна участков, пригодных для обитания жемчужниц, — с быстрым течением и чистым незаиленным грунтом. Осмотр дна осуществляли с помощью акваскопа. В случае обнаружения жемчужниц определяли плотность моллюсков, оценивали состояние окружающей среды, выявляли источники негативного воздействия. Одна из рек, которая представляла особый интерес в связи с поставленной задачей, была исследована более полно: в ней был произведён полный подсчёт всех моллюсков, и было обследовано всё русло.

Для оценки продолжительности жизни были собраны раковины мёртвых моллюсков. Раковины измеряли. Возраст определяли по стандартной методике, использующей подсчёт годовых колец ро-

ста раковины [7, 19]. Для расчёта возраста моллюска максимальный показатель, полученный при подсчёте колец на обеих створках, складывали с возрастом, рассчитанным для центрального эродированного участка раковины, где линии роста не сохранились. Для этого длину эродированного участка сравнивали с размерами раковин шестилетних живых моллюсков с хорошо различимыми годовыми кольцами. Подсчёт годовых линий на лигаменте (эластичной связке, соединяющей створки) использовали для контроля данных, полученных при подсчёте годовых колец на раковине. Тем не менее, использование лигамента было ограничено ввиду того, что у подавляющего большинства исследованных раковин (старше 20 лет) от связки оставался лишь небольшой участок.

Результаты и обсуждение

Было обнаружено восемь рек, в которых обитает пресноводная жемчужница. В семи реках плотность жемчужниц невелика (отдельные порожистые участки). Мёртвые экземпляры жемчужниц здесь были крайне немногочисленны ввиду малых размеров популяций, а также из-за выноса раковин течением на глубокие участки рек. Лишь в одной из восьми рек условия для исследований и сбора раковин были чрезвычайно благоприятны: река имеет небольшую глубину (обычно 20–60 см), небольшую ширину (3–5 м), прозрачную воду, преимущественно песчаный грунт, относительно небольшую скорость течения (около 0,3 м/с); в реке не выражены пороги, численность жемчужниц велика (около 40 000 особей). В некоторых местах плотность моллюсков достигала 1 000 экземпляров на 1 м (рис. 1). Зафиксированная плотность и численность свидетельствуют об исключительно благоприятных условиях для существования жемчужниц (для сравнения: во всей Австрии более 20 рек, в которых обитает этот вид, и общая численность жемчужниц — около 70 000 экземпляров [16]). Что касается плотности, то нам не удалось найти в современной литературе сообщений об аналогичных скоплениях. В Западной Европе такие скопления наблюдались только несколько столетий назад [10, 20, 21].

Мёртвые раковины обнаруживали в непосредственной близости от живых особей. Они не уносятся далеко от скопления, а постепенно замываются песком и растворяются в воде. На участке длиной 100 м, на котором обитало около 10 000 моллюсков, были собраны все мёртвые раковины, пригодные для определения возраста. Таковых



Рис. 1. Исследованное скопление пресноводных жемчужниц

оказалось 127 штук. При определении их возраста было установлено, что большая часть моллюсков умирает в возрасте 30–50 лет (58%), до 30 лет доживают 27%, а до 60 — 9% особей. Долгожители исключительно редки. Был обнаружен всего один экземпляр возраста 95 лет (рис. 2).

Как и следовало ожидать, моллюски растут с разной скоростью — размеры раковин 30- и 50-летних моллюсков могут мало различаться, и долгожитель 95-летнего возраста не был самым крупным представителем. Различия размеров мёртвых раковин демонстрирует распределение, близкое к нормальному (таблица, рис. 3).

Полученные данные свидетельствуют о том, что вероятность смерти жемчужниц с возрастом меняется — у них гораздо меньше шансов дожить до 100 лет, чем до 50. Вполне вероятно, что, если бы оказалось возможным собрать большие выборки, то среди жемчужниц удалось бы чётко проследить распределение Гомпертца–Мейкхема. Это означает, что процесс старения у них происходит — или понижается способность сопротивляться негативным внешним воздействиям, или происходят нарушения каких-либо процессов в организме, которые приводят к невозможности его дальнейшего существования. Скорость этого процесса не является пренебрежимо малой, а весьма сходна с таковой у человека.

Аналогичные данные известны и для других популяций, исследованных различными авторами. По некоторым данным [17], количество мертвых раковин каждого возрастного класса приблизительно соответствует количеству живых моллюсков (с некоторыми поправками на вынос течения

Размеры и возраст исследованных раковин

Возраст, лет	Число раковин, шт.	Длина раковин, мм
21	2	69, 78
22	1	92
24	2	82, 100
25	2	99, 110
26	4	74, 94, 97, 103
27	5	95, 97, 99, 104, 116
28	1	96
29	7	88, 91, 93, 95, 96, 100, 100
30	11	85, 91, 98, 100, 101, 103, 103, 103, 105, 105, 115
31	8	94, 102, 104, 105, 105, 107, 110, 117
32	7	95, 97, 101, 102, 105, 112, 117
33	5	90, 93, 95, 96, 100
34	7	95, 106, 107, 108, 108, 114, 115
35	8	91, 93, 101, 102, 103, 109, 110, 118
36	1	96
37	3	100, 101, 112
38	5	99, 101, 109, 116, 121
39	5	90, 92, 102, 103, 110
40	4	99, 107, 107, 112
41	3	98, 120, 125
42	6	96, 106, 109, 110, 120, 125
43	3	104, 130, 130
44	4	110, 114, 115, 120
46	3	102, 116, 119
47	1	107
48	1	110
49	4	103, 124, 125, 132
51	3	121, 125, 128
52	2	95, 123
53	1	126
54	1	121
55	2	120, 123
56	2	120, 134
58	1	125
64	1	113
95	1	130

и растворение раковин), то есть жемчужницы умирают в самом разном возрасте. В Австрии, к примеру, жемчужницы живут обычно 50–70 лет [23]. Что касается рекордов долгожительства, то они различны в разных частях ареала. На юге — в Испании — не обнаруживают жемчужниц старше 65 лет [26]. На севере ареала они живут дольше.

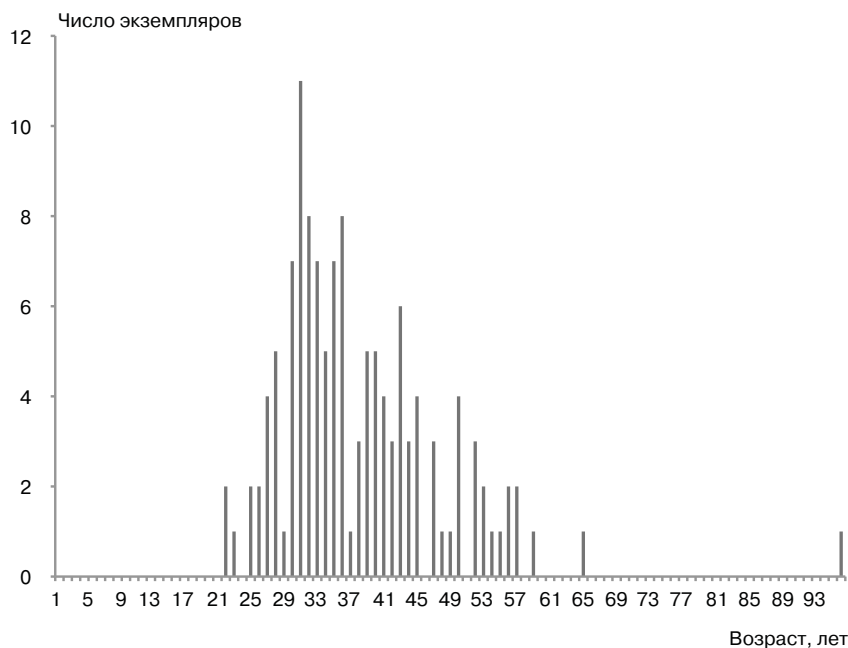


Рис. 2. Различия в возрасте мёртвых жемчужниц

Можно встретить сообщения о рекордах 190, 200 лет и более [29]. Однако некоторые авторы считают подобные оценки ошибочными [23]. Точная оценка возраста «сверхдолгожителей» невозможна, потому что центральная часть раковины у них повреждена, а последние приросты трудно различимы. По всей видимости, достоверным рекордом на данный момент является случай обнаружения мёртвой раковины жемчужницы на севере Финляндии, на которой было 162 кольца. На основании расчетов и измерений зоны раковины, на которой кольца не сохранились, возраст был приблизительно определен как превышающий 180 лет [18].

Таким образом, в благоприятных в отношении продолжительности жизни условиях — олиготрофной реке с низкой температурой воды [24], то есть при низких темпах метаболизма, — жемчужницы могут жить до 180 лет, но ещё никто не обнаружил, например, 300-летней жемчужницы. Это означает, что в организме жемчужниц происходят возрастные изменения, приводящие к его смерти, так же, как это имеет место у других животных. Если, например, один обыкновенный ёж-долгожитель прожил 11,2 года [27], то вряд ли найдётся ёж, который проживёт 50 лет. Доказать невозможность превышения рекорда нельзя, но и доказать возможность ежа прожить 50 лет — тоже. Значит, разумно остановиться на том, что максимальная продолжительность жизни ежа — около 11–12 лет, а больше ежи прожить не могут даже в бла-

гоприятных условиях, поскольку в их организмах происходит процесс старения. Таким же образом допустим, что максимальная продолжительность жизни жемчужницы — 180 лет, притом что есть и средняя продолжительность жизни, которая значительно меньше. Нет никаких оснований считать, что старение у жемчужниц отсутствует. Если оно не проявляется подобно тому, как проявляется старение млекопитающих, то это связано с большим числом различий в строении этих животных.

Важно обратить внимание на то, что если бы в поле зрения исследователей попали бы только столетние жемчужницы, то характеристика их старения ничем не отличалась бы от характеристики упомянутых выше прене-

брежимо стареющих организмов, которые вошли в геронтологию именно на основании таких фрагментарных сведений. В результате, получился довольно странный набор видов. Например, в список попало два вида американских черепах (*Emydoidea blandingii*, *Chrysemys picta*), хотя непонятно, чем они принципиально отличаются от других черепах [13]. Оказывается, «нестареющих» черепах наблюдали на протяжении многих лет в заповеднике и заметили, что они долго живут и не перестают откладывать яйца. Исследователь этих черепах ушёл на пенсию, наблюдения не были продолжены, данные о том, как меняется вероятность их смерти с возрастом, отсутствуют [13]. Морские окуни попали в список нестареющих примерно при таких же обстоятельствах. Один специалист по организации научно-исследовательских проектов прочитал известную книгу Л. Хейфлика о старении и обратил внимание на фразу: «Одни организмы стареют, а другие нет». В связи с этим, специалист обратился к проблеме старения и подобрал объект, который привлёк внимание сведениями о его большом возрасте и оказался удобным по ряду причин, при том что основательного анализа разнообразия животного мира и сведений о других животных не производилось [15]. Хотя в качестве такого объекта можно было взять и какую-нибудь другую рыбу. К примеру, обычная треска тоже, скорее всего, могла бы попасть в список нестареющих. Её беспо-

щадно уничтожают уже несколько столетий и поэтому у неё уже давно практически нет возможности дожить до максимального возраста, но в прошлом такие случаи могли иметь место. 100–200 лет назад иногда вылавливали значительно более крупные экземпляры, чем это можно себе представить в настоящее время. Например, в 1895 г. поймали треску весом в 211 фунтов, хотя сейчас 50-фунтовые особи считаются крупными, а 100-фунтовые исключительно редки [11].

В последнее время в связи с истощением запасов биологических ресурсов в промысел вовлекаются такие рыбы, которые раньше добывались крайне редко и поэтому имели возможность прожить долгое время. Их биологические особенности рассматриваются как нечто экзотическое и требующее особого внимания, хотя нет оснований считать, что механизмы их старения принципиально отличаются от механизмов старения многих других рыб — есть только различия в темпах роста и развития, связанные с различиями в температуре и кормовой базе соответствующих биотопов. При этом, у «нестареющих» рыб изучались, в основном, образцы тканей, доставленные рыбаками, тогда как никаких сведений о естественной смертности этих рыб нет. Поскольку изменения вероятности естественной смерти с возрастом не наблюдались, то главный принцип выявления нестареющих животных не может быть реализован. Он подменяется другими — большая максимальная продолжительность жизни, сохранение способности к размножению и хорошее здоровье в преклонном возрасте. Но эти принципы недостаточны. Во-первых, даже если у какого-то вида максимальная продолжительность жизни больше, чем у других, это не означает отсутствия старения и возможности вечного существования его представителей. Во-вторых, снижение способности к размножению и прекращение роста — это только один из признаков возрастных изменений у некоторых организмов, к примеру у человека. Прочие же «нестареющие» организмы от человека, как и от всех млекопитающих, существенно отличаются. Другими словами, оценка черепах и моллюсков стандартами, применимыми для млекопитающих, некорректна. В-третьих, сохранение хорошего здоровья у отдельных особей в преклонном возрасте не доказывает отсутствия старения у всех представителей вида, тем более что соответствующие тестирования весьма неполны.

Убеждение в существовании нестареющих животных настолько прочно вошло в сознание специалистов по старению, что ряд примеров приводит-



Рис. 3. Различия размеров исследованных мёртвых раковин ($n=127$)

ся без указаний первоисточников или цитируется некорректно. В результате, наблюдается процесс амплификации ошибок. Например, в этой связи часто упоминается гренландский кит, который живёт более 200 лет и у которого, будто бы, не происходит процесса старения [8]. Возраст одного кита действительно оценивали 211 лет [14], но при этом практически не было сведений о проявлениях старения или об их отсутствии у данного экземпляра. Определение возраста было проведено на основании исследования тканей глаз, доставленных охотником. (По его мнению, кит был старым, поскольку у него были жёсткие мясо и жир.) Аналогичным образом упоминается факт «признания» потенциального бессмертия гидры [1]. В организме гидры есть зона клеток, которые постоянно делятся и постепенно возобновляют износившиеся и утраченные клетки. Однако факт бессмертия нельзя считать доказанным, что отчасти признал автор цитируемого по этому поводу исследования [22]. Гидр наблюдали 4 года, при этом некоторые возрастные изменения всё же были отмечены, хотя смертность оставалась незначительной. Автор привёл косвенные свидетельства, которые давали некоторые основания полагать, что организм гидры потенциально бессмертен.

Что касается пресноводных жемчужниц, то о них в подобном контексте приводятся неверные сведения, в частности, описывается фантастическая картина их гибели: по мере роста их раковина становится всё больше и больше, со временем моллюску не хватает мышечной силы для её удержания в вертикальном положении, моллюск падает и погибает [8]. На самом деле это предположение

ничем не подтверждается, поскольку жемчужницы обычно закапываются в грунт так, что торчит небольшая часть раковины, и живут в зоне русла реки, где среда особенно стабильна, то есть они не затрачивают усилия для удержания раковины на месте, которая, к тому же, не имеет большой массы. По нашим данным, жемчужницы обычно умирают, когда их раковина ещё не достигла максимально возможного размера (см. рис. 3). Кроме того, сторонники мнения о том, что нестареющие организмы (не только жемчужниц, но и китов, и черепах) губит их рост, не учитывают тот факт, что если у них и есть что-то пренебрежимое, так это увеличение размеров в старшем возрасте. Приросты со временем становятся всё меньше и меньше, и поэтому размеры организма уже практически не меняются. У взрослых жемчужниц они составляют доли миллиметра в год.

«Нестареющие» организмы в той или иной мере используют для обоснования разных концепций, касающихся старения [1, 2, 4, 5, 8, 9]. Если исключить такие примеры, то многие концепции, если не все, оказываются или неверными, или неполными. Между тем, они являются не просто далёкими от практики теоретическими построениями, а непосредственно связаны с разработкой лекарственных препаратов и программ по борьбе с негативными проявлениями старения. В связи с этим, можно встретить большое число легкомысленных утверждений. Например, в документах фонда «Стратегии достижения пренебрежимого старения инженерными методами» можно видеть заверения в том, что уже в ближайшие десятилетия старение человека будет практически ликвидировано, и любой человек сможет жить лет 150 и более, сохраняя хорошее здоровье. Для этого нужно лишь обеспечить хорошее финансирование фонда. Подобные заявления противоречат обычному мнению о том, что абсолютно всё в природе меняется, стареет и когда-нибудь прекращает своё существование. Не только живые объекты, но и неживые всегда претерпевают изменения: горы постепенно осыпаются, водопады уменьшают высоту, реки мелеют и теряют скорость течения, озёра тоже мелеют и превращаются в болото и т. п. Живые организмы меняются значительно быстрее, проявления их старения более заметны и поэтому трудно поверить в то, что этот процесс можно отменить. Казалось бы, времена поисков философского камня и источников вечной молодости уже давно прошли. Но оказывается, что сейчас подобные поиски ведутся со всеми атрибутами принадлежности к научному

сообществу [6]. В то же время, за его пределами во множестве производятся сомнительные препараты для устранения старения, действие которых проверить невозможно. Даже в научных работах часто утверждается возможность полного отсутствия старения, что поощряет эту деятельность. Даже если допустить, что всеислие разума человека может остановить такие глобальные законы природы, как неизбежность изменений и старения живых объектов, то для заявлений об их успехе в ближайшее время должны быть более веские основания, нежели отрывочные сведения о некоторых животных, которые могут долго жить.

Здесь уместно отметить, что выявление «нестареющих» организмов не только ведёт к бесполезной трате средств и сил, но может нанести существенный ущерб природе. Например, существовало и, возможно, существует до сих пор производство порошка из высушенных хрящей акул, который предлагался для лечения рака. По мнению специалистов, это всё равно что принимать опилки секвойи, чтобы вырасти повыше, но непроверенные данные об отсутствии рака у акул (которые в дальнейшем были опровергнуты) послужили поводом для бизнеса. В результате, уничтожались тысячи акул ежегодно. Наряду со спросом на деликатес (акульи плавники), это привело к тому, что их численность подорвана, и акулы уже переходят из категории промысловых в категорию охраняемых и исчезающих видов [11]. Привлечение внимание к черепахам, морским окуням и жемчужницам может привести к такому же результату.

Заключение

Несмотря на то, что у пресноводных жемчужниц есть ряд особенностей, которые считаются указаниями на наличие «пренебрежимого старения», вероятность смерти этих моллюсков с возрастом меняется — увеличивается, то есть исследования модельного объекта не подтверждают, а опровергают концепцию пренебрежимого старения. Поскольку других данных об изменении вероятности смерти с возрастом у «пренебрежимо стареющих» организмов не существует, имеющиеся на данный момент сведения лишней раз свидетельствуют в пользу обычного мнения о старении: оно происходит неизбежно и не может быть полностью устранено, а существование «пренебрежимого старения» — миф, причём вредный, поскольку вводит в заблуждение общественность и дискредитирует научное сообщество.

Литература

1. Бойко А. Г., Лабас Ю. А., Гордеева А. В. Очерк филогенетической истории феномена старения *Metazoa* (к вопросу о ряде доминирующих псевдонаучных концепций в биологии старения) // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 4. С. 588–595.
2. Голуб В. В. Гипоталамус как возможный модулятор темпов развития и старения млекопитающих // Рос. хим. журн. (Журн. рос. о-ва им. Д. И. Менделеева). 2009. Т. 53. Биохимические подходы к решению проблемы старения. С. 37–56.
3. Махров А. А. Европейская жемчужница (*Margaritifera margaritifera* (L.)) и рыбы-хозяева ее личинок в водных системах, прилегающих к водоразделу бассейнов Балтики и Волги (обзор литературы) // В сб.: Биологические ресурсы Белого моря и внутренних водоемов Европейского Севера: Матер. XXVIII Междунар. конф. Петрозаводск, 2009. С. 348–353.
4. Мил Дж., Эндрей Й., Люис К., Бафенштейн Р. Механизмы старения голого землекопа: случай запрограммированного старения // Рос. хим. журн. (Журн. рос. о-ва им. Д. И. Менделеева). 2009. Т. 53. Биохимические подходы к решению проблемы старения. С. 64–72.
5. Оловников А. М. Как может быть устроена программа старения? // Рос. хим. журн. (Журн. рос. о-ва им. Д. И. Менделеева). 2009. Т. 53. Биохимические подходы к решению проблемы старения. С. 88–94.
6. Попов И. Ю. «Нестареющая» жемчужница и стареющий лосось (о необоснованности производства лекарственных препаратов на основе моллюска европейской жемчужницы, *Margaritifera margaritifera*) // Успехи геронтол. 2009. № 4. 2009. Т. 22. № 4. С. 596–604.
7. Семенова М. Н., Карпычева Л. А., Волощенко Б. Б., Бугаев В. Ф. Сравнительный анализ темпов роста европейской жемчужницы *Margaritifera margaritifera* (*Unionidea*, *Margaritidae*) // Зоол. журн. 1992. Т. 71. № 5. С. 19–27.
8. Скулачёв В. П. Как отменить программу старения организма? // Рос. хим. журн. (Журн. рос. о-ва им. Д. И. Менделеева). 2009. Т. 53. Биохимические подходы к решению проблемы старения. С. 125–140.
9. Хохлов А. Н. Нужна ли старению собственная программа или ему вполне достаточно имеющейся программы развития? // Рос. хим. журн. (Журн. рос. о-ва им. Д. И. Менделеева). 2009. Т. 53. Биохимические подходы к решению проблемы старения. С. 111–116.
10. Araujo R., Ramos Á. Action plan for *Margaritifera margaritifera* in Europe. Strasbourg: Council of Europe Pub, 2001.
11. Ellis R. The Empty Ocean. Washington: Island Press, 2003.
12. Finch C. E. Longevity, senescence, and the genome. Chicago, University of Chicago Press, 1990.
13. Finch C. E. Update on slow aging and negligible senescence — a mini-review // Gerontology. 2009. Vol. 55. P. 307–313.
14. George J. C., Bada J., Zeh J. et al. Age and growth estimates of bowhead whales (*Balaena mysticetus*) via aspartic acid racemization // Canad. J. Zool. 1999. Vol. 77(4). P. 571–580.
15. Guerin J. C. Ageless Animals News. Inaugural newsletter. September, 2004.
16. Gumpinger C., Heinisch W., Moser J. et al. Die Flussperlmuscheln in Österreich. Wien: Umweltbundesamt, 2002.
17. Hastie L. C. Determination of mortality in exploited freshwater pearl mussel (*Margaritifera margaritifera*) populations // Fisher. Res. 2006. Vol. 80. P. 305–311.
18. Helama S., Valovirta I. The oldest recorded animal in Finland: ontogenetic age and growth in *Margaritifera margaritifera* (L. 1758) based on internal shell increments // Memoranda Soc. Fauna Flora Fennica. 2008. Vol. 84. P. 20–30.
19. Hendelberg J. The freshwater pearl mussel *Margaritifera margaritifera* (L.): Report of the Institute of Freshwater Research. Drottingholm, 1961. Vol. 41. P. 149–171.
20. Von Hessling T. Die Perlmuscheln and ihre Perlen. Leipzig: W. Engelmann, 1859.
21. Israel W. Biologie der europäischen Süßwassermuscheln. Stuttgart: K.G. Lutz, 1913.
22. Martinez D. Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra // Exp. Geront. 1998. Vol. 33. № 3. P. 217–225.
23. Moog O., Neseemann H., Ofenböck T., Stunder C. Grundlagen zum Schutz der Flussperlmuschel in Österreich. Zürich: Bristol-Stiftung, 1993.
24. Moorkens E. A., Killeen I. J., Ross E. *Margaritifera margaritifera* (the freshwater pearl mussel) conservation assessment. The National Parks and Wildlife Service, Ireland. 2007. P. 1–42.
25. Philipp E. E. R., Abele D. Masters of longevity: lessons from long-lived bivalves — a mini-review // Gerontology. 2010. Vol. 56. P. 55–65.
26. San Miguel E., Monserrat S., Fernández C. et al. Growth models and longevity of freshwater pearl mussels (*Margaritifera margaritifera*) in Spain // Canad. J. Zool. 2004. Vol. 82. P. 1370–1379.
27. Weigl R. Longevity of mammals in captivity; from the living collections of the world. Stuttgart: Kleine Senckenberg-Reihe 48, 2005.
28. www.sens.org
29. Ziganov V., San Miguel E., Neves R. J. et al. Life span variation of the freshwater pearl shell: a model species for testing longevity mechanisms in animals // Ambio. Vol. 29. № 2. P. 102–105.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 375–381

I. Yu. Popov, A. N. Ostrovsky

DIFFERENCES IN THE LIFESPAN OF FRESHWATER PEARL MUSSELS (*MARGARITIFERA MARGARITIFERA*) AS AN EVIDENCE OF IMPOSSIBILITY OF «NEGLIGIBLE SENESCENCE» (BASED ON THE STUDIES OVER THE TERRITORY AROUND SAINT-PETERSBURG)

St. Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034;

e-mail: igorioshapopov@mail.ru

The statement on the existence of the organisms with «negligible senescence» is based on the supposition that the probability of their death as adult does not change with aging. However, the direct observations which could either confirm or reject such suggestion are absent, and it is impossible to obtain them for the majority of the «non-aging» organisms. The data on the mortality of the European pearl mussel living in natural environment show that despite the features of «negligible senescence» (continuous growth, longevity, capacity to breed during the entire life), the probability of death increases with aging. Whereas only few individuals approach the age of 90–100 years old, vast majority dies being younger than 50 years old. This fact, as well as gaps in the substantiation of the concept of «negligible senescence», indicates that this «phenomenon» does not exist.

Key words: «negligible senescence», freshwater pearl mussel, longevity, lifespan

А. А. Махров¹, И. Н. Болотов²**ВЛИЯЕТ ЛИ ЕВРОПЕЙСКАЯ ЖЕМЧУЖНИЦА
(MARGARITIFERA MARGARITIFERA) НА ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ
АТЛАНТИЧЕСКОГО ЛОСОСЯ (SALMO SALAR)?**¹ Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН, 119071 Москва, Ленинский пр., 33; e-mail: makhrov12@mail.ru; ² Институт экологических проблем Севера УрО РАН, 163000 Архангельск, наб. Северной Двины, 23; e-mail: inepiras@yandex.ru

Критический анализ литературных данных показывает, что заражение личинками европейской жемчужницы не влияет на длительность пресноводного периода жизни атлантического лосося, как и на длительность всего жизненного цикла этой рыбы. Такое заражение также не влияет на здоровье атлантического лосося или слегка его ухудшает. Нет экспериментальных данных о симбиотических взаимоотношениях жемчужницы и лосося.

Ключевые слова: старение, глосидии, жемчужницы, лососевые, симбиоз

Атлантический лосось (на севере России его называют семга) и европейская жемчужница населяют реки запада и севера Европы, а также востока Северной Америки [27, 63]. В отличие от атлантического лосося, чей ареал простирается до Уральских гор [37], жемчужница не встречается в северо-восточной части Кольского полуострова [64] и восточнее реки Солза [5]. Жизненный цикл обоих видов сложен.

Атлантический лосось рождается в реках, где проводит несколько лет. После этого большинство особей отправляются на нагул в море или крупные озера. После нескольких лет нагула они возвращаются в реки на нерест, который происходит осенью. После нереста часть рыб погибает, но некоторые выживают, снова уходят в море и снова возвращаются на нерест в реки. Некоторые особи (обычно самцы) созревают, не выходя в море или озера.

Личинки европейской жемчужницы (глосидии) могут нормально развиваться только на жабрах атлантического лосося или родственного ему вида — кумжи (*Salmo trutta*). После паразитирования, продолжающегося от нескольких недель до нескольких месяцев, молодые моллюски 1–2 года проводят в речном грунте. В дальнейшем жемчужница живет наполовину зарывшись в грунт; она способна к медленному передвижению [27].

В цикле работ В. В. Зюганова и соавт. [21–24, 70] выдвинуто несколько взаимосвязанных пред-

положений о закономерностях, определяющих продолжительность жизни жемчужницы и атлантического лосося: 1) высокая продолжительность жизни жемчужницы определяется особыми немногочисленными «генами долголетия»; 2) заражение личинками жемчужницы может продлить пребывание в пресной воде как молоди, так и производителей атлантического лосося; 3) такое заражение также способствует улучшению здоровья и продлению жизни этой рыбы. Эти гипотезы стали развитием сформулированных ранее представлений о том, что между жемчужницей и лососем существуют симбиотические отношения, одним из эффектов которых является повышение численности популяций обоих видов [19, 25, 27].

Эти предположения были недавно подвергнуты критике И. Ю. Поповым [45], однако его работа в значительной степени посвящена биопрепарату «Арктика+», который производится из клея трехиглой колюшки (*Gasterosteus aculeatus*) [26, 28]. Кроме того, наряду с рядом справедливых замечаний, работа И. Ю. Попова [45] содержит фактические ошибки и личные выпады. Поэтому объективный анализ приведенных выше предположений В. В. Зюганова и его соавторов представляется весьма актуальным и является целью настоящей работы.

**Длительность жизни европейской жемчужницы
и определяющие ее факторы**

Некоторые особенности жизненного цикла европейской жемчужницы весьма интересны для геронтологов. Г. Бауэр [56] указывает, что особи этого вида «созревают в возрасте около 20 лет и продолжают размножаться, пока не умрут» («... reach maturity at an age of about 20 years and then continue to reproduce until they die», с. 701).

В другой работе этого исследователя показано, что максимальная продолжительность жизни этих моллюсков варьирует от 30 до 132 лет, и выше в северных популяциях, чем в южных [57].

В. В. Зюгановым и соавт. [70] приведены данные, подтверждающие увеличение продолжительности жизни жемчужницы в североевропейских популяциях. Кроме того, этими авторами проведен эксперимент с группами жемчужниц из реки Мазма (Испания) и реки Турма (Кольский полуостров), проживших в течение года в небольшом ручье на севере Европы. Экспериментально было показано, что жемчужницы из Турмы лучше выживают после ампутации участка мантии-треугольника со сторонами 1 см. Авторы сделали вывод, что северные популяции жемчужницы имеют повышенную способность к регенерации, и это обусловлено генетически.

Следует отметить, что в работах [21, 22], хотя и со ссылкой на публикацию [70], приведены другие данные об этом эксперименте. Согласно более поздним работам, в эксперименте участвовали особи не из Турмы, а из Кицы, а выживаемость особей из Мазмы составляла 20 %, а не 28 %. Кроме этих расхождений, вызванных, видимо, технической ошибкой, описание эксперимента имеет и другой существенный недостаток.

В публикациях [21, 22, 70] не указаны размеры особей, участвовавших в эксперименте, хотя, согласно этим работам, предельный размер особей в Мазме 92,5 мм, в Турме и Кице — 152 мм. Между тем, очевидно, что более крупным особям легче пережить ампутацию участка мантии определенной площади.

Отметим также, что для доказательства того, что генетические различия влияют именно на способность к регенерации, необходимо было провести аналогичный эксперимент с этими же двумя группами жемчужниц в южной Европе, то есть выполнить реципрокную транслокацию [60]. Иначе нельзя исключить, что низкая способность к регенерации жемчужниц из Испании, вселенных в северный ручей, связана просто с тем, что они снизили способность к физиологической адаптации в непривычных условиях среды.

Вызывает сомнение и выдвинутое в работе В. В. Зюганова [22] предположение о гибели жемчужниц в результате того, что у крупных экземпляров «раковина становится непозволительно тяжелой для мускулатуры ноги»; «при достижении длины раковины 160 мм сухая масса раковины достигнет уже 300 г» (с. 27). В монографии

В. В. Зюганова и соавт. [27] указано, что «относительный рост различных весовых характеристик жемчужниц (общий вес, вес раковины, вес мягких тканей) близок к изометрии...» (с. 63). Расчетный вес раковины европейской жемчужницы при длине 160 мм по формуле, приведенной в этой работе, для среднего значения коэффициента b составляет 229,9 г.

Отметим, что в работе А. А. Зотина и И. Г. Владимировой [16] по интенсивности дыхания вычислена продолжительность жизни европейской жемчужницы реки Варзуга при температуре 20 °С. Она оказалась относительно небольшой — 36 лет. Это свидетельствует о решающей роли среды обитания, и прежде всего температурного режима, в определении продолжительности жизни этого вида.

Таким образом, жемчужница действительно может быть модельным видом для изучения проблемы долголетия [70]. Однако представление о существовании небольшого числа генов, влияющих на продолжительность жизни жемчужницы [22, 70], нельзя считать доказанным.

Жизненный цикл атлантического лосося и влияние на него личинок европейской жемчужницы

Есть ли «программа ускоренного старения» у атлантического лосося? В. В. Зюганов [24] считает, что в результате воздействия паразитирующих на атлантическом лососе личинок европейской жемчужницы — глосидий — у этой рыбы «выключается» «программа быстрого старения и пострепродуктивного самоубийства». Однако никаких доказательств наличия такой программы у атлантического лосося в работах В. В. Зюганова и других исследователей нет.

Для нативных популяций этого вида (в том числе и из рек, где нет жемчужницы) характерна достаточно высокая доля особей, которые не только выживают после нереста, но и возвращаются на второй и даже на третий нерест. Более того, анализ данных из сводки Л. С. Берга [4] показывает, что наибольшая доля повторно нерестующих рыб (25–27 %) отмечена в реке Поной, где, как указывает сам В. В. Зюганов, жемчужницы нет. Достаточно высока доля таких рыб (не менее 4 %) в реках Пинега, Мезень, Волонга, Сояна, Зимняя Золотица, где жемчужница также отсутствует [5].

Количественное сопоставление доли повторно нерестующих рыб в реках, населенных и не насе-

ленных жемчужницей, затруднено, поскольку эта доля определяется, в основном, промыслом, интенсивность которого для разных рек очень различна. Однако река Варзуга, где обитает крупнейшая в мире популяция жемчужницы («модельный объект» исследований В. В. Зюганова), а промысел атлантического лосося ведется достаточно рационально, отличается низкой долей повторно нерестующих рыб — 1,8–6,6 % [18, 31, 36, 37, 46].

Чтобы объяснить «отмену старения» у лосося в реках, где жемчужницы нет, В. В. Зюганов [24] предполагает, что «за миллионы лет коэволюции моллюск-симбионт выступал как фактор движущего отбора на увеличение приспособленности и долголетия хозяина и вполне мог внедрить в геном хозяина часть своих “генов долголетия”...» (с. 437). Однако это — подкрепление недоказанной гипотезы еще менее вероятным предположением. Известен только один факт перехода генов от лососевых рыб к их паразитам [65], обратный процесс не описан, и нет оснований полагать, что это обычное явление в эволюции этих рыб.

Более того, налицо явное противоречие с представлениями об эволюции жемчужниц, изложенными в другой работе В. В. Зюганова [22]. Там он предполагает, что современные долгоживущие северные популяции жемчужницы произошли от южных короткоживущих только 10 тысяч лет назад, и тогда же приобрели «гены долголетия». Непонятно, как «за миллионы лет коэволюции» жемчужница могла передать лососю то, что сама еще не имела.

Следует отметить, что гипотезы В. В. Зюганова плохо согласуются с представлениями об эволюции благородных лососей, основанными на объективных (морфологических, генетических, зоогеографических) данных. Тихоокеанские лососи рода *Oncorhynchus*, которые, как правило, погибают после нереста, и атлантический лосось — это разные ветви эволюционного древа семейства лососевых. Предком атлантического лосося была кумжа — вид, у которого нет массовой гибели производителей после нереста [14, 38]. Таким образом, не только нет никаких фактических данных о существовании «программы быстрого старения и пострепродуктивного самоубийства» у атлантического лосося, но нет и никаких оснований полагать, что такая программа когда-либо была у этого вида.

Отметим также, что глохидии европейской жемчужницы прикрепляются к жабрам представителя рода *Oncorhynchus*, вселенного на европейский Север, — горбуши *O. gorbuscha* [10; личн.

сообщ. Е. П. Иешко, Карельский НЦ РАН]. Однако никаких данных о продлении жизни производителей этого вселенца нет: в реке Кереть (где обитает вторая в мире по численности популяция жемчужницы) после нереста обнаруживаются только мертвые или погибающие особи горбуши (наблюдения авторов); аналогичная ситуация наблюдается на Варзуге [24].

Очевидно, что у атлантического лосося нет и не было «программы быстрого старения», а жемчужница никак не влияет на выживание после нереста какого-либо представителя лососевых рыб.

Ведет ли заражение глохидиями к зимовке атлантического лосося в реке после нереста? В. В. Зюганов [24] считает, что именно заражение глохидиями жемчужницы вызывает задержку производителей семги в реке после нереста. Однако анализ объективных данных показывает, что никакой связи времени миграции отнерестившихся производителей семги (вальчаков) в море с наличием или отсутствием в реке популяций жемчужницы нет.

Зимовка семги после нереста отмечена в Северной Двине, Чапоне [4, с. 63], Сидоровке [33], реках восточного Мурмана [41], Поное [42], Зимней Золотице [1], Сояне [34], Пинеге [51], Волонге [11], притоках Печоры [37] — реках, где жемчужницы нет [5, 27, 64]. Отнерестившаяся семга была поймана весной в Нильме (К. В. Кузищин, личн. сообщ.), где жемчужница исчезла [39]. Вальчаки атлантического лосося покидают весной и гренландскую реку Kapisdalit [66], где жемчужницы нет [27]. И. Ю. Попов [45] приводит данные о миграции вальчаков в мае и июне из реки Нева, где также нет жемчужницы.

В Варзуге и некоторых других реках, где жемчужница обитает или обитала ранее — реках Кольского залива, Ниве, Печенге, Гридине и Тене [39, 64, 68], также отмечена зимовка отнерестившейся семги [15, 30, 37, 44, 48, 67].

Осенняя миграция отнерестившейся семги отмечается редко. Единичные вальчаки уходят осенью из Варзуги [40], Печоры [2], малых рек восточного Мурмана [41]. Есть данные об осенней миграции вальчаков в реках Кольского залива [44], Сояне [34] и Пинеге [51], видимо, есть она и в реке Тена [67]. То есть осенняя миграция отмечена как в реках, где жемчужница есть (реки Кольского залива, Варзуга и Тена), так и в реках, где ее нет (остальные упомянутые реки).

Каковы же причины различий во времени миграции вальчаков? В. К. Солдатов [52] отмечает:

«Выметав икру, семга спускается в ту же осень обратно в море, если только места ее нереста находятся недалеко от устья и она успевает до заморозков добраться до моря» (с. 85). Причина такого поведения открылась в ходе экспериментов по выращиванию семги в морских садках. Оказалось, что смертность семги в соленой воде при температуре ниже 1 °С резко увеличивается, а при температуре, близкой к 0 °С, все опытные рыбы погибают [35].

Неудивительно поэтому, что осенняя миграция вальчаков отмечена, в основном, в реках, чьи устья близки к незамерзающим районам Баренцева моря. Естественно, такая миграция отмечена и в реках, впадающих в Атлантический океан: в реках Британии скат вальчаков идет весной и осенью [69], и из реки Imsa в южной Норвегии вальчаки скатываются без перерыва с осени до весны [62].

Таким образом, зимовка отнерестившихся производителей атлантического лосося отмечена как в реках, где есть жемчужница, так и в реках, где этого моллюска нет.

Ведет ли заражение гложидиями к улучшению физиологического состояния и снижению смертности атлантического лосося? В работах В. В. Зюганова [23, 24] показано, что производители атлантического лосося, зараженные гложидиями, лучше выдерживают воздействие трех типов стрессоров: асфиксии при вынимании рыбы на воздух, термического ожога жабр и ран от рыболовных крючков. Однако, как явствует из примечания к соответствующей таблице [24], зараженные лососи были лошальными, то есть прошедшими в реке длительное время и готовящимися к нересту, а незараженные — морскими, то есть только что зашедшими в реку из моря, с неразвитыми гонадами.

Очевидно, что лососи, прошедшие разное время в реке и тем более — с разной стадией развития гонад, отличаются целым рядом физиологических характеристик. Недавно зашедшие из моря лососи значительно чувствительнее к травмам, чем лошальные [49], в частности потому, что у них очень легко сбивается чешуя. Для доказательства влияния жемчужницы на выживаемость необходимо было и в опытную, и в контрольную группы включить только лошальных рыб.

Группы молодых лососей, сравниваемые В. В. Зюгановым [23, 24], также отличаются не только наличием или отсутствием гложидий. Для сравнения взята зараженная гложидиями молодь из основного русла Варзуги и незараженная молодь из притоков этой реки. Как отмечает сам В. В. Зюганов, в притоках больше пищи для мальков, но вода

имеет коричневатый цвет. Кроме того, в притоках значительно выше плотность молоди, чем в основном русле [7].

Весьма вероятно, что именно не совсем оптимальные абиотические и биотические условия, а не отсутствие жемчужницы, способствует развитию у некоторых мальков из притоков опухолей кожи и заражению их сапролегнией. При этом уровень заболеваемости молоди даже в притоках весьма невысок и, по данным за 1997–2003 гг., составляет 2,37 % выборки [24, с. 436, табл. 2].

Таким образом, влияние заражения гложидиями жемчужницы на физиологию производителей и молоди атлантического лосося не доказано.

Вызывает ли заражение гложидиями удлинение речного периода жизни атлантического лосося? При описании молоди атлантического лосося Варзуги В. В. Зюганов [24] отмечает также: «... под влиянием жемчужницы средняя продолжительность жизни молодых лососей в реке до ската в море значительно больше, чем таковая в притоках (соответственно, 3,3 и 2,5 года). Именно срок в 0,8 года требуется молодому моллюску, чтобы полностью завершить свою паразитическую стадию в рыбе» (с. 439).

На самом деле, для воспроизводства жемчужницы наиболее важна молодь лосося самых младших возрастов. Это рыбы, заражающиеся гложидиями-сеголетками (0+). В реках бассейна Белого моря гложидии покидают этих рыб, когда те достигают уже возраста 1+. После этого рыбы приобретают иммунитет, и при повторном заражении большая часть гложидиев отторгается. Этот факт показан экспериментально самим В. В. Зюгановым [17].

Это явление обнаружено и в природных условиях: зарубежные исследователи показали, что гложидии выживают на старшевозрастной дикой молоди атлантического лосося в относительно небольшом количестве [61, и ссылки в этой работе]. Нами в ходе работ на беломорской реке Кереть (Морской порог) прижизненно изучено 9 трехлеток и четырехлеток семги. Только одна из этих рыб несла гложидии, хотя все изученные двухлетки (14 шт.) были заражены ими.

Таким образом, удлинение речного периода жизни молоди атлантического лосося либо приносит жемчужнице очень небольшую выгоду, либо вредит ей, поскольку большая часть гложидий, попавших на жабры старшевозрастной молоди, погибает. Неизвестны и механизмы, с помощью которых жемчужница могла бы «управлять» процессом смолтификации молоди.

Различие в возрасте миграции молоди семги из основного русла Варзуги и притоков связано, видимо, с разным темпом роста этих рыб. Как отмечает В. В. Зюганов [24], молодь из основного русла Варзуги отличается замедленным темпом роста. Между тем, как давно известно, чем медленнее растет молодь семги, тем позже она уходит в море, поскольку скат в море осуществляется по достижении определенного размера [43].

Таким образом, нет оснований полагать, что заражение глохидиями жемчужницы вызывает удлинение речного периода жизни атлантического лосося.

Существует ли в природе симбиоз «жемчужница—лосось»?

Гипотеза о симбиозе «жемчужница—лосось» была сформулирована В. В. Зюгановым с коллегами по данным изучения популяций лосося и жемчужницы в реке Варзуга на Кольском полуострове [19, 25, 27]. Базой для теоретических построений явился тот факт, что указанная река является одной из наиболее продуктивных по жемчужнице и лососю. Суть гипотезы заключается в следующем. Обязательным условием для осуществления жизненного цикла жемчужницы служит наличие популяции лосося, в жабрах которого происходит развитие личинок моллюска — глохидий. С другой стороны, взрослые жемчужницы улучшают условия существования лосося в реке, в том числе активно фильтруют воду, очищая ее от взвесей, способствуют увеличению обилия сопутствующих бентосных форм, служат субстратом для обрастаний, а также, предположительно, разрыхляют дно и облегчают постройку нерестовых бугров семги [25, 27]. По мнению В. В. Зюганова и соавт. [27], «... популяция жемчужницы является весьма эффективной биологической “фабрикой”, изменяющей и улучшающей условия существования в реке лососевых рыб» (с. 91). Наряду с этим, личинки моллюска паразитируют на лососе в течение сравнительно короткого времени и особого вреда хозяину не причиняют. В. В. Зюганов и его коллеги рассматривают эти отношения как один из вариантов симбиотических отношений, близких к протокооперации, где прослеживается разобщенное во времени взаимно положительное влияние двух видов. При этом, они подчеркивают, что речь идет не о взаимоотношениях на уровне отдельных особей, а о межпопуляционных взаимодействиях, когда, в итоге, на уровне популяций моллюсков и

рыб их взаимная польза является одновременной. По мнению В. В. Зюганова и соавт., именно симбиоз приводит к совпадению нерестово-выростных угодий лосося и колоний жемчужницы в Варзуге и других реках. «Жемчужница и лосось вместе образуют качественно новую экологическую систему, в которой каждый из видов находит оптимальные условия для своего существования» [27, с. 93]. В последующем на основе развития основных постулатов данной гипотезы были сформулированы представления о положительном влиянии глохидиозов на молодь лосося, рассмотренные выше.

Давно известны симбиотические связи между горчачками (карповые рыбы подсемейства *Acheilognathinae*) и двустворчатыми моллюсками семейства *Unionidae* (намного реже *Margaritiferidae*). Это классический пример тесных взаимоотношений между рыбами и моллюсками. Они включают две отдельные системы отношений: 1) горчак — хозяин глохидий моллюска; 2) моллюск — хозяин (носитель) для развивающихся эмбрионов горчачка [6]. Согласно цитируемой работе, эти системы реализуются в жизненных циклах как горчачка, так и моллюска без явной взаимной детерминации как на организменном, так и на популяционном уровне, поэтому в методическом плане должны рассматриваться как условно независимые, пока не будет доказано обратное. С этих позиций, гипотеза о симбиозе «жемчужница—лосось» также основана на выделении двух систем отношений: 1) лосось — хозяин глохидий моллюска; 2) моллюск — средообразующий вид (эдификатор) в водных экосистемах нерестово-выростных угодий лосося.

В настоящее время выделяют два основных взаимодополняющих подхода в классификации типов систем, которые возникают на основе интегративной адаптации (в отличие от индивидуальной адаптации) [6, 50, 53]. В рамках первого подхода паразит характеризуется как организм, средой обитания которого является другой организм. Симбиоз в этом случае понимается как облигатное сожительство таксономически разных организмов в одной и той же среде обитания. Симбионты живут в тесном контакте друг с другом (но не один в другом, как в случае паразитизма), используя свойства, имеющиеся у партнера. Друг для друга симбионты являются лишь одним из многих факторов внешней среды, регуляция отношений с которой осуществляется через совместную деятельность обоих организмов. Вторым подходом основан на использовании критерия «польза—вред» («благоприятное воздействие—неблагоприятное воздей-

ствие», «выгода—ущерб»). В современной литературе к симбиозу относят очень многие (если не все) случаи межвидовых ассоциаций и экологических отношений, при которых партнеры вступают в непосредственный контакт («сожительствуют») независимо от длительности, степени обязательности или последствий таких отношений.

Анализируя вероятные симбиотические связи между жемчужницей и лососем, В. В. Зюганов и соавт. утверждают [27]: «... учитывая, что личинки моллюска паразитируют на лососе в течение относительно короткого времени и особого вреда хозяину не причиняют, следует исключить и паразитизм в чистом виде» (с. 93). На наш взгляд, отношения, в которых лосось выступает хозяином глосидий, можно однозначно классифицировать как паразитизм. Как было рассмотрено выше, положительное влияние глосидиозов для рыб нельзя считать доказанным. В работе Е. П. Иешко и его коллег [29] приведены данные по динамике численности глосидий, паразитирующих на жабрах лосося и кумжи в реках Северной Европы. Показано, что численность глосидий в исследованных водоемах моделируется негативно-биномиальным распределением. На основе этого были получены статистически достоверные показатели численности популяции жемчужницы и сведения об устойчивом характере взаимоотношений в системе «паразит—хозяин» (баланс устойчивых и неустойчивых к заражению особей хозяина). Результаты этих исследований четко укладываются в представления о паразитизме личинок жемчужницы на лососевых рыбах как о популяционном процессе, когда в паразитарной системе длительно сохраняются обе вовлеченные в нее популяции, если их численность колеблется вблизи некоторых равновесных состояний [59].

О паразитической природе взаимоотношений глосидий жемчужниц и лососевых рыб свидетельствуют также такие факты, как выживаемость личинок только на особях определенных видов, значительная их гибель даже на «подходящем» хозяине, выработка организмом рыб специфических антител после заражения (что ведет к появлению приобретенного иммунитета) и гибель рыб при высоком уровне заражения [58].

Второй постулат гипотезы о симбиозе «жемчужница—лосось», согласно которому жемчужница обеспечивает необходимое качество среды обитания в пределах нерестово-выростных угодий лосося, тем самым увеличивая его продуктивность, менее однозначен. Для бассейна реки Варзуга широко известны два факта: 1) в этой реке обитает

наиболее крупная в мире популяция жемчужницы, насчитывающая свыше 100 млн особей [19, 27]; 2) здесь воспроизводится крупнейшее в России и, по-видимому, в мире стадо атлантического лосося — за последнее десятилетие XX в. в реку, по разным оценкам, заходило от 40 до 137 тыс. особей, в среднем около 70 тыс. [3, 37], что сопоставимо с таковым в бассейне Печоры и на несколько порядков превышает численность нерестовых стад в других реках европейского Севера, в том числе таких крупных, как Северная Двина и Онега [37]. Эти факты свидетельствуют, что Варзуга действительно представляет собой водоток с уникальными гидробиологическими характеристиками.

В свою очередь, для объяснения гидробиологической специфики этой реки могут быть сформулированы три основные гипотезы: 1) обилие жемчужницы в Варзуге обусловлено большой численностью нерестового стада лосося; 2) высокая численность лососей — следствие повышенной численности жемчужницы; 3) высокая численность обоих видов сформировалась независимо друг от друга в результате действия какого-то внешнего фактора (или же комплекса факторов), сходным образом воздействующего на популяции этих гидробионтов и обеспечивающего достаточную емкость экосистемы для стабильного поддержания такого уровня плотности особей этих видов на единицу жизненного пространства.

В. В. Зюганов и его коллеги для объяснения фактов высокого обилия жемчужницы и лосося в Варзуге свели, фактически, две первых гипотезы в одну, введя представление о симбиотических отношениях между этими видами. Действительно, численность хозяина часто определяет обилие паразита. Однако утверждение о том, что широкое распространение и обилие жемчужницы в бассейне реки Варзуги, в свою очередь, является главной причиной обилия лососей по сравнению с другими речными бассейнами, недостаточно обосновано. Так, совпадение нерестово-выростных угодий лосося и колоний жемчужницы в Варзуге и других реках обусловлено, прежде всего, тем, что именно здесь происходит выпадение ювенильных моллюсков из жабр рыб, то есть, опять же, объясняется с позиций паразитизма.

Безусловно, что при высокой численности в составе бентосных сообществ жемчужница может оказывать определенное влияние на характеристики донных местообитаний, а также на некоторые параметры водных масс, прежде всего, путем фильтрации воды от механической взвеси. Однако

постулат В. В. Зюганова и его коллег [27] о том, что из-за фильтрующей деятельности жемчужниц: «мутность воды в низовьях Варзуги понижена (20–25 мг/л взвесей), хотя площадь ее водосбора на 49 % покрыта болотами и ее притоки сильно гумифицированы» (с. 90–91); «... мутность воды в Варзуге очень низка, хотя 50 % бассейна реки занимают болота и притоки текут через гумусовую зону» [25], нельзя считать доказанным. Дело в том, что заболоченность водосбора приводит к обогащению воды растворимыми органическими соединениями, прежде всего из групп гуматов и фульватов. Эти соединения влияют не на мутность, а на цветность воды, и по своей размерности недоступны для улавливания крупными биофильтрами. Более того, Варзуга представляет собой водоток горного типа с высоким расходом воды. Водосбор этой реки располагается в пределах трудноразмываемых пород Балтийского кристаллического щита. Поэтому мутность воды в ней априори должна быть низкой — большому количеству взвешенных веществ здесь просто некуда взяться.

Для Варзуги характерно значительное количество галечника на нерестилищах, поэтому неочевидна роль моллюсков как разрыхлителей дна, облегчающих постройку нерестовых бугров семги. Более того, на основе факторного анализа доказано, что определяющими показателями при выборе мест закладки нерестовых бугров в Варзуге являются скорость течения и глубина, а вот роль качества грунта меняется в зависимости от гидрологических условий [8].

При этом, положение о том, что на обрастаниях раковины моллюска формируется фауна мелких беспозвоночных, которые могут служить кормом молоди семги [25, 27], вполне подтверждается фактическими данными. Наполовину закопавшиеся в грунт взрослые жемчужницы за счет выступающей наружу части раковины существенно увеличивают общую площадь и уровень гетерогенности среды донных экосистем и, таким образом, могут усиливать интенсивность продукционно-деструкционных процессов. Имеются опубликованные сведения о биоценозах, связанных с колониями двустворчатых моллюсков-фильтраторов и, по сути, представляющих собой довольно сложно устроенные гетеротрофные консорции [12, 47]. В их составе участвуют микроорганизмы, водоросли и разные виды беспозвоночных животных. Очевидно, что на основе поселений жемчужницы с высокой плотностью особей также вполне воз-

можно формирование гетеротрофных консорций. Между тем, по результатам исследований кормовой базы лососей количественные характеристики сообществ донных беспозвоночных в притоках Варзуги оказались достоверно выше, чем в самой реке [3]. Можно полагать, что наличие жемчужницы не обязательно способствует увеличению обилия сопутствующих бентосных форм и улучшению кормовых условий лосося.

Соответственно, есть вероятность состоятельности третьей из альтернативных гипотез — что на обе популяции благоприятное влияние оказывают условия внешней среды. Причиной аномально высокой биологической продуктивности водных экосистем на севере обычно служит региональная специфика абиотических условий. Яркий пример — Вашуткины озера в Большеземельской тундре, издавна известные очень высокой численностью популяций сиговых рыб и хариуса [32]. Здесь резко повышенная продуктивность водных биоценозов связана с целым комплексом факторов, среди которых основными являются большие площади хорошо прогреваемой литоральной зоны наряду с глубоководными участками тектонического генезиса, наличие разгрузки пластовых подземных вод, а также обусловленная этими воздействиями высокая интенсивность процессов продукции и минерализации органики [9; наши данные].

В литературе имеется ряд данных, свидетельствующих в пользу «абиотической» гипотезы. В частности, выростной фонд Варзуги занимает внушительную площадь главного русла с притоками и имеет важнейшее значение для воспроизводства молоди лосося [3]. Площадь нерестово-выростных угодий реки достигает 12,48 млн м², из них 3,14 млн м² приходится на нерестовые, 9,34 млн м² — на выростные участки. Для сравнения: общая площадь нерестово-выростных угодий рек Карельского берега Белого моря составляет 3,70 млн м² [55]. Потенциальная продукция выростных угодий Варзуги может составить до 3 млн смолтов, или до 150 тыс. производителей при 5 % возврате из моря [3]. В одной из работ В. В. Зюганов [23] указывает на специфику гидрологического режима Варзуги — мелководность, обилие болот в водосборе, «мелкий нерестовый грунт» и так далее, которые обусловили формирование стада, в основном, из небольших рыб массой 2–5 кг. Средняя масса рыб варзугского стада в уловах за 1958–2000 гг. составила 2,82 кг, что существенно меньше, чем в близлежащем Поное — 3,51 кг или, например, в Печоре — 6,66 кг [37]. При этом, смолты в

Варзуге имеют минимальную среднюю массу для рек Кольского полуострова (11,2 г), а их средняя количественная продуктивность, в свою очередь, максимальна — 935 экз. смолтов/га [13]. Как известно, масса смолтов является одним из факторов, лимитирующих количественную продуктивность нерестово-выростных угодий. Таким образом, аномально высокая, на первый взгляд, численность нерестового стада лосося в Варзуге четко увязана с площадью нерестово-выростных угодий и не превышает лимитов потенциальной продуктивности этой реки.

Итак, нельзя считать доказанным, что именно обилие жемчужницы в Варзуге приводит к повышенной продуктивности лосося в данной реке. Гипотеза о взаимном положительном влиянии популяций жемчужницы и лосося, приводящем к росту численности, недостаточно обоснована, поскольку не была опровергнута альтернативная гипотеза о благоприятном влиянии на численность популяций обоих видов внешнего фактора (или комплекса факторов), специфического для бассейна Варзуги. Скорее всего, высокая продуктивность данной реки по обоим видам гидробионтов связана с большой площадью нерестово-выростных угодий лосося, которые, в свою очередь, служат оптимальным местообитанием для жемчужницы и активно заселяются ею.

Не вызывает сомнений, что между жемчужницей и лососем существуют межвидовые отношения. Однако жесткость их связи на данный момент убедительно доказана только для системы «паразит—хозяин». Не подтверждается достаточным количеством фактического материала положение о том, что жемчужница и лосось вместе образуют «качественно новую экологическую систему», в которой каждый из видов находит оптимальные условия для своего существования. Давно известно, что популяции как моллюсков, так и рыб являются компонентами водных экосистем, они вовлечены в соответствующие потоки вещества и энергии и находятся во взаимодействии, а также с другими составляющими биоценозов и с абиотическими факторами внешней среды. К сожалению, ничего качественно нового в таком подходе с позиций теоретической экологии нет.

Заключение

Анализ фактических данных показывает, что изучение жемчужницы может представлять интерес для геронтологов. Однако не доказано, что

продолжительность жизни жемчужницы определяется небольшим числом «генов долголетия», а заражение личинками жемчужницы может улучшить здоровье и продлить весь жизненный цикл или пресноводный период жизни атлантического лосося. Более того, неоднозначной является и экологическая оценка симбиотических взаимоотношений жемчужницы и лосося, которая, по сути, лежит в основе разработанных В. В. Зюгановым и его соавторами представлений о влиянии глохидиозов на жизненный цикл лососевых рыб. Если численность жемчужницы вполне может быть увязана с обилием в речном бассейне ее хозяев — лососевых рыб, то наличие обратной связи не подкрепляется достаточной фактологической базой и вполне может быть обусловлено сходным влиянием на популяции обоих видов внешнего фактора (или комплекса факторов), например расширенного потенциала нерестово-выростных угодий.

В то же время, мы не можем согласиться с жесткими оценками исследований В. В. Зюганова, которые приведены в статье И. Ю. Попова [45]. Кроме работ, анализируемых в настоящей статье, В. В. Зюгановым подготовлено большое число других публикаций, в том числе получившие заслуженное признание монографии [20, 27]. Отметим, что как подтвержденные, так и опровергнутые гипотезы — часть научной биографии любого активно работающего ученого.

Следует также добавить, что нет никаких данных о связи особенностей жизненного цикла, в том числе продолжительности жизни гидробионтов, с применением этих организмов для производства лекарств и биологически активных добавок к пище. Так, для коррекции возрастных иммунных нарушений и свободнорадикальных процессов у пожилых людей используется биологически активная добавка «ДНКаС», основной компонент которой — ДНК, выделенная из молок моноциклических тихоокеанских лососей, горбуши и кеты [54]. Вполне вероятно, что и гидробионты с длительным жизненным циклом могут использоваться в медицине, но единственным аргументом для их использования должны быть экспериментальные данные о благотворном влиянии получаемых из этих организмов веществ на организм человека.

Литература

1. Алеев В. Р. Некоторые данные по биологии беломорской семги // Тр. науч. ин-та рыбн. хоз-ва. 1928. Т. 3. Вып. 2. С. 85–113.

2. Антонова В. П., Мартынов В. Г. Миграция вальчаков семги (*Salmo salar* L.) в бассейне реки Печора // Тр. Коми НЦ УрО РАН. 2004. № 175. С. 161–165.
3. Барышев И. А., Веселов А. Е., Зубченко А. В., Калюжин С. М. Кормовая база атлантического лосося в бассейне реки Варзуга // В кн.: Биология, воспроизводство и состояние запасов анадромных и пресноводных рыб Кольского полуострова. Мурманск: ПИНРО, 2005. С. 21–30.
4. Берг Л. С. Материалы по биологии семги // Изв. ВНИОРХ. 1935. Т. 20. С. 3–113.
5. Беспалая Ю. В., Болотов И. Н., Махров А. А. Промысел жемчуга (XVI–XX вв.) и распространение жемчужницы (*Margaritifera margaritifera* (L.)) в реках Архангельской области // В сб.: Проблемы изучения, рационального использования и охраны природных ресурсов Белого моря: Матер. X Междунар. конф. (18–20 сентября 2007 г., Архангельск). Архангельск, 2007. С. 289–292.
6. Богущая Н. Г., Насека А. М., Клишко О. К. Горчак и моллюск: необычный пример межвидовых отношений // Вестн. СПбГУ. 2009. Сер. 3. Вып. 3. С. 31–42.
7. Веселов А. Е., Калюжин С. М. Экология, поведение и распространение молоди атлантического лосося. Петрозаводск: Карелия, 2001.
8. Веселов А. Е., Потуткин А. Г., Сысоева М. И., Калюжин С. М. Условия распределения нерестовых бугров атлантического лосося // В сб.: Атлантический лосось (биология, охрана и воспроизводство): Тез. докл. Междунар. конф. (4–8 сентября 2000 г., Петрозаводск). Петрозаводск: Ин-т биологии КарНЦ РАН, 2000. С. 14–15.
9. Гидробиологическое изучение и рыбохозяйственное освоение озер Крайнего Севера СССР / Под ред. Г. М. Беляева. М.: Наука, 1966.
10. Гроздилова Т. А. Паразитофауна горбуши (*Oncorhynchus gorbuscha* Walb.) Белого моря // Паразитология. 1974. Т. 8. № 4. С. 293–297.
11. Даниленко Л. А. О повторном нересте семги в реке Волонге // Изв. ГосНИОРХ. 1967. Т. 62. С. 70–78.
12. Добровский К. О. Значение двустворчатых моллюсков в образовании консорции водных беспозвоночных в литорали искусственного эвтрофного озера // Экология. 2009. № 2. С. 127–132.
13. Долотов С. И. Современная продуктивность лососевых рек Кольского полуострова // В сб.: Атлантический лосось (биология, охрана и воспроизводство): Тез. докл. Междунар. конф. (4–8 сентября 2000 г., Петрозаводск). Петрозаводск: Ин-т биологии КарНЦ РАН, 2000. С. 21–22.
14. Дорофеева Е. А. Систематика и история расселения европейских лососей рода *Salmo* // Вопр. ихтиол. 1998. Т. 38. № 4. С. 437–447.
15. Зборовская М. Б. О семге реки Гридиной // В сб.: Работы Морской биол. станции Карело-Финск. гос. ун-та. 1948. Вып. 1. С. 104–122.
16. Зотин А. А., Владимировича И. Г. Интенсивность дыхания и видовая продолжительность жизни пресноводных двустворчатых моллюсков семейства *Margaritiferidae* и *Unionidae* // Изв. РАН (Сер. биол.). 2001. № 3. С. 331–338.
17. Зотин А. А., Зюганов В. В. Иммунные основы паразитозных отношений пресноводных жемчужниц семейства *Margaritiferidae* и лососевых рыб // Изв. РАН (Сер. биол.). 1994. № 4. С. 701–708.
18. Зубченко А. В., Веселов А. Е., Калюжин С. М. Биологические основы управления запасами семги в реке Варзуге и Варзугском рыбопромысловом районе: Практич. рекомендации. Мурманск–Петрозаводск: ПИНРО, Ин-т биологии КарНЦ РАН, 2002.
19. Зюганов В. В. О значении экологической взаимосвязи семги и европейской жемчужницы в обеспечении продуктивности лососевых рек Севера // В сб.: Проблемы изучения, рационального использования и охраны природных ресурсов Белого моря: Тез. докл. конф. Кандалакша, 1987. Кн. 2. С. 306–309.
20. Зюганов В. В. Семейство колюшковых (*Gasterosteidae*) мировой фауны. Л.: Наука, 1991.
21. Зюганов В. В. Сверхдлинная и короткая продолжительность жизни пресноводной жемчужницы: модельная система для изучения факторов долголетия // Объедин. науч. журн. 2003. № 7. С. 68–83.
22. Зюганов В. В. Арктические долгоживущие и южные короткоживущие моллюски жемчужницы *Margaritifera margaritifera* как модель для изучения основ долголетия // Успехи геронтол. 2004. Вып. 14. С. 21–30.
23. Зюганов В. В. Долгожитель-паразит, продлевающий жизнь хозяина. Жемчужница *Margaritifera margaritifera* выключает программу ускоренного старения у лосося *Salmo salar* // Докл. РАН. 2005. Т. 403. № 5. С. 701–705.
24. Зюганов В. В. Парадокс паразита, продлевающего жизнь хозяина. Как жемчужница выключает программу ускоренного старения у лосося // Изв. РАН (Сер. биол.). 2005. № 4. С. 435–441.
25. Зюганов В. В., Калюжин С. М. Биосистема «лосось–жемчужница» в реке Варзуга (Кольский полуостров) как фактор стабильности экосистемы реки // В сб.: Атлантический лосось (биология, охрана и воспроизводство): Тез. докл. Междунар. конф. (4–8 сентября 2000 г., Петрозаводск). Петрозаводск: Ин-т биологии КарНЦ РАН, 2000. С. 24–25.
26. Зюганов В. В., Попкович Е. Г. Арктические костные рыбы с отмененной программой быстрого старения — потенциальный источник лечебных стресс-протективных и противоопухолевых веществ // Изв. РАН (Сер. биол.). 2005. № 5. С. 578–584.
27. Зюганов В. В., Зотин А. А., Третьяков В. А. Жемчужницы и их связь с лососевыми рыбами. М.: Ин-т биологии развития РАН, 1993.
28. Зюганов В. В., Попкович Е. Г., Калюжин С. М. Отсементированные на долголетие гидробионты — новый источник лечебных стресс-протективных и противоопухолевых веществ // Объедин. науч. журн. 2005. № 14. С. 65–74.
29. Иешко Е. П., Ларсон Б. М., Павлов Ю. Л. и др. Популяционная динамика численности глохидий пресноводной жемчужницы *Margaritifera margaritifera* L., паразитирующих на молоди лососевых рыб северных водоемов // Изв. РАН (Сер. биол.). 2009. № 6. С. 734–739.
30. Исаченко В. Л. Исследование семги и ее промысла и выяснение в реках Севера мест, пригодных для проведения мероприятий по искусственному ее разведению // Изв. Ленингр. НИ ихтиол. ин-та. 1931. Т. 13. Вып. 2. С. 31–59.
31. Казаков Р. В., Кузьмин О. Г., Шустов Ю. А., Щуров И. Л. Атлантический лосось реки Варзуги. СПб.: Гидрометеоздат, 1992.
32. Керцелли С. В. По Большеземельской тундре с кочевниками. Архангельск: Губ. Типография, 1911.
33. Кузьмин О. Г. К биологии семги малых лососевых рек Восточного Мурмана // В кн.: Экология и воспроизводство проходных лососевых рыб в бассейнах Белого и Баренцева морей. Мурманск: ПИНРО, 1985. С. 25–41.
34. Кучина Е. С. Биология и промысел семги реки Сояны (притока реки Кулоя) // Изв. ВНИОРХ. 1935. Т. 20. С. 264–291.
35. Лега Ю. В., Черницкий А. Г., Белковский Н. М. Улучшение условий содержания лососей в морской воде в зимний период // Рыбное хоз-во. 1991. № 12. С. 21–23.
36. Лысенко Л. Ф., Берестовский Е. Г. Лососи реки Варзуга. Мурманск: ММБИ КНЦ РАН, 1999.
37. Мартынов В. Г. Атлантический лосось (*Salmo salar* L.) на Севере России. Екатеринбург: УрО РАН, 2007.
38. Махров А. А. «Диалектическое» видообразование: от кумжи (*Salmo trutta* L.) к атлантическому лососю (*S. salar* L.) // В кн.: Эволюционные факторы формирования разнообразия животного мира. М.: Т-во научных изданий КМК, 2005. С. 248–256.
39. Махров А. А., Иешко Е. П., Щуров И. Л. и др. Оценка состояния популяций европейской жемчужницы (*Margaritifera margaritifera*) Северной Карелии с использованием данных о

- численности и зараженности рыб-хозяев // Зоол. журн. 2009. Т. 88. № 12. С. 1425–1432.
40. Мельникова М. Н. Методика и результаты мечения вальчаков семги в р. Варзуге в 1958–1959 гг. // Науч.-технич. бюл. ГосНИОРХ. 1962. № 15. С. 78–81.
41. Муравейко В. М., Степанюк И. А., Емелина А. В. Биология и поведение лососевых рыб северной части Кольского полуострова // В кн.: Современные исследования ихтиофауны арктических и южных морей европейской части России. Апатиты: Изд-во КарНЦ РАН, 2007. С. 116–134.
42. Мурза И. Г., Христофоров О. Л. Вальчаки атлантического лосося *Salmo salar* L. в период катадромной миграции из рек Балтийского и Белого морей // В сб.: Биологические ресурсы Белого моря и внутренних водоемов Европейского Севера: Матер. IV (XXVII) Междунар. конф. (5–10 декабря 2005 г., Вологда). Вологда, 2005. Ч. 2. С. 32–35.
43. Новиков П. И. Северный лосось — семга. Петрозаводск: Гос. изд-во Карело-Финск. ССР, 1953.
44. Овсянников Н. С. Биология семги (*Salmo salar* L.) Кольского залива с краткой промысловой характеристикой // Тр. Моск. технич. ин-та рыбного хоз-ва и пром-сти. 1938. Вып. 1. С. 87–138.
45. Попов И. Ю. «Нестареющая» жемчужница и стареющий лосось (о необоснованности производства лекарственных препаратов на основе моллюска европейской жемчужницы, *Margaritifera margaritifera*) // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 4. С. 596–604.
46. Потуткин А. Г. Миграции атлантического лосося (*Salmo salar* L.) в прибрежном районе Белого моря и бассейне реки Варзуга: Автореф. дис. канд. биол. наук. Петрозаводск: Изд-во Петрозавод. ун-та, 2004.
47. Протасов А. А., Афанасьев С. А. Основные типы сообществ дрейссены в перифитоне // Гидробиол. журн. 1981. Т. 17. № 4. С. 15–22.
48. Световидова А. А. Возраст и темп роста семги реки Нивы (Кольский полуостров) // Изв. ВНИОРХ. 1935. Т. 20. С. 223–229.
49. Скопец М. Поймал — отпустил. Выживает ли отпущенная рыба? // Нахлыст. 2009. № 1. С. 60–71.
50. Скрябин К. И. Симбиоз и паразитизм в природе. Введение в изучение биологических основ паразитологии. Петроград, 1923.
51. Смирнов А. Г. Семга реки Пинеги, ее жизнь и промысел // Изв. ВНИОРХ. 1935. Т. 20. С. 231–263.
52. Солдатов В. К. Отчет по исследованию сегозерного промысла Кольского залива и Восточного Мурмана в 1902 г. // В сб.: Отчет по Мурманской науч.-пром. экспедиции за 1902 г. СПб., 1903. С. 64–152.
53. Филиппченко А. А. Экологическая концепция паразитизма // Учен. записки ЛГУ (Сер. биол.). 1937. Т. 3. Вып. 4. С. 4–14.
54. Шутикова А. Л. Иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства биологически активных веществ из морских гидробионтов и их использование в гериатрической практике: Автореф. дис. канд. мед. наук. Владивосток, 2009.
55. Щуров И. Л., Иешко Е. П., Широков В. А., Шульман Б. С. Атлантический лосось рек западного побережья Белого моря (репродуктивный потенциал, естественное и искусственное воспроизводство) // В сб.: Атлантический лосось (биология, охрана и воспроизводство): Тез. докл. Петрозаводск: Ин-т биологии КарНЦ РАН, 2000. С. 64–65.
56. Bauer G. Reproductive strategy of the freshwater pearl mussel *Margaritifera margaritifera* // J. animal Ecology. 1987. Vol. 56. № 2. P. 691–704.
57. Bauer G. Variation in the life span and size of the freshwater pearl mussel // J. animal Ecology. 1992. Vol. 61. № 2. P. 425–436.
58. Bauer G. Host relationships at reversed generation times: *Margaritifera* (Bivalvia) and Salmonids // Ecological Studies. 1997. Vol. 130. P. 69–79.
59. Crofton H. D. A quantitative approach to parasitism // Parasitology. 1971. Vol. 62. P. 179–194.
60. Garcia de Leaniz C., Fleming I. A., Einum S. et al. A critical review of adaptive genetic variation in Atlantic salmon: implications for conservation // Biol. Rev. 2007. Vol. 82. P. 173–211.
61. Hastie L. C., Young M. R. Freshwater pearl mussel (*Margaritifera margaritifera*) glochidiosis in wild and farmed salmonid stocks in Scotland // Hydrobiologia. 2001. Vol. 445. P. 109–119.
62. Jonsson B., Jonsson N., Hansen L. P. Does juvenile experience affect migration and spawning of adult Atlantic salmon? // Behav. Ecol. Sociobiol. 1990. Vol. 26. P. 255–230.
63. MacCrimmon H. R., Gots B. L. World distribution of Atlantic salmon, *Salmo salar* // J. Fish. Res. Board Can. 1979. Vol. 36. P. 422–457.
64. Makhrov A. A. Distribution of the freshwater pearl mussel in Russia // In: Conservation of freshwater pearl mussel *Margaritifera margaritifera* populations in Northern Europe. Petrozavodsk (in press).
65. Melamed P., Chong K. L., Johansen M. V. Evidence for lateral gene transfer from Salmonids to two *Schistosoma* species // Nature Genet. 2004. Vol. 36. P. 786–787.
66. Nielsen J. Contributions to the biology of the Salmonidae in Greenland. I–IV // Meddelelser om Gronland. 1961. Bd. 159. № 8. P. 24–48.
67. Niemela E., Makinen T. S., Moen K. et al. Age, sex ratio and timing of the catch of kelts and ascending Atlantic salmon in the subarctic River Tenno // J. Fish Biol. 2000. Vol. 56. P. 974–985.
68. Pohjoisten virtojen raakut. Oulasvirta P. / Ed. Jyväskylä. Gummerus Kirjapaino Oy, 2006.
69. Pyefinch K. A., Mills D. H. Observations on the movements of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) in the river Conon and the river Meig, Ross-shire. I. Edinburgh: Her Majesty Stationary Office, 1963.
70. Ziuganov V., San Miguel E., Neves R. J. et al. Life span variation of the freshwater pearl shell: a model species for testing longevity mechanisms in animals // Ambio. 2000. Vol. 29. № 2. P. 102–105.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 382–391

A. A. Makhrov¹, I. N. Bolotov²DOES FRESHWATER PEARL MUSSEL (*MARGARITIFERA MARGARITIFERA*) CHANGE LIFE-HISTORY OF ATLANTIC SALMON (*SALMO SALAR*)?

¹A. N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution, RAS, Moscow, 33 Leninskiy pr., Moscow 119071; e-mail: makhrov12@mail.ru; ²Institute of Ecological Problems of the North, Ural Branch, RAS, Arkhangelsk, 23 nab. Severnoy Dviny, Arkhangelsk 163000; e-mail: inepnas@yandex.ru

The critical analysis of the literature data shows that infection of freshwater pearl mussel glochidia does not influence the duration of freshwater period of the Atlantic salmon's life, as well as on all life cycle duration of this fish. Such infection does not influence health of Atlantic salmon or worsens slightly. There are no experimental data about symbiosis between pearl mussel and salmonid fishes.

Key words: aging, glochidia, freshwater pearl mussel, Atlantic salmon, symbiosis

А. В. Разыграев

АКТИВНОСТЬ ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ В ТКАНИ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС И ЕЕ ИЗМЕНЕНИЕ ПРИ СТАРЕНИИ

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3;
e-mail: alexeyrh@mail.ru

Глутатионпероксидазная активность была исследована в ткани шишковидной железы (эпифиза) молодых (2–4 мес) и стареющих (17–19 мес) самок крыс линии *Wistar*. Для сравнения активность была определена также в сером (обонятельные бугорки) и белом (пирамиды) веществах головного мозга. Определение проводили с использованием H_2O_2 в качестве восстанавливаемого субстрата и 5,5'-дитио-бис-(2-нитробензойной кислоты) для детекции убыли концентрации восстановленной формы глутатиона. Активность глутатионпероксидазы в эпифизе найдена более высокой при сравнении с исследованными структурами мозга. Ферментативная активность (мкмоль *GSH*/(мин · мг белка), $M \pm m$) в ткани эпифиза молодых крыс составила $1,52 \pm 0,07$, у стареющих животных — $1,27 \pm 0,06$ ($p < 0,05$). Снижение глутатионпероксидазной активности в ткани эпифиза при старении, возможно, связано с возрастным уменьшением содержания селена в данном органе и может являться одним из проявлений возрастной инволюции шишковидной железы.

Ключевые слова: глутатионпероксидаза, шишковидная железа, старение

Изменение активности компонентов антиоксидантной системы в различных органах и тканях при старении часто привлекает внимание исследователей, занимающихся проблемами геронтологии. Нередко выявляемое снижение содержания или активности какого-либо антиоксиданта в стареющем организме не без основания рассматривается как причина интенсификации накопления продуктов свободнорадикального окисления.

Глутатионпероксидаза (ГПО) является одним из ферментов антиоксидантной системы, осуществляющим восстановление пероксидов как органической, так и неорганической (H_2O_2) природы, образующихся *in vivo*. Возрастные изменения активности ГПО исследовали на различных объектах в разных тканях [6, 7, 9, 13]. Однако что касается, например, ткани головного мозга, то можно обнаружить противоречивые сведения: в одних случаях сообщается об уменьшении активности ГПО с возрастом (это могут рассматривать как причину накопления окислительных повреждений при ста-

рени), в других — об увеличении (тогда говорят о компенсаторном механизме, направленном против повышения генерации активных форм кислорода) [7, 13]. Что же касается ткани шишковидной железы (эпифиза), то в мировой литературе имеются весьма скудные сведения об активности ГПО в этом органе [4]; при этом данные по возрастным изменениям активности ГПО эпифиза отсутствуют. Между тем, такие сведения представляют очень большой интерес, поскольку эпифиз контролирует ряд важных процессов и функций в организме, таких как старение, поддержание циркадианной ритмичности, регуляция репродуктивной функции, реакция на стресс [5]. Поскольку в ткани эпифиза содержится в больших количествах серотонин, служащий предшественником в биосинтезе мелатонина [11], метаболизм этого моноамина по моноаминоксидазному пути (то есть с генерацией H_2O_2), должен, по всей видимости, отражаться на уровне активности ГПО. Снижение с возрастом продукции мелатонина, обладающего выраженными антиоксидантными свойствами [1, 11], вероятно, затрагивает активность других антиоксидантов в ткани эпифиза, в частности ГПО.

Целью настоящей работы явилось исследование уровня активности ГПО в эпифизе и его изменения при старении. Для этого была поставлена задача изучить уровни активности ГПО у молодых (2–4-месячных) и старых (17–19 мес) самок крыс с применением H_2O_2 в качестве субстрата, поскольку метаболизм моноаминов посредством моноаминоксидазы ведет к увеличению продукции именно этого пероксида. Для сравнения уровней активности ГПО между эпифизом и нервной тканью активность фермента была определена в сером и белом веществах головного мозга.

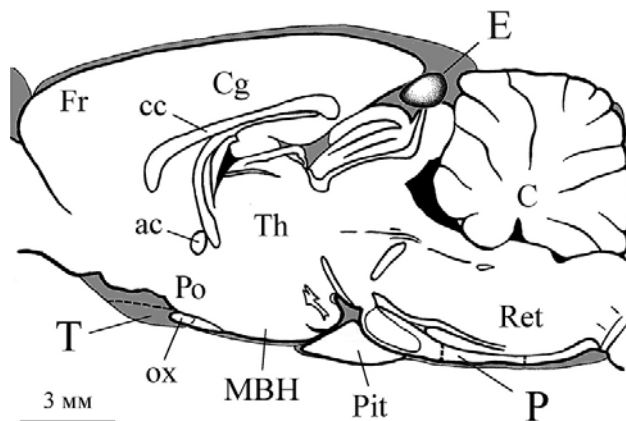
Материалы и методы

Для эксперимента было использовано 12 самок крыс линии *Wistar*, полученных из питомника «Рапполово» РАМН: 6 крыс возраста 2–4 мес и 6 крыс 17–19-месячного возраста. Животные находились в виварии с режимом освещения 12 ч света : 12 ч темноты. Крыс декапитировали в период с 6 ч от включения света до окончания дневной фазы экспериментальных суток.

Сразу после декапитации производили вскрытие черепной коробки и извлекали эпифиз и головной мозг, выделенный материал затем замораживали при -85°C и хранили при указанной температуре до приготовления гомогенатов. В качестве образцов серого и белого вещества головного мозга выделяли обонятельные бугорки и пирамиды, соответственно (рисунки), пользуясь атласом анатомии головного мозга крыс [10]. Ткань гомогенизировали в 0,05 М трис-*HCl* буфере (pH 8,5), содержащем 0,34 мМ ЭДТА, гомогенат центрифугировали 10 мин при 1000 g, супернатант использовали как биологический материал для определения активности ГПО.

Определение глутатионпероксидазной активности осуществляли с применением модифицированного метода, описанного в работе [3]. Определение проводили при температуре 37°C в реакционной смеси, состоящей из 0,05 М трис-*HCl* буфера с 0,34 мМ ЭДТА (pH 8,5), 1 мМ GSH (восстановленный глутатион), 0,38 мМ H_2O_2 , 10 мМ NaN_3 и биологического материала (конечная концентрация белка в реакционной среде — от 0,15 до 0,60 мг/мл). Для оценки уровня неферментативного окисления глутатиона посредством пероксида водорода в данных условиях вместо биологического материала использовали буфер для приготовления гомогенатов.

Раствор GSH и NaN_3 в трис-*HCl* буфере с ЭДТА (90 мкл, 1,16 мМ GSH и 11,6 мМ NaN_3) преинкубировали в течение нескольких минут при 37°C , после чего вносили 10 мкл биологического материала (либо трис-*HCl* буфера с ЭДТА с целью оценки неферментативного окисления GSH). Далее через 60 с вносили 4 мкл 10 мМ H_2O_2 . Реакцию останавливали внесением 20 мкл 30% трихлоруксусной кислоты (ТХУ) через 30 с после добавления пероксида. Для выявления значений, соответствующих начальной концентрации GSH, раствор ТХУ добавляли в пробы, не содержащие биологического материала, сразу после внесения H_2O_2 (0 с). Для обонятельных бугорков и пирамид



Топография структур, использовавшихся для определения глутатионпероксидазной активности (парагиттальный разрез головного мозга крысы (0,4 мм латеральнее плоскости симметрии), схема).

Использованные структуры: E — эпифиз (изображен целиком в соответствии с естественным местоположением), P — пирамида продолговатого мозга, T — обонятельный бугорок. Прочие структуры: ac — передняя комиссура, C — мозжечок, cc — мозолистое тело, Cg — пооясная кора, Fr — фронтальная кора, MBH — медialный базальный гипоталамус, ox — перекрест зрительных нервов (хиазма), Pit — гипофиз, Po — медialная преоптическая область, Ret — ретикулярная формация, Th — таламус

использовали удлиненное время инкубации (60 с вместо 30), что было учтено при последующих расчетах удельной активности ГПО.

После добавления ТХУ денатурированный белок осаждали центрифугированием (1000 g, 10 мин), затем отбирали 90 мкл супернатанта для окрашивания GSH в реакции с 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной кислотой) (ДТНБ). К белковому осадку с остаточным супернатантом (общий объем 34 мкл) добавляли 70 мкл 1М NaOH и тщательно перемешивали до растворения осадка. Полученный раствор хранили при $+3^{\circ}\text{C}$ и затем использовали для определения содержания белка турбидиметрическим методом с применением ТХУ и регистрацией оптической плотности при 340 нм [12].

К 90 мкл супернатанта, отобранного после центрифугирования, содержащего непрореагировавший GSH, добавляли 1,4 мл трис-*HCl* буфера (pH 8,5), через 5 мин в реакционную смесь вносили 15 мкл раствора ДТНБ в метаноле (4 мг/мл абсолютного метанола). Оптическую плотность регистрировали при 412 нм через 5 мин после внесения ДТНБ.

Далее производили расчеты по формуле: $(E_{\text{нфо}} - E_{\text{опыт}}) / E_{\text{с}}$, где $E_{\text{нфо}}$ — оптическая плотность для пробы, не содержащей фермент (для оценки уров-

ня неферментативного окисления GSH), $E_{\text{опыт}}$ — оптическая плотность для пробы, содержащей биологический материал, и E_c — оптическая плотность для пробы, не содержащей фермент, и временем инкубации, равным 0 с, и соответствующая концентрации GSH , равной 1 мкмоль/мл реакционной смеси. Полученный результат (умноженный на два в случае ткани эпифиза) делили на содержание белка в реакционной смеси (мг/мл) и получали значение удельной активности ГПО, выраженное в мкмоль GSH /(мин · мг белка).

Статистические сравнения проводили с использованием непараметрического T -критерия Уайта.

Результаты и обсуждение

В ткани эпифиза молодых и стареющих самок крыс были выявлены следующие уровни глутатионпероксидазной активности (мкмоль GSH /(мин · мг белка), $M \pm m$): 2–4-месячные животные — $1,52 \pm 0,07$ ($n=6$); 17–19-месячные — $1,27 \pm 0,06$ ($n=6$); при объединении выборок (молодые и стареющие) — $1,39 \pm 0,06$ ($n=12$). Различия между стареющими и молодыми крысами достоверны ($p < 0,05$).

Для ткани пирамид продолговатого мозга выявленное значение активности ГПО составило $0,97 \pm 0,06$, для ткани обонятельных бугорков — $0,71 \pm 0,04$ ($n=8$, молодых крыс — 5, стареющих — 3). Различия между структурами мозга достоверны ($p < 0,01$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что для эпифиза характерна относительно высокая активность ГПО, превышающая активность фермента в исследованных областях головного мозга. Известно, что глутатионпероксидазная активность в ткани шишковидной железы крыс приблизительно в 4 раза ниже, чем в печени [4]. В ткани печени крыс активность ГПО, восстанавливающей пероксид водорода, в 8 раз превышает активность ГПО головного мозга (мозг исследовали без выделения отдельных областей) [8]. Таким образом, результаты настоящего исследования в целом согласуются с данными из предыдущих работ.

В настоящей работе, очевидно, представлены первые данные о возрастных изменениях $GSH:H_2O_2$ -оксидоредуктазной активности в ткани шишковидной железы крыс. Полученные данные позволяют говорить о сниженном уровне активности ГПО в эпифизе старых животных. Более низкие значения скорости ферментативного окисления GSH в пробах для группы стареющих крыс

также могли бы быть получены в случае наличия высоких концентраций GSH в ткани эпифиза данных животных, что приводило бы к увеличению действительной начальной концентрации GSH в реакционной смеси, содержащий материал эпифиза старых крыс. Однако факт наличия более высокого содержания SH -групп в эпифизе у старых животных представляется весьма маловероятным, поскольку хорошо известно, что при старении происходит не увеличение, а снижение концентраций свободных SH -групп в тканях, что показано, например, для восстановленной формы глутатиона в ткани головного мозга [13]. Поэтому с большой вероятностью можно утверждать, что низкие значения, полученные для группы стареющих животных, действительно вызваны сниженной активностью фермента.

Вывод о снижении активности глутатионпероксидазы в эпифизе при старении хорошо согласуется с данными о возрастной динамике содержания селена в шишковидной железе. Ранее для ткани эпифиза крыс было показано снижение содержания селена при увеличении возраста животных (возрастной диапазон — от 4 до 12 мес), причем обогащение рациона селеном не отменяло возрастное снижение концентрации селена в шишковидной железе [5]. Такие данные представляют большой интерес, поскольку наиболее значительный вклад в $GSH:H_2O_2$ -оксидоредуктазную активность в различных тканях вносят формы фермента, биосинтез которых критическим образом зависит от содержания селена в организме [2]. В связи с этим, обнаруженный в настоящем исследовании сниженный уровень активности ГПО, исходя из данных, представленных в работе [5], является предсказуемым и, вероятно, связан с ограничением накопления селена в шишковидной железе в процессе старения.

Приведенные в настоящей работе данные согласуются с представлением о том, что при старении происходит ослабление антиоксидантного потенциала тканей. Подобные результаты, в которых продемонстрировано снижение активности антиоксидантов ткани шишковидной железы, особенно интересны, поскольку сам эпифиз является органом, осуществляющим контроль над процессами, ассоциированными со старением [1].

Автор выражает благодарность проф. А.В. Арутюняну за содействие в проведении данного исследования, а также Ю. П. Милутиной и И. В. Залозней за техническую помощь.

Литература

1. Анисимов В. Н., Соловьев М. В. Эволюция концепций в геронтологии. СПб.: Эскулап, 1999.
2. Кулинский В. И., Колесниченко Л. С. Структура, свойства, биологическая роль и регуляция глутатионпероксидазы // Успехи соврем. биол. 1993. Т. 113. Вып. 1. С. 107–122.
3. Разыграев А. В. Метод определения глутатионпероксидазной активности с использованием пероксида водорода и 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной кислоты) // Клинико-лабораторный консилиум. 2004. № 4. С. 19–22.
4. Campa A., Abdalla D. S., Omoto P., Cipolla Neto J. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in rat pineal gland // Biochem. Int. 1992. Vol. 27. № 3. P. 407–415.
5. Demajo M., Jozanov-Stankov O., Đujić I. Content of microelements in the rat pineal gland at different ages and the effects of selenium supplementation // Arch. Biol. Sci. (Belgrade). 2006. Vol. 58. № 2. P. 69–75.
6. Kedziora-Kornatowska K., Szewczyk-Golec K., Czuczejko J. et al. Effect of melatonin on the oxidative stress in erythrocytes of healthy young and elderly subjects // J. Pineal Res. 2007. Vol. 42. № 2. P. 153–158.
7. Kishido T., Unno K., Yoshida H. et al. Decline in glutathione peroxidase activity is a reason for brain senescence: consumption of green tea catechin prevents the decline in its activity and protein oxidative damage in ageing mouse brain // Biogerontology. 2007. Vol. 8. № 4. P. 423–430.
8. Lawrence R. A., Burk R. F. Species, tissue and subcellular distribution of non-Se-dependent glutathione peroxidase activity // J. Nutr. 1978. Vol. 108. P. 211–215.
9. Manda K., Bhatia A. L. Melatonin-induced reduction in age-related accumulation of oxidative damage in mice // Biogerontology. 2003. Vol. 4. № 3. P. 133–139.
10. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, San Diego. 1982.
11. Simonneaux V., Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters // Pharmacol. Rev. 2003. Vol. 55. P. 325–395.
12. Vera J. C. Measurement of microgram quantities of protein by a generally applicable turbidimetric procedure // Analyt. Biochem. 1988. Vol. 174. P. 187–196.
13. Zhu Y., Carvey P. M., Ling Z. Age-related changes in glutathione and glutathione-related enzymes in rat brain // Brain Res. 2006. Vol. 1090. № 1. P. 35–44.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 392–395

A. V. Razygraev

PINEAL GLAND GLUTATHIONE PEROXIDASE ACTIVITY IN RATS AND ITS AGE-ASSOCIATED CHANGE

D. O. Ott Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, 3 Mendeleevskaya liniya, St. Petersburg 199034, Russia; e-mail: alexeyrh@mail.ru

Glutathione peroxidase activity has been studied in the pineal gland (epiphysis) of young and aging female *Wistar* rats (2–4 and 17–19 month old). For comparison the same activity was studied in the pyramids of medulla oblongata and in the olfactory tubercle. These two brain structures represent white and gray matter respectively. The determination of the activity was performed with H_2O_2 as a substrate and with 5,5'-dithio-bis-(2-nitrobenzoic acid) for estimation of the decrease of restored form of glutathione concentration. The glutathione peroxidase activity was higher in the pineal gland than in the brain structures used. Pineal glutathione peroxidase activities (micromole of *GSH* per milligram of protein, $M \pm m$) in young and old rats were $1,52 \pm 0,07$ and $1,27 \pm 0,06$ respectively ($p < 0,05$). The potential reason for the declined enzymatic activity found in the aged rats is the age-associated decrease of the selenium content in the pineal gland. The decline found may be one of the reflections of the pineal gland functional involution.

Key words: glutathione peroxidase, epiphysis, aging

М. В. Мажитова¹, Н. Н. Тризно², Д. Л. Тёплый¹

ВОЗРАСТНЫЕ И ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В МОЗГУ БЕЛЫХ КРЫС

¹ Астраханский государственный университет, 414056 Астрахань, ул. Татищева, 20а; e-mail: marinamazhitova@yandex.ru;² Астраханская государственная медицинская академия, 414000 Астрахань, ул. Бакинская, 121

С возрастом происходит изменение активности антиоксидантной системы и скоростей свободнорадикального окисления разных молекул. Эти изменения также зависят от половой принадлежности животного. Ткань мозга особенно подвержена окислительной деструкции и имеет свои особенности антиоксидантной защиты. Исследован уровень свободнорадикальных процессов и активности основных компонентов антиоксидантного звена в разных отделах центральной нервной системы. Наиболее ярко проявились половые различия в больших полушариях, промежуточном мозгу, в меньшей степени — в среднем мозгу, мозжечке и продолговатом мозгу молодых животных. В спинном мозгу молодых животных половых различий не обнаружено. С возрастом у животных разного пола изменение уровня свободнорадикальных процессов и активности ферментных антиоксидантов происходит с неодинаковой скоростью, и часто эти изменения имеют противоположную направленность.

Ключевые слова: свободные радикалы, мозг, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белков, NO, ферментные антиоксиданты

Несмотря на то, что деятельность центральной нервной системы определяет процессы, направленные на повышение жизнеспособности организма и увеличение продолжительности его жизни, важнейшие проявления старения организма связаны с возрастными изменениями мозга. Согласно свободнорадикальной теории старения, основной причиной возрастных молекулярных повреждений в мембранах, генетическом аппарате клетки и других внутриклеточных структурах являются свободные радикалы и продукты перекисидации [12]. Ткань нервной системы отличается интенсивностью окислительного метаболизма, что делает ее более подверженной опасности возникновения окислительного стресса. Старение сопровождается разнонаправленными изменениями активности ферментов, в том числе антиоксидантов, что позволяет поддерживать на новом функциональном уровне многие физиологические процессы. Антиоксидантная защита гарантирует устойчи-

вость мозга против угрожающих жизни нейронов отклонений метаболизма [22].

Уровень свободнорадикальных процессов зависит также от пола [5]. Показано, что 17 β -эстрадиол угнетает цитотоксическое действие H_2O_2 на нейрональные клетки человека в культуре [19], а также ослабляет влияние O_2^- и H_2O_2 на первичные мезэнцефальные клетки крыс [21]. Помимо прямого антиоксидантного эффекта, 17 β -эстрадиол повышает экспрессию в клетках SH-SY5Y тиоредоксина и Mn-SOD [17] (СОД — супероксиддисмутаза), а также усиливает в нейрональных клетках синтез белка Bcl-2, ингибирующего апоптоз [18].

Принимая во внимание различия в антиоксидантной защите у животных разного пола и особую роль свободных радикалов при старении, мы исследовали особенности протекания свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты мозга интактных белых крыс в возрастном и половом аспекте. С учетом морфофункциональной неоднородности центральной нервной системы исследованы следующие отделы ЦНС: большие полушария, мозжечок, промежуточный, средний, продолговатый и спинной. Группы животных были сформированы по половому и возрастному признакам — самцы и самки 6- и 24-месячного возраста. Животных содержали в условиях вивария на стандартном рационе при свободном доступе к воде и пище. Учитывая, что наиболее стабильной стадией цикла самок является диэструс [8], в день декапитации отбирали самок в фазе диэструса. Декапитацию животных производили после наркотизации этаминалом натрия (внутрибрюшинно в дозе 5 мг на 100 г массы тела). Весь биологический материал (головной и спинной мозг) подвергали быстрой заморозке при -20°C в морозильной камере промышленного образца. Гомогенаты мозга готовили на фосфатном буферном растворе (рН 7,45)

на холоде в кратчайшие сроки непосредственно перед исследованиями. Спектрофотометрическими методами определяли уровень свободнорадикальных процессов — перекисное окисление липидов (ПОЛ) [9, 10], окислительную модификацию белков (ОМБ) [2], содержание конечных метаболитов *NO* [6], окислительно-восстановительный потенциал (ОВП), а также антиоксиданты (каталаза [4] и СОД [13]) и общую антиокислительную активность (АОА) [3] разных отделов ЦНС.

В больших полушариях у молодых самок обнаружен более высокий уровень малонового диальдегида (МДА), $\rho < 0,05$, скорости спонтанного ПОЛ ($\rho < 0,001$), уровня *NO* метаболитов ($\rho < 0,001$), чем у самцов того же возраста, что говорит о более высоком уровне протекания радикальных метаболических процессов у самок. Уровень АОА, активность каталазы и СОД самок не отличались от таковых у самцов, а скорость аскорбатзависимого ПОЛ оказался значимо ниже ($\rho < 0,05$). У самок обнаружен более низкий уровень ОМБ ($\rho < 0,001$), свидетельствующий о том, что их антиоксидантный пул больших полушарий имеет иной качественный и количественный состав, чем у самцов, и, несмотря на более высокий уровень свободнорадикальных процессов по некоторым показателям ПОЛ, позволяет сдерживать развитие процесса при его индукции.

С возрастом у самцов и самок происходит разнонаправленное изменение уровня МДА в больших полушариях. Так, у старых самцов этот показатель возрос на 37,8 %, а у старых самок снизился почти в 2 раза. С другой стороны, индуцированная аскорбатом и ионами железа скорость ПОЛ снижается у животных обоего пола (самцы $\rho < 0,001$, самки $\rho < 0,05$), а спонтанная скорость ПОЛ — только у самок ($\rho < 0,05$). Уровень окисленных белковых продуктов значимо ($\rho < 0,001$) увеличился только у самцов. Активность каталазы и СОД в больших полушариях оказалась достоверно ниже у старых животных ($\rho < 0,05$ — $\rho < 0,001$), однако АОА снизилась незначительно: у самцов — на 17, а у самок — всего лишь на 4 %.

В промежуточном мозгу у молодых самок половые различия проявились более высоким уровнем МДА ($\rho < 0,01$), скорости спонтанного ПОЛ ($\rho < 0,001$), уровнем метаболитов оксида азота ($\rho < 0,001$) и более низкой скоростью аскорбатзависимого ПОЛ ($\rho < 0,001$) и ОВП ($\rho < 0,001$), чем у самцов. С возрастом у самцов значимо увеличились уровень МДА ($\rho < 0,001$), скорость спонтанного ПОЛ ($\rho < 0,001$), содержание продуктов

окислительной деструкции белков ($\rho < 0,05$), *NO*-метаболитов ($\rho < 0,001$). У старых самцов оказались достоверно ниже скорость индуцированного ПОЛ ($\rho < 0,001$), ОВП ($\rho < 0,001$), активность каталазы и СОД ($\rho < 0,001$) по сравнению с молодыми животными. У старых самок, в сравнении с самцами, имела место противоположная направленность изменений некоторых показателей. Все три показателя ПОЛ у самок с возрастом снизились и оказались значительно ниже, чем у самцов того же возраста ($\rho < 0,01$ — $\rho < 0,001$). С другой стороны, показатель ОВП и активность каталазы значимо не изменились, хотя и стали выше, чем у самцов той же возрастной группы ($\rho < 0,001$). Об усилении с возрастом процессов окислительной деструкции в промежуточном мозгу свидетельствует также увеличение продуктов ОМБ у животных обоего пола ($\rho < 0,05$).

В среднем мозгу у молодых самок обнаружен более высокий уровень спонтанного ПОЛ ($\rho < 0,001$), *NO*-метаболитов ($\rho < 0,001$) и скорость индуцированного аскорбатом процесса ($\rho < 0,05$). Остальные изучаемые показатели не имели половых различий. У старых животных отмечено увеличение на 28 % уровня МДА, в 2,1 раза скорости спонтанного ПОЛ, на 19,8 % *NO*-метаболитов, а также существенное снижение ОВП ($\rho < 0,001$) и аскорбатзависимого ПОЛ ($\rho < 0,001$) у самцов. У старых самок, в сравнении с молодыми, оказалась достоверно ниже только скорость спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ ($\rho < 0,001$). При сравнении изучаемых показателей у самцов и самок старых животных половые различия обнаружены в виде низких значений уровня МДА ($\rho < 0,01$), скорости спонтанного ПОЛ ($\rho < 0,001$) и более высоких значений уровня *NO*-метаболитов ($\rho < 0,001$) и ОВП ($\rho < 0,05$) у самок.

Результаты исследования уровня свободнорадикальных процессов и антирадикальной защиты в **мозжечке** свидетельствуют о более низкой у молодых самок скорости аскорбатзависимого ПОЛ, превышении на 63,6 % уровня метаболитов *NO* и почти в 2 раза ОВП по сравнению с самцами той же возрастной группы. Других половых различий у молодых животных не обнаружено. С возрастом у самок произошло значимое снижение всех показателей ПОЛ ($\rho < 0,001$), которые стали ниже, чем у самцов (кроме аскорбатзависимого ПОЛ). Продукты ОМБ увеличились у крыс обоего пола ($\rho < 0,001$), а уровень *NO*-метаболитов у самок хотя и снизился ($\rho < 0,001$), но остался — как и у молодых животных — выше, чем у самцов.

В группе молодых животных половых различий в активности СОД не зафиксировано, а у старых самок этот показатель превысил таковой у самцов на 19 %.

В продолговатом мозгу молодых самок, в сравнении с самцами, отмечен более высокий уровень МДА ($p < 0,01$), метаболитов *NO* ($p < 0,001$), скорости спонтанного ПОЛ ($p < 0,001$) и продуктов ОМБ ($p < 0,01$). С возрастом у самок происходит снижение всех изучаемых показателей ПОЛ ($p < 0,01$ – $p < 0,001$), а также активности каталазы ($p < 0,01$) и СОД ($p < 0,01$).

Снижение свободнорадикальных процессов с одновременным падением активности основных ферментов антиоксидантов может свидетельствовать об общем снижении метаболических процессов и протекании их на качественно ином уровне. Уровень *NO*-метаболитов, как и в других изучаемых отделах мозга у старых самок, оказался достоверно ниже в сравнении с молодыми. Однако, несмотря на снижение с возрастом этого показателя, уровень *NO* у самок по-прежнему оказался выше, чем у старых самцов. В отличие от самок, у самцов с возрастом достоверно снизились лишь скорость аскорбатзависимого ПОЛ, ОВП и активность каталазы, а уровень конечных продуктов метаболизма *NO* даже увеличился на 42,8 %.

Таким образом, у старых животных в продолговатом мозгу гендерные отличия проявились по-иному, нежели у молодых. У 24-месячных самок уровень МДА ($p < 0,01$), скорость спонтанного ПОЛ ($p < 0,05$), активность каталазы ($p < 0,001$) и СОД ($p < 0,01$) оказались ниже, а содержание продуктов ОМБ ($p < 0,05$), уровень *NO*-метаболитов ($p < 0,05$) и ОВП ($p < 0,05$) — достоверно выше, чем у самцов той же возрастной группы.

Результаты изучения уровня свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты **в спинном мозгу** молодых крыс свидетельствуют об отсутствии достоверных половых различий. Однако с возрастом у самцов и самок происходит разнонаправленное изменение некоторых изучаемых показателей, что может косвенно говорить о разном антиоксидантном статусе и его качественном и количественном изменении при старении у животных разного пола. Так, у самцов произошло увеличение уровня МДА ($p < 0,01$), скорости спонтанного ПОЛ ($p < 0,01$), но снижение аскорбатзависимого ПОЛ ($p < 0,001$), ОВП и активности СОД ($p < 0,05$). У самок же все три показателя ПОЛ ($p < 0,01$ – $p < 0,001$), активность каталазы

($p < 0,001$) и СОД ($p < 0,05$) оказались достоверно ниже, чем у молодых самок.

Таким образом, у старых животных обнаружены следующие половые различия в спинном мозгу: уровень МДА — в 2 раза, скорость спонтанного ПОЛ — в 3 раза, а скорость аскорбатзависимого ПОЛ — в 1,34 раза ниже у самок, чем у самцов. Активность каталазы ($p < 0,001$) и СОД ($p < 0,05$) у самок также оказалась достоверно ниже, чем у самцов. Исключение составил показатель ОВП: в спинном мозгу самок он оказался выше, чем у самцов ($p < 0,05$).

Данные литературы о возрастных изменениях ПОЛ противоречивы. Было обнаружено увеличение вторичных продуктов ПОЛ—МДА в митохондриях мозга (в 6 раз) у 26–31-месячных крыс по сравнению с молодыми 3-месячными животными [14]. В то же время, в другой работе показано снижение интенсивности ПОЛ в митохондриях головного мозга 32-месячных морских свинок по сравнению с 10-месячными животными [23].

При сравнении изучаемых показателей в разных отделах ЦНС нами обнаружены заметные половые различия, которые в большей степени проявились в больших полушариях, промежуточном мозгу и в меньшей степени — в среднем мозгу, мозжечке и продолговатом мозгу молодых животных. В спинном мозгу молодых животных половых различий не обнаружено, что, по-видимому, связано с тем, что спинной мозг является более филогенетически древним отделом мозга. Данные литературы также свидетельствуют, что уровень генерации митохондриальных свободных радикалов зависит от пола. Так, авторы [15] показали, что продукция пероксидов в митохондриях мозга у самцов крыс выше, чем у самок, на 80 %.

По мере старения половые различия некоторых показателей становятся более выраженными, в том числе и в спинном мозгу. Обнаружены онтогенетические различия векторной направленности у животных разного пола. Так, в больших полушариях, в промежуточном и спинном мозгу старых самцов происходит увеличение исходного уровня МДА и скорости спонтанного ПОЛ, а у старых самок — снижение всех показателей перекисидации липидов.

Обращает на себя внимание тот факт, что с возрастом происходит увеличение продуктов ОМБ в больших полушариях, промежуточном мозгу и мозжечке, в то время как в среднем, продолговатом и спинном мозгу изменений этого показателя не обнаружено.

О неравномерности старения различных структур мозга также свидетельствуют данные литературы о гибели нейронов мозга [11]. В отдельных областях мозга у мышей и крыс потеря нейронов колебалась от 25 до 75%. Особенно выраженное падение числа нейронов отмечено в лобной области, несколько меньше — в базальных ганглиях, таламусе, субталамической области, мозжечке и стволе мозга [16, 20]. Падение числа нейронов в гипоталамусе (коме аркуатного ядра и преоптической области) было выражено меньше, чем в других структурах. Количество глиальных элементов в различных структурах мозга в старости изменяется неодинаково: в сером веществе мозга — нарастает, а в белом — уменьшается [11].

Интересен установленный нами факт более высокого уровня метаболитов *NO* у молодых самок в сравнении с самцами того же возраста во всех изучаемых отделах ЦНС, кроме спинного. В литературе имеются данные, позволяющие объяснить наши результаты. В работе [7] показано, что гонадоэктомия сопровождалась существенным снижением базальной продукции *NO* в плазме крови у самок, но не у самцов, что подтверждает гипотезу о стимулирующих эффектах эстрогенов, но не андрогенов в отношении синтеза и секреции *NO*. Мы полагаем, что в ткани мозга уровень *NO* метаболитов также определяется многими факторами, один из которых — неодинаковая концентрация эстрогенов у животных разного пола.

Существует мнение, что с возрастом в большинстве клеток активность *NO*-синтазы угнетается, и уменьшение синтеза *NO* является одним из физиологических механизмов старения организма [1]. В большинстве отделов ЦНС у самок мы наблюдали аналогичную картину, хотя наши данные не всегда согласуются с этим положением. Так, в промежуточном, среднем и продолговатом отделах у самцов с возрастом происходит некоторое повышение этого показателя, что, вероятно, может быть результатом общего увеличения продукции свободных радикалов, а также изменения гормонального статуса в процессе старения.

Результаты наших исследований еще раз подтверждают тот факт, что неоднородность ткани мозга заключается не только в структурно-функциональных отличиях, но и в биохимическом плане, в частности в скорости свободнорадикальных процессов и антиоксидантном статусе.

Неодинаковое по направленности и силе изменение показателей свободнорадикального окисления и активности ферментов-антиоксидантов с воз-

растом в разных отделах ЦНС говорит о переходе мозговой ткани на новый функциональный уровень системы про- и антиоксидантов. Несмотря на нарушение баланса этой системы и усиление окислительных процессов в некоторых отдельно взятых отделах ЦНС, такая мозаичная картина в ходе старения позволяет, в целом, поддерживать общий окислительно-восстановительный статус нервной ткани на необходимом уровне и сохранять оптимальный фон свободнорадикальных процессов.

Литература

1. Гуревич К. Г., Шимановский Н. Л. Оксид азота: биосинтез, механизмы действия, функции // *Вопр. биол., мед. и фарм. химии*. 2000. № 4. С. 16–22.
2. Дубинина Е. Е., Бурмистров С. О., Ходов Д. А., Поротов И. Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // *Вопр. мед. химии*. 1995. № 1. С. 24–26.
3. Клебанов Г. И., Бабенкова И. В., Теселкин Ю. О. Оценка антиоксидантной активности плазмы крови с применением желточных липопротеинов // *Лаб. дело*. 1988. № 5. С. 59–62.
4. Королюк М. А., Иванов Л. И., Майорова М. Г., Токарева В. Е. Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело*. 1988. № 1. С. 16–19.
5. Мажитова М. В., Кондратенко Е. И., Глинина А. Г. и др. Тканеспецифические и половые особенности перекисного окисления липидов белых крыс при введении доксорубина // *Нейрохимия (Изд-во РАН)*. 2000. Т. 17. № 1. С. 32–36.
6. Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке // *Клин. лаб. диагностика*. 2005. № 6. С. 15–18.
7. Семякина-Глушковская О. В., Анищенко Т. Г., Синдякова Т. А. и др. Роль половых гормонов в регуляции базальной и стрессорной секреции оксида азота у крыс // *Астрах. мед. журн.* Т. 3. № 3. 2008. С. 130–133.
8. Сергеев П. В. Стероидные гормоны. М.: Наука, 1984.
9. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Т. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Современные методы в биохимии*. М.: Медицина, 1977. С. 66–68.
10. Строев Е. А., Макарова В. Г. Практикум по биологической химии. М.: Высш. шк., 1986.
11. Фролькис В. В. Старение мозга. Л.: Наука, 1991.
12. Хавинсон В. Х., Баринов В. А., Арутюнян А. В., Малинин В. В. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб.: Наука, 2003.
13. Чевари С., Чаба И., Сокей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах // *Лаб. дело*. 1985. № 11. С. 678–681.
14. Ames B. N., Shigenaga M. K., Hagen T. M. Mitochondrial decay in aging // *Biochem. Biophys. Acta*. 1995. Vol. 1271. P. 165–170.
15. Borrás C., Sastre J., Garcia-Sala D. et al. Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males // *Free Radical Res.* 2003. Vol. 34. № 5. P. 546–552.
16. Brizzee K. R., Ordy J. M. Age pigments cell loss and hippocampal function // *Mech. Aging Dev.* 1979. Vol. 9. P. 143–162.
17. Chiueh C., Lee S., Andoh T., Murphy D. Induction of antioxidative and antiapoptotic thioredoxin supports neuroprotective hypothesis of estrogen // *Endocrinology*. 2003. Vol. 21. P. 27–31.

18. Green P. S., Simpkins J. W. Neuroprotective effects of estrogens: potential mechanisms of action // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2000. Vol. 18. P. 347–358.
19. Moosman B., Behl C. The antioxidant neuroprotective effects of estrogens and phenolic compounds are independent from their estrogenic properties // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1999. Vol. 96. P. 8867–8872.
20. Peng M. T., Lee R. L. Regional differences of neuron loss of rat brain in old age // *Gerontology.* 1979. Vol. 25. P. 205–211.
21. Sawada H., Ibi M., Kihara T. et al. Estradiol protects mesencephalic dopaminergic neurons from oxidative stress-induced neuronal death // *J. Neurosci. Res.* 1998. Vol. 54. P. 707–719.
22. Siesjo B. K., Zhao Q., Pahlmark K. et al. Glutamate, calcium, and free radicals as mediators of ischemic brain damage // *Ann. Thorac. Surg.* 1995. Vol. 59. P. 1316–1320.
23. Vohra B. P., Sharma S. P., Kansal V. K. Age-dependent variations in mitochondrial and cytosolic antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different regions of central nervous system of guinea pigs // *Indian J. Biochem. Biophys.* 2001. Vol. 38. № 5. P. 321–326.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 396–400

M. V. Mazhitova¹, N. N. Trizno², D. L. Teply¹

**AGE AND SEX FEATURES OF ANTIOXIDATION PROTECTION AND FREE-RADICAL PROCESSES
IN WHITE RATS BRAIN**

¹Astrakhan State University, 20a ul. Tatishcheva, Astrakhan 414056; e-mail: marinamazhitova@yandex.ru;

²Astrakhan State Medical Academy, 121 ul. Bakinskaya, Astrakhan 414000

With the years, the activity of antioxidation enzymes and speeds of its free-radical oxidation in different molecules changes. These changes depend also on an animal sex. The brain tissue is especially subjects to oxidising destruction and has the features of antioxidation protection. Level of free-radical processes and activity of basic components of antioxidation link in the different parts of the central nervous system has been investigated. The young animals demonstrated most sex differences in big hemispheres and in intermediate brain, and in a less degree in the middle brain, cerebellum and oblong brain. Sex differences in spinal cord of young animals were not revealed. In aging of animals of different sex, the level of free-radical processes and activity of enzymatic antioxidants changes with unequal speed, and these changes often have an opposite orientation.

Key words: *free radicals, brain, lipids peroxidation, albumens oxidation modification, NO, fermental antioxidants*

И. А. Ракитянская¹, Т. С. Рябова², А. Л. Арьев³

РОЛЬ ИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ IgA-НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

¹ НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 192242 Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3;² Больница Святого Великомученика Георгия, 194354 Санкт-Петербург, Северный пр., 1; ³ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: ariev_al@mail.ru

В последнее время большое внимание уделяется изучению этиологической роли бактериально-вирусной инфекции в развитии и прогрессировании IgA-нефропатии. В исследовании проведен анализ биопсийного материала ткани почки у 117 больных IgA-нефропатией на присутствие инфекционного антигена. Выявлено, что наличие инфекционного антигена не зависит от возраста больного. Показано выраженное влияние инфекционного агента на развитие морфологических изменений почки независимо от возраста больного.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, инфекция, морфологические изменения, возраст

IgA-нефропатия (IgA-гломерулопатия) является вариантом мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита, который впервые был описан Берже (Berger) в 1968 г. после тщательного исследования биоптатов почек методом иммунофлюоресцентного анализа. В дальнейшем IgA-нефропатию стали называть болезнь Берже. В настоящее время IgA-нефропатия выделяется в самостоятельную форму заболевания.

По данным литературы, в Европе и США на эту форму гломерулонефрита приходится 39,4–60,0% больных от всех морфологических форм, в Австралии — до 46,5% больных, в Азии — 67,5%, в Японии — 46% [27]. В России (по нашим данным в Санкт-Петербурге), при использовании иммунофлюоресцентного метода исследования биоптата почечной ткани, болезнь Берже выявляется у 66,7% больных мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (или у 52% от всех форм заболевания).

Этиология IgA-нефропатии постоянно обсуждается в литературе. Чаще всего дискутируют о роли простудных заболеваний в развитии патологического процесса. Так, T. Linne и соавт. [16] обнаружили инфекцию верхних дыхательных путей у 79,2% детей с IgA-нефропатией. Роль стрептококковой инфекции в развитии заболевания показана в работах последних лет [9, 23], авторы указывают на положительный эффект проводимой тонзилэктомии, после которой наблюдается развитие ремиссии заболевания. В последние десятилетия активно исследовалась роль вирусной инфек-

ции в развитии IgA-нефропатии. Так, в биоптатах обнаружены протеины HBsAg, HBcAb, HBeAg [26, 36]. При исследовании биопсийной ткани у больных IgA-нефропатией, имеющих гепатит С или цирроз печени как результат гепатита С, выявлено наличие вируса в биопсийной ткани [24]. Более 20 лет назад была показана и доказана этиологическая роль цитомегаловируса, который был выявлен в почечной ткани и крови больных IgA-нефропатией [8, 10]. Также имеются работы, свидетельствующие о роли вируса Эпштейна—Барра [2], энтеровирусов, особенно вируса Коксаки В4 [12], в развитии заболевания.

Следует отметить, что длительное время существовало мнение о том, что болезнь Берже является прерогативой детского возраста. Однако после того, как было выявлено существование вторичной формы заболевания на фоне геморрагического васкулита (болезнь Шенлейна—Геноха), СПИДа, ревматоидного артрита, IgA-нефропатию стали диагностировать и у взрослых. Так, в работе H. S. Lee и соавт. были обследованы пациенты с IgA-нефропатией в возрасте от 3 до 67 лет [15]. В цитируемом исследовании не было найдено достоверных зависимостей между возрастом и тяжестью повреждения почечной ткани.

В связи с тем, что в литературе нам не встретилось работ, посвященных влиянию инфекционного антигена на клинико-морфологические изменения у больных IgA-нефропатией, представляется актуальным исследование клинико-морфологических изменений в зависимости от инфекционных антигенов в почечной ткани у больных IgA-нефропатией в возрасте до 60 лет и после.

Материалы и методы

В исследование были включены 117 больных IgA-нефропатией в возрасте от 19 до 74 лет, средний возраст составил $36,37 \pm 1,56$ года. Женщин и мужчин было 29 и 71%, соответственно. Диагноз был подтвержден при проведении световой и иммунофлюоресцентной микроскопии биоптатов ткани

почек, полученных путем прижизненной пункционной биопсии. IgA-нефропатия при геморрагическом васкулите в исследование не включалась. Кроме диагностической световой и иммунофлуоресцентной микроскопии, у всех больных было проведено иммунофлуоресцентное исследование почечного биоптата с использованием моноклональных антител к аденовирусу (*NCL-ADENO*), к вирусу гепатита С (*NCL-HCL-NS3*), вирусу гепатита В (*NCL-HBcAg*), к цитомегаловирусу (*NCL-CMV-EA*) фирмы «Novocastra» (Великобритания) с Fitc-меткой, а также моноклональных антител к *Chlamydia sp.* для выявления *Chlamydia tr.* фирмы «Dako» (Германия).

Длительность заболевания от первой клинической манифестации до проведения морфоиммуногистохимического исследования и постановки диагноза составила $37,20 \pm 8,8$ мес, то есть около 3 лет.

В ходе работы нами было проведено изучение:

1) клинической картины (начало болезни — связь с простудными заболеваниями, длительность болезни, первые клинические проявления — макрогематурия, отеки, гипертензия, артериальное давление);

2) лабораторных показателей (выраженность гематурии, протеинурия, суточная потеря белка, уровень креатинина, мочевины сыворотки крови, гемоглобина, IgA сыворотки крови);

3) морфологических изменений с учетом выявленных вирусных антигенов.

В ходе исследования больные были разделены на две возрастные группы: 1-я — 98 пациентов до 59 лет включительно (средний возраст $36,92 \pm 1,96$ года); 2-я — 19 пациентов старше 60 лет (средний возраст $68,80 \pm 1,44$ года).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью программы STATISTICA (версия 6). Групповые результаты представлены в виде средней \pm стандартная ошибка от средней ($M \pm \text{Standard Error}$). Критический уровень значимости различия показателей приняли равным 0,05.

Результаты и обсуждение

На основании анализа этиологического фактора развития IgA-нефропатии у 69% больных была выявлена связь дебюта болезни с наличием простудного заболевания. Значимых различий в разных возрастных группах выявлено не было — 70% в 1-й группе и 65% во 2-й.

Результаты лабораторного обследования больных при первичном обращении к врачу представлены в табл. 1. Как видно из данных таблицы, в старшей возрастной группе у больных IgA-нефропатией выявлялось достоверно более выраженная суточная потеря белка.

В дальнейшем при обследовании (на момент проведения биопсии) в стационаре у больных были выявлены следующие лабораторные изменения (табл. 2).

Как видно из представленных данных, группы больных достоверно отличались по цифрам систолического артериального давления, уровню холестерина сыворотки крови и выраженности суточной потери белка. Эти показатели были достоверно выше у лиц старше 60 лет. По остальным показателям достоверных различий в возрастных группах выявлено не было.

Следующим этапом работы было проведение анализа инфекционных антигенов в биопсийной ткани почки больных с учетом их возраста. Полученные данные представлены в табл. 3. Следует отметить, что все больные имели тот или иной инфекционный антиген в почечной ткани.

Как известно, вирусные антигены, попадая в организм больного, с током крови попадают в почечную ткань, затрагивая все ее структуры. Нами был проведен анализ влияния инфекционных антигенов на морфологические изменения в ткани почки по данным световой микроскопии. Полученные корреляционные зависимости приведены в табл. 4.

При анализе корреляционных зависимостей в разных группах были получены аналогичные данные. Достоверных различий между корреляциями в обеих группах получено не было.

Следующим этапом исследования была оценка влияния инфекционных антигенов в почечной ткани на клинические проявления болезни. Оказалось,

Таблица 1

Данные лабораторного исследования при первичном обращении больных, $M \pm m$

Показатель	Общая группа	1-я группа	2-я группа
Эритроцитурия разовая, п/зр	25,92 \pm 4,45	25,79 \pm 5,39	26,39 \pm 8,05
Протеинурия разовая, г/л	0,82 \pm 0,015	0,81 \pm 0,18	0,87 \pm 0,23
Суточная потеря белка, г/сут	2,48 \pm 0,66	1,96 \pm 0,67	3,00 \pm 1,22 $p_{1-2}=0,046$

Данные лабораторного обследования и артериального давления на момент проведения биопсии и верификации IgA-нефропатии, $M \pm m$

Показатель	Общая группа	1-я группа	2-я группа
Протеинурия разовая, г/л	0,53±0,09	0,44±0,11	0,77±0,19
Эритроцитурия разовая, п/зр	18,70±3,21	16,96±3,47	23,33±7,38
Относительная плотность мочи	41012±0,8	1013±0,92	1009±1,36
Суточная потеря белка, г/сут	1,11±0,25	0,82±0,22	1,82±0,66 $p_{1-2}=0,03$
Креатинин сыворотки крови, ммоль/л	0,11±0,01	0,11±0,009	0,14±0,03
Мочевина сыворотки крови, ммоль/л	7,01±0,62	6,07±0,56	9,43±1,55
Холестерин, ммоль/л	6,58±0,40	5,91±0,39	8,32±0,80 $p_{1-2}=0,004$
Триглицериды, ммоль/л	2,13±0,42	2,25±0,51	1,55±0,02
Общий белок, г/л	71,84±1,30	71,42±1,73	72,67±1,91
Альбумины, г/л	43,14±2,14	46,25±2,19	33,20±2,47
Фибриноген, г/л	4,23±0,24	4,05±0,24	4,84±0,65
Мочевая кислота сыворотки крови, ммоль/л	427,81±24,26	426,25±32,63	430,77±36,79
Калий крови, ммоль/л	4,38±0,11	4,25±0,12	4,61±0,19
Натрий крови, ммоль/л	139,85±0,53	139,98±0,68	139,61±0,87
Гемоглобин, г/л	140,34±3,09	143,34±3,60	132,33±5,61
IgA, г/л	3,93±0,24	3,85±0,29	4,11±0,47
САД, мм рт. ст.	158,06±3,80	153,13±3,93	170,00±8,16 $p_{1-2}=0,044$
ДАД, мм рт. ст.	98,12±2,20	95,71±3,32	103,75±4,73

что отложение *Chlamydia sp.* в клубочке достоверно взаимосвязано с простудными заболеваниями в дебюте болезни ($\tau = -0,394$, $\rho = 0,006$), с отеком синдромом ($\tau = 0,398$, $\rho = 0,006$) и температурной реакцией ($\tau = 0,330$, $\rho = 0,023$). Присутствие *Chlamydia sp.* в интерстициальной ткани также взаимосвязано с простудными заболеваниями ($\tau = -0,443$, $\rho = 0,002$), выраженностью гематурии ($\tau = 0,314$, $\rho = 0,031$) и наличием гипертензии ($\tau = 0,349$, $\rho = 0,016$). Отложения вирусных частиц CMV в клубочке достоверно оказывало влияние на выраженность гипертензии ($\tau = -0,303$, $\rho = 0,033$) и разовой протеинурии ($\tau = 0,302$, $\rho = 0,034$). Присутствие вируса гепатита С в клубочке влияло на выраженность гематурии ($\tau = 0,300$, $\rho = 0,035$), а отложения его в интерстициальной ткани оказывало влияние на длительность заболевания ($\tau = 0,283$, $\rho = 0,047$) и уровень креатинина в сыворотке крови ($\tau = 0,346$, $\rho = 0,015$).

При анализе влияния инфекционных антигенов на клиническую картину в разных возрастных группах были выявлены достоверные корреляционные зависимости, представленные в табл. 5.

В настоящее время IgA-нефропатия является самой часто встречающейся морфологической формой гломерулонефрита в мире (D'Amico G.,

Содержание инфекционного антигена в почечной ткани больных IgA-нефропатией в разных возрастных группах, %

Антиген	1-я группа	2-я группа
<i>Chlam. tr.</i>	88,4	75
CMV	63	61
<i>Chlam. tr.</i> +CMV	60	56
Adenovirus	52	33
<i>Chlam. tr.</i> +Adenovirus+CMV	37	25
HCV	10	16
<i>Chlam. tr.</i> +CMV+HCV	18	12
HBVs	12	15
<i>Chlam. tr.</i> +HBVs	7	6

2001). Частота IgA-нефропатии является преобладающей во всех этнических группах, однако в Японии и Корее его доля наиболее высока. Так, 50 % первичных гломерулонефритов и 40 % заболеваний, приводящих к терминальной почечной недостаточности, — это IgA-нефропатия. В США и Западной Европе эти показатели 10 и 30 %, соответственно (Galla J., 1995). В связи с этим, вопро-

Влияние инфекционных антигенов, выявленных в ткани биоптата, на морфологические изменения почечной ткани

Показатель	<i>Adenovirus</i>	<i>Chlamydia sp.</i>	<i>HCV</i>	<i>CMV</i>
Глобальный склероз	Клубочек $R=0,475$ $p=0,12$	–	–	–
Сегментарный склероз	–	Клубочек $R=0,686$ $p=0,0001$ $\tau=0,429$ $p=0,002$	–	–
Размер клубочка	–	–	Клубочек $R= -0,503$ $p=0,033$ $\tau= -0,471$ $p=0,004$	Клубочек $R= -0,616$ $p=0,006$ $\tau= -0,520$ $p=0,001$
Пролиферация мезангия	–	–	Интерстициальная ткань $R= -0,404$ $p=0,037$	–
Фуксинофильные отложения	–	–	Клубочек $\tau=0,369$ $p=0,011$	Клубочек $\tau=0,338$ $p=0,020$
Гипертрофия мышечного слоя сосудов	–	Клубочек $\tau=0,368$ $p=0,011$	Клубочек $\tau= -0,322$ $p=0,023$	–

сы этиологии данного заболевания являются наиболее актуальными.

Последние несколько десятилетий исследователи разных стран изучают влияние инфекционных антигенов в развитии разных форм гломерулонефритов [11]. На сегодня доказана роль вируса гепатита В и С в развитии мембранозного, мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита [5, 13, 26]. Описан случай врожденного нефротического синдрома у двухмесячной девочки на фоне цитомегаловирусной инфекции [3]. При этом в биопсийной ткани почки был выявлен диффузный мезангиальный склероз, обнаружены включения цитомегаловируса в клубочках и интерстициальном пространстве. Параллельно с этим, цитомегаловирус определялся путем ПЦР в крови. Проведенное лечение Ганцикловиром в течение 3 нед позволило получить клинико-лабораторную ремиссию. В дальнейшем ребенка наблюдали 14 мес, за этот период обострения процесса выявлено не было.

Также активно изучается роль вирусной инфекции в развитии IgA-нефропатии. Доказана роль цитомегаловируса в развитии этой болезни. Müller G. A. и соавт. [20] анализировали наличие цитомегаловируса в биопсийной ткани почки у больных IgA-нефропатией, фокально-сегментарным гломерулонефритом и у здоровых лиц. Оказалось, что инфекционный антиген с высокой частотой выявлялся у больных IgA-нефропатией (14 из 19 биопсий были положительны на CMV) и, в меньшей степени, у здоровых лиц (4 из 18). У больных с фокально-сегментарным гломерулонефритом

CMV выявлен не был. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о взаимосвязи цитомегаловирусной инфекции и развития IgA-нефропатии. В экспериментальной модели гломерулонефрита у мышей, инфицированных CMV и получавших антилимфоцитарный глобулин, через 30 дней развивалась тяжелая протеинурия [34]. При иммунофлюоресцентном исследовании биоптата почечной ткани вирусный антиген был обнаружен в области мезангия клубочков. Методом электронной микроскопии вирус также был обнаружен в мезангиальных клетках клубочка. В ходе работы авторы сделали вывод, что механизм повреждения клубочка инициирован стойким нахождением вируса в мезангии, который вызывает усиленный иммунокомплексный ответ и, в конечном итоге, приводит к прогрессированию гломерулонефрита. На сегодня обнаружение цитомегаловируса в почечной ткани больных IgA-нефропатией показано в большом количестве работ [10, 17, 28, 30]. В то же время, некоторые авторы не считают наличие цитомегаловируса в почечной ткани прямым доказательством его причастности к развитию самого гломерулонефрита, и в частности IgA-нефропатии. Эту точку зрения они обосновывают тем, что цитомегаловирус может выявляться и при других формах гломерулонефрита, в частности при мембранозно-пролиферативном, мезангиально-пролиферативном и даже у практически здоровых лиц [28].

Показана и доказана роль вируса гепатита В при IgA-нефропатии. X. Ma, Y. Zhang, W. Du

Таблица 5

Влияние инфекционных антигенов на клиническую картину у больных IgA-нефропатией в разных возрастных группах

Показатель	Adenovirus		Chlamydia sp.		HSV		CMV	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Простуда	-	-	Клубочек $\tau = -0,406$ $p = 0,009$ Интерстициальная ткань $\tau = -0,387$ $p = 0,013$	Клубочек $\tau = -0,456$ $p = 0,003$ Интерстициальная ткань $\tau = -0,380$ $p = 0,015$	-	-	-	-
Длительность болезни	-	-	-	-	Интерстициальная ткань $\tau = 0,356$ $p = 0,020$	-	-	-
Гипертензия	Интерстициальная ткань $\tau = 0,329$ $p = 0,031$	-	-	-	-	-	Клубочек $\tau = 0,312$ $p = 0,041$	Клубочек $\tau = 0,450$ $p = 0,003$
Отечный синдром	Клубочек $\tau = 0,344$ $p = 0,025$	-	Клубочек $\tau = 0,349$ $p = 0,026$	Клубочек $\tau = 0,413$ $p = 0,007$	-	-	-	-
Протеинурия розовая	Интерстициальная ткань $\tau = 0,344$ $p = 0,024$	-	-	-	-	-	Клубочек $\tau = 0,422$ $p = 0,005$	-
Креатинин сыворотки крови	-	-	-	-	Интерстициальная ткань $\tau = 0,305$ $p = 0,046$	-	-	-

[21] исследовали биопсийный материал 91 больного IgA-нефропатией на наличие вируса гепатита В. У 69% больных гистохимическим методом был обнаружен вирус гепатита В в почечной ткани. Наличие связи между вирусом гепатита В и развитием IgA-нефропатии показано в работе G. B. di Belgiojoso и соавт. [4]. X. Ma и соавт. в 1998 г. [19] показали, что после инфицирования вирусом гепатита В почечные клетки могут экспрессировать HBsAg и индуцировать инфицирование клеток фенотипа CD3 и CD8, что приводит к прогрессированию повреждения канальцев и интерстициальной ткани. Следовательно, наличие вируса гепатита В способствует развитию IgA-нефропатии. L. Zhang и соавт. [36] также проводили обследование больных на наличие вируса гепатита В в почечной ткани. Авторы сравнивали две группы: 1-я — больные IgA-нефропатией и 2-я — больные не IgA-нефропатией (мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит, гломерулонефрит с минимальными изменениями). Оказалось, что в обеих группах имелась доля больных, у которых выявлялся вирус гепатита В (HBsAg, HbcAB и HBeAg) в почечной ткани. Однако разница в частоте обнаружения экспрессии HBsAg, HBeAg, HbcAB в почечной ткани между группами не была достоверной.

Впервые поражение почек при генерализованном хламидиозе было описано В. И. Покровским и К. М. Лобан в 1984 г. в Казахстане. Бактерия *Chlamydia tr.*, обладающая уникальным внутриклеточным циклом развития, размножается путем поперечного деления и имеет две нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК). Является облигатным внутриклеточным паразитом, так как ее метаболизм зависит от метаболизма клетки хозяина. В настоящее время показана и доказана роль *Chlamydia* в развитии IgA-нефропатии [6, 22].

Также имеются данные о роли вируса Коксаки В в развитии мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита и IgA-нефропатии [29]. А. Takahashi и соавт. [33] в эксперименте на мышях показали возмож-

ную роль в развитии этой формы гломерулонефрита энтеровирусов: после заражения мышей вирусные антигены были обнаружены методом ПЦР не только в крови, но и в почечной ткани. При этом морфологическая картина развившегося гломерулонефрита соответствовала *IgA*-нефропатии.

Таким образом, на сегодня имеется много работ, подтверждающих наличие тех или иных вирусов в почечной ткани при *IgA*-нефропатии. Однако исследователи не могут прийти к единому мнению, влияют ли определенные вирусы на развитие конкретной формы гломерулонефрита, в частности *IgA*-нефропатии.

В настоящей работе проведено исследование почечной ткани на обнаружение не одного конкретного вируса, а нескольких инфекционных антигенов. Было показано, что в почечной ткани больных *IgA*-нефропатией встречаются цитомегаловирус, *Chlamydia*, вирус гепатита В, вирус гепатита С, аденовирус. Установлено, что у всех больных *IgA*-нефропатией имелся какой-либо инфекционный антиген в почечной ткани. У части больных была выявлена полиинфекция, при этом чаще всего встречалось сочетание *Chlamydia* с цитомегаловирусом (60%). Частота выявления инфекционных антигенов достоверно не отличалась у пациентов в разных возрастных группах. Следует отметить, что инфекционный антиген определялся как в клубочке, так и в интерстициальной ткани. В связи с этим, нам представляется, что наличие инфекционного антигена в почечной ткани является этиологическим фактором развития гломерулонефрита и, в частности, *IgA*-нефропатии. При этом, инфекционный антиген, возможно играя роль этиологического фактора развития *IgA*-нефропатии, не зависит от возраста пациента.

Нельзя отвергать отсутствие инфекционного антигена и его роли в развитии *IgA*-нефропатии, основываясь на отсутствии какого-то одного вирусного антигена. В целях диагностики заболевания и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения необходимо детально обследовать почечный биоптат на наличие различных инфекционных антигенов.

В представленном исследовании проведен корреляционный анализ на выявление взаимосвязи инфекционного антигена и морфологической картины по данным световой микроскопии у больных *IgA*-нефропатией в разных возрастных группах. Оказалось, что наличие отложенных аденовируса в клубочке достоверно влияет на развитие глобального склероза, а *Chlamydia* — на развитие сегментарного склероза. Наличие *Chlamydia* и вируса гепатита С в клубочке способствуют развитию гипертрофии мышечного слоя сосудов в почке. Присутствие вируса гепатита С и цитомегаловируса в интерстициальном пространстве имеют до-

стоверную обратную связь с размером клубочка. Следует отметить, что данные зависимости были выявлены в обеих возрастных группах пациентов, и достоверных различий эти корреляционные связи у пациентов до 60 лет и после не имели. Вероятно, имеет значение сам факт наличия того или иного инфекционного антигена в почечной ткани больного *IgA*-нефропатией.

За последние пять лет открыты так называемые Toll-like рецепторы (*TLR*). Эти рецепторы относятся к большой группе трансмембранных рецепторов, способных распознавать патогенные организмы. Экспрессируются рецепторы на иммунных и неиммунных клетках разных органов. Часть *TLR* экспрессируется на неиммунных клетках почки. *TLR*-опосредованная активация иммунных клеток вирусными продуктами как внутри почки, так и вне способна вызывать повреждение почечной паренхимы, например развитие экспериментальной волчаночной нефропатии при помощи *TLR9* (Reiser J. et al., 2004). В механизме передачи сигнала рецепторам роль молекулы адаптера играет миелойдный дифференцированный фактор (*MyD88*). Иммуностимулирующий эффект экзогенных антигенов воспринимают разные представители семейства *MyD88*-зависимых или независимых *TLR* [1, 25]. Таким образом, был идентифицирован *TLR9* как рецептор для бактериальной и вирусной ДНК, содержащий специфическую часть, включая последовательность неметилированного цистеингуанозин динуклеотида (*CpG*). Классический сигнал *TLR9* строго зависит от *MyD88* [35]. В эксперименте на *DDY* мышах была воспроизведена модель человеческой *IgA*-нефропатии и было предположено, что микробный антиген может индуцировать повышенный *IgA*-ответ с последующим развитием *IgA*-нефропатии. Поскольку молекула адаптера *MyD88* регулирует сигнал передачи *TLR*, то микробно-ассоциированный механизм врожденного иммунитета может быть вовлечен в прогрессирование *IgA*-нефропатии. У мышей показано влияние вирусной инфекции на развитие повреждения почки при *IgA*-нефропатии [12]. Так же экзогенный патоген может способствовать продукции нефритогенного *IgA* с последующим формированием *IgA-IgG2a* иммунных комплексов, что приводит к обострению заболевания и утяжелению повреждения ткани почки [31]. Авторы работы предположили, что сигнал, связанный с инфекционным компонентом от *MyD88*, передается *TLR9*, и этот механизм может играть большую роль в патогенассоциированном обострении *IgA*-нефропатии.

Активация *TLR9* олигодезоксинуклеотидом *CpG* (*CpG-ODN*) влияет на прогрессирование заболевания, усугубляет повреждение ткани, увели-

чивает транскрипцию *TLR9/ MyD88* и поляризацию *Th1*. Ответ со стороны слизистой оболочки на *CpG-ODN* приводит к формированию *IgA*-специфического феномена, такого как гломерулярные *IgA* депозиты и увеличение в сыворотке *IgA* и *IgA-IgG2a* иммунных комплексов, поэтому *TLR9/ MyD88*-обусловленная активация иммунного ответа может играть важную роль в патогенезе *IgA*-нефропатии. Активация *B*-клеток непосредственно *CpG-ODN* приводит к клеточной пролиферации и продукции антител. Показано, что человеческая модель иммунокомплексного гломерулонефрита, когда иммунные комплексы содержат *CpG-ODN*, демонстрирует индукцию, *T*-клеточно-зависимую активацию *B*-клеток, пролиферацию и антителопродукцию [14]. Иммунный ответ на *CpG* общего инфекционного антигена может играть роль в патогенезе заболевания. Амплитуда этих ответов, частично обусловленная полиморфизмом гена, может влиять на тяжесть почечного повреждения и прогрессирование заболевания, поэтому сигнальный путь *TLR9/MyD88* может играть роль мишени в разработке терапевтических подходов в лечении *IgA*-нефропатии [32].

В почках большинство *mRNA TLR2* и *TLR4* экспрессируются на эпителиальных клетках канальцев (*TECs*) и увеличиваются при ишемии/реперфузии почки, что было показано при гибридизации *in situ* [37]. Важно отметить, что эндогенные лиганды, которые могут активировать *TLR2* и *TLR4*, резко повышают регуляцию в *TECs* при повреждении почки ишемией/реперфузией. В совокупности эти данные свидетельствуют о потенциальной роли почечных *TLR2* и *TLR4* в первичном механизме, посредством которого почки мониторируют почечное повреждение и инициируют и регулируют воспаление. Почечно-ассоциированная роль *TLR2* в развитии воспаления показана в экспериментальной работе на мышцах при создании ишемии/реперфузии почки, что проявляется нарушением функции почек у пациента [18]. Показано, что *TLR4* могут оказывать разный иммунный эффект за счет дефекта лиганд (эндогенного повреждения), что приводит к запуску альтернативного сигнального каскада и не пересекается с другими *TLR*, в частности с *TLR2*. Функциональная значимость повышенной экспрессии *TLR4* остается неизвестной. Для первичного повреждения *TECs* необходима экспрессия *TLR4*, чтобы продуцировать разные цитокины/хемокины после моделирования ишемии, используя ишемию/реперфузию для повреждения почки, что было сопоставимо с почечно-ассоциированным и лейкоцит-ассоциированным *TLR4* нарушением функции почек и дисфункции канальцев в результате повреждения *in vivo*. Обильная инфильтрация

воспалительными клетками во время летального повреждения посредством ишемии/реперфузии может подавить первичный ответ, инициированный эпителийзависимыми *TLR4*. Кроме того, продемонстрировано, что экстраренальные *TLR4* в большей степени, чем ренальные *TLR4*, способны индуцировать развитие острой почечной недостаточности, что подчеркивает роль экстраренальных рецепторов в развитии заболевания почек [7].

Учитывая данные литературы, представляются логичными полученные нами корреляционные зависимости между наличием инфекционного антигена и морфологическими изменениями в ткани почки больных.

Поскольку наличие инфекционного антигена приводит к морфологическим изменениям в ткани почки, то, соответственно, они могут влиять на клинические проявления гломерулонефрита. В настоящем исследовании показано, что на выраженность гипертензии достоверно влияет наличие отложений аденовируса и цитомегаловируса в обеих возрастных группах; отечный синдром имеет достоверную корреляционную зависимость от наличия аденовируса и *Chlamydia sp.* также в обеих возрастных группах. Однако на выраженность разовой протеинурии влияют отложения аденовируса и цитомегаловируса только у больных до 60 лет. Аналогично отложения вируса гепатита С влияют на длительность болезни и уровень креатинина сыворотки крови только у больных до 60 лет и не оказывают влияния в старшей возрастной группе.

Выводы

Наличие инфекционного антигена в почечной ткани у больных *IgA*-нефропатией является этиологическим фактором развития заболевания, и инфекционный антиген, присутствующий в ткани, влияет на морфологические изменения почки.

Характер морфологических изменений в почках, ассоциированных с наличием инфекционного антигена, не зависит от возраста больного.

Наиболее «яркая» клинико-лабораторная картина (систолическая гипертензия, гиперхолестеринемия, протеинурия) отмечается у больных *IgA*-нефропатией старше 60 лет, что, скорее всего, обусловлено возрастом, иволютивными процессами в почках, коморбидными состояниями в совокупности с имеющейся почечной патологией.

Литература

1. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity // *Cell*. 2006. Vol. 124. P. 783–801.
2. André P. M., Le Pogamp P., Griffais R. et al. Is Epstein-Barr virus involved in primary *IgA* nephropathy? // *Nephron*. 1990. Vol. 54. № 2. P. 185–186.

3. *Besbas N., Bayraktar U. S., Kale G. et al.* Cytomegalovirus-related congenital nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis // *Pediatr. Nephrol.* 2006. May. Vol. 21. № 5. P. 740–742.
4. *Di Belgiojoso G. B., Ferrario F., Landriani N.* Virus-related glomerular diseases: histological and clinical aspects // *J. Nephrol.* 2002. Vol. 15. № 5. P. 469–479.
5. *Bhimma R., Coovadia H. M.* Hepatitis B virus-associated nephropathy // *Amer. J. Nephrol.* 2004. Vol. 24. № 2. P. 198–211.
6. *Chen M., Schena F. P., Wang S. P. et al.* Role of chlamydia pneumoniae (TWAR) in IgA nephropathy // *Nephron.* 1998. Vol. 80. № 1. P. 92.
7. *Cunningham P. N., Wang Y., Guo R. et al.* Role of Toll-like receptor 4 in endotoxin-induced acute renal failure // *J. Immunol.* 2004. Vol. 172. P. 2629–2635.
8. *Floege J.* The immunopathogenesis of IgA-nephropathy // *Przegl. lek.* 1998. Vol. 55 (Suppl. 1). P. 19–21.
9. *Goto T., Bandoh N., Yoshizaki T. et al.* Therapeutic effects and prognostic factors in tonsillectomy patients with IgA nephropathy // *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 2007. Vol. 110. № 2. P. 53–59.
10. *Gregory M. C., Hammond M. E., Brewer E. D.* Renal deposition of cytomegalovirus antigen in immunoglobulin-A nephropathy // *Lancet.* 1988. Vol. 331. № 8575. P. 11–14.
11. *Kawasaki Y.* Secondary nephrotic syndrome induced by infection // *Nippon Rinsho.* 2004. Vol. 62. № 10. P. 1925–1929.
12. *Kawasaki Y., Mitsuaki H., Isome M. et al.* Renal effects of Coxsackie B4 virus in hyper-IgA mice // *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. № 10. P. 2760–2769.
13. *Lai A. S., Lai K. N.* Viral nephropathy // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2006. Vol. 2. № 5. P. 254–262.
14. *Leadbetter E. A., Rifkin I. R., Hohlbaum A. M. et al.* Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors // *Nature.* 2002. Vol. 416. P. 603–607.
15. *Lee H. S., Lee M. S., Lee S. M. et al.* Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: Revisiting H.S. Lee's glomerular grading system // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 342–348.
16. *Linne T., Boham S., Sjoström S.* Course and long-term outcome of idiopathic IgA-nephropathy in children // *Pediatr. Nephrol.* 1991. Vol. 5. P. 383–386.
17. *Liu Z.* Cytomegalovirus-DNA in serum and renal tissue of patients with IgA nephropathy // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1992. Vol. 72. № 4. P. 198–200, 253.
18. *Leemans J. C., Stokman G., Claessen N. et al.* Renal-associated TLR2 mediates ischemia/reperfusion injury in the kidney // *J. clin. Invest.* 2005. Vol. 115. P. 2894–2903.
19. *Ma X., Zhang Y., Du W.* The relationship between IgA nephropathy and HBV infection // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1999. Vol. 79. № 6. P. 417–421.
20. *Müller G. A., Müller C. A., Engler-Blum G. et al.* Human cytomegalovirus in immunoglobulin A nephropathy: detection by polymerase chain reaction // *Nephron.* 1992. Vol. 62. № 4. P. 389–393.
21. *Ma X., Zhang Y., Fang L.* The relationship between HBV infection and injury of tubuli and interstitium in IgA nephropathy // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 1998. Vol. 27. № 4. P. 269–272.
22. *Nagy J., Sarov I., Sámik J. et al.* IgA and IgG antibodies to Chlamydia in IgA nephropathy as well as in mesangiocapillary and membranous glomerulonephritis // *Orv. Hetil.* 1989. Vol. 130. № 29. P. 1527–1530.
23. *Noda K., Kodama S., Suenaga S., Suzuki M.* Tonsillar focal infectious disease involving IgA nephropathy, pustulosis, and ossification // *Clin. exp. Nephrol.* 2007. Vol. 11. № 1. P. 97–101.
24. *Novak L., Novac J., Brendan M. McGuire et al.* Primary IgA nephropathy (IgAN) and IgAN in patients with hepatitis C virus (HCV)-induced cirrhosis: cellular proliferation of cultured mesangial cells after stimulation with circulating immune complexes (CIC) and morphometric analysis of renal biopsies. Tomino Y. (ed): *IgA Nephropathy Today // Contrib. Nephrol. (Basel, Karger).* 2007. Vol. 157. P. 229.
25. *O'Neill L. A., Bowie A. G.* The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signaling // *Nat. Rev. Immunol.* 2007. Vol. 7. P. 353–364.
26. *Panomsak S., Lewsuwan S., Eiam-Ong S., Kanjanabuch T.* Hepatitis-B virus-associated nephropathies in adults: a clinical study in Thailand // *J. med. Assoc. Thai.* 2006. Vol. 89 (Suppl. 2). P. S151–S156.
27. *Paolo S. F.* *IgA-nephropathies: Oxford textbook of Clinical Nephrology / Ed. A. M. Davison, J. S. Cameron et al.* Oxford Medical Publications, 1998. P. 537–570.
28. *Park J. S., Song J. H., Yang W. S. et al.* Cytomegalovirus is not specifically associated with immunoglobulin A nephropathy // *J. Amer. Soc. Nephrol.* 1994. Vol. 4. № 8. P. 1623–1626.
29. *Pasch A., Frey F. J.* Coxsackie B viruses and the kidney – a neglected topic // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. № 5. P. 1184–1187.
30. *Semidotskaia Zh. D., Artemova S. N.* Cytomegalovirus infection and glomerulonephritis // *Lik. Sprava.* 1999. Vol. 4. P. 77–83.
31. *Suzuki H., Suzuki Y., Aizawa M. et al.* Th1 polarization in murine IgA nephropathy directed by bone marrow-derived cells // *Kidney Int.* 2007. Vol. 72. P. 319–327.
32. *Suzuki H., Suzuki Y., Naruta I. et al.* Toll-like receptor 9 affects severity of IgA nephropathy // *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. № 12. P. 2384–2395.
33. *Takahashi A., Kawasaki Y., Yoshida K. et al.* Detection of enteroviruses in renal biopsies from patients with immunoglobulin A nephropathy // *Pediatr. Nephrol.* 2005. Vol. 20. № 11. P. 1578–1582.
34. *Wehner R. W., Smith R. G.* Progressive cytomegalovirus glomerulonephritis – An experimental model // *Amer. J. Pathol.* 1983. Vol. 112. № 3. P. 313–325.
35. *Wagner H.* The immunobiology of the TLR9 subfamily // *Trends Immunol.* 2004. Vol. 25. P. 381–386.
36. *Zhang L., Jin X. M., He Y. et al.* Detection and analysis of HBV antigen protein in kidney tissue and HBV DNA in serum and kidney tissue of patients with HBsAg-IgA nephropathy // *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2006. Vol. 20. № 3. P. 247–249.
37. *Wolfs T. G., Buurman W. A., Van Schadewijk A. et al.* In vivo expression of Toll-like receptor 2 and 4 by renal epithelial cells: IFN-gamma and TNF-alpha mediated up-regulation during inflammation // *J. Immunol.* 2002. Vol. 168. P. 1286–1293.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 401–408

I. A. Rakityanskaya¹, T. S. Ryabova², A. L. Ariev³

THE ROLE OF INFECTION IN IgA-NEPHROPATHY DEVELOPMENT IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

¹ I. I. Djanelidze Research Institute of Emergency Medicine, 3 ul. Budapeshtskaya, St. Petersburg 192242;² Hospital of Holy Martyr George, 1 Severny pr., St. Petersburg 194354; ³ St. Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015; e-mail: ariev_al@mail.ru

Currently, much attention is given to studying the etiological role of bacterial and viral infection in the development and progression of IgA-nephropathy. We analyzed the renal biopsy tissue from 117 patients with IgA-nephropathy in presence of an infectious antigen. We have discovered that the presence of an infectious antigen does not depend on the age of a patient. A pronounced effect of infection on the development of morphological changes in the kidneys regardless of the age of the patient is shown.

Key words: IgA-nephropathy, infection, pathological changes, age

Т. А. Боровкова, В. С. Мякотных

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Уральская государственная медицинская академия, 620905 Екатеринбург, ул. Соболева, 25; e-mail: tborovkova@yandex.ru; vmaykotnykh@yandex.ru

Авторы статьи в течение многих лет занимаются проблемами сердечно-сосудистой патологии, обусловленной атеросклерозом, и являются сторонниками универсальности указанной патологии. В статье приводятся результаты исследований, выполненных как самими авторами, так и другими лидерами этого направления в медицинской науке. Рассматриваются вопросы взаимоотношений различных заболеваний сердечно-сосудистой системы на клиническом, патогенетическом, патоморфологическом, биохимическом, регуляторном уровнях. В качестве патогенетической основы формирования и развития универсального атеросклеротического поражения предлагаются процессы старения человеческого организма, а в качестве ведущих «мишеней» атеросклероза — сосуды головного мозга и сердца. Поэтому приоритетная роль в изучении стратегических аспектов данного направления медицинской науки отводится геронтологии, а тактические вопросы диагностики и лечения отдельных сердечно-сосудистых заболеваний должны являться прерогативой клинических дисциплин — кардиологии, неврологии, сердечно-сосудистой хирургии и др.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, головной мозг, кардионеврология, патогенез, гемодинамика, липиды

Сердечно-сосудистая и, в частности, цереброваскулярная патология, наиболее ярко клинически проявляющиеся в пожилом и старческом возрасте, обусловлены множеством разнообразных патогенетических, патоморфологических, патофизиологических и прочих факторов. Поэтому изучение кардионеврологических соотношений имеет особое значение именно в гериатрии, так как сочетание патологии многих органов и систем характерно, прежде всего, для пожилых и престарелых лиц, и в первую очередь это относится к сосудистым заболеваниям сердца и головного мозга.

Кардионеврологические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний.

Гемодинамика в норме и при патологии

Взаимосвязь коронарного и церебрального кровотока в норме и патологии изучается многие годы, и каждый новый этап исследований приносит определенную новизну [27, 28]. Именно система кровообращения с ее нейрогуморальным аппаратом управления и саморегуляцией реагирует на малейшие изменения потребности отдельных органов и систем и обеспечивает согласование кровотока в них с гемодинамическими параметрами, что дает основание рассматривать этот процесс в качестве универсального адаптационного индикатора. Согласно теории устойчивого патологического состояния, формирование любого заболевания связано с дестабилизацией гомеостаза во всех системах, и именно нарушение системного гомеостаза лежит в основе патогенеза нарушений функций как мозгового, так и сочетанного с ним коронарного кровотока [89]. Наиболее явственной моделью системного сосудистого заболевания является атеросклероз, поэтому нередко, а в пожилом возрасте практически всегда, наблюдается сочетанное поражение сосудов различных бассейнов. Установлена достоверная связь между атеросклеротическим поражением систем коронарных и церебральных артерий, проявляющаяся клинически как, например, сочетание ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) и дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) либо как развитие инсульта у лиц с расстройствами сердечной деятельности [40, 41, 78].

Наблюдения показали, что при острых нарушениях мозгового кровообращения возникают острые кардиальные дисфункции, а острый коронарный синдром, инфаркт миокарда нередко сопровожда-

ются последующим развитием инсультов. Более того, отмечено сочетанное одновременное развитие мозговой и сердечной катастроф [17, 30, 77]. При геморрагическом инсульте описаны инфарктоподобные изменения электрокардиограммы, обусловленные рефлекторным вазоспазмом [10]. Установлено, что в первые часы геморрагического инсульта развивается гиперкинетический тип кровообращения с дальнейшим переходом к гипокINETическому, причем наибольшие нарушения центральной гемодинамики возникают в течение семи дней. У больных с ишемическими инсультами, напротив, на протяжении всего острого периода регистрируется гипокINETический тип [50]. Е. И. Гусев и соавт. [16] выявили взаимосвязи церебральной и центральной гемодинамики в остром периоде вертебробазиллярного инсульта ишемического генеза, выражающиеся в снижении мозгового кровотока не только в бассейне позвоночных артерий, но и в целом, при одновременном увеличении показателей насосной функции сердца в первые сутки мозговой катастрофы и с последующим её снижением к концу 3-й недели; при этом падение сердечного индекса менее 1,8 явилось прогностически негативным.

Патологическая вариабельность сердечного ритма при острых расстройствах мозгового кровообращения установлена как в клинике, так и в эксперименте [3, 8, 66]. Не менее $1/5$ всех инсультов обусловлено кардиогенной эмболией сосудов мозга, и патология сердца рассматривается в качестве одного из ведущих факторов риска развития инсульта [103]. К развитию острой мозговой катастрофы однозначно приводят аритмии разного генеза [75]. И напротив, выявлено, что создание генератора возбуждения в переднем амигдаллярном ядре обуславливает нарушение сердечного ритма, реализующееся через систему блуждающего нерва; в норадренергическом голубом пятне — тахикардию; в промежуточной зоне верхнегрудного отдела спинного мозга, где сосредоточены симпатические нейроны, — политопную экстрасистолию [23]. Частота сердечных сокращений определяется импульсацией из правого полушария мозга и симпатических образований правой половины тела, тогда как аритмогенез имеет левостороннюю локализацию и проявляется, преимущественно, при поражении левой лобной доли [8]. Межполушарная асимметрия при инсульте проявляется и тем, что при экспериментальном раздражении правого полушария головного мозга возникает симпатическая активация сердечной деятельности, левого — парасим-

патической нервной системы [84], грубо страдают как общая гемодинамика, так и регуляция сердечного ритма [21, 52]. В лобно-теменных зонах, имеющих, преимущественно, морфофункциональные связи с активирующими стволовыми структурами, величина межполушарной асимметрии уменьшается при поражении левого полушария, в затылочных зонах — при поражении правого, что может свидетельствовать о наличии функциональных связей активирующих стволовых структур с передними отделами коры и синхронизирующих структур ствола — с задними [39]. Показано, что больные со значительным утолщением интимы сонных артерий имеют и более высокий риск одновременного развития инфаркта миокарда и ишемического поражения белого вещества головного мозга [40, 41, 45, 82, 90]. Имеются указания на наличие так называемых клинически «немых» очагов размягчения головного мозга, случайно выявляемых при нейровизуализационных исследованиях больных, длительно страдающих ИБС и АГ [28, 30, 100].

При хроническом течении взаимосвязанных заболеваний нередко ИБС протекает в сочетании с клинически бессимптомным атеросклерозом мозговых артерий, преходящими эпизодами ишемии мозга, и наоборот, безболевого ишемия миокарда сопутствует клиническим и морфофункциональным проявлениям мозговых нарушений [70, 82]. Любые нарушения ритма сердца вызывают эмболизацию и падение мозговой перфузии, вызванные гипотонией, что, при повторных эпизодах, негативно сказывается и на интегративной деятельности мозга [29]. Поэтому гораздо интенсивнее нарастают личностные изменения и психические расстройства при сочетанной патологии коронарных и церебральных сосудов, то есть при полиорганном, мультифокальном атеросклеротическом процессе [34, 44, 70, 98, 102, 105].

Тесная связь общего и мозгового кровообращения предопределяет взаимные изменения тонуса церебральных и коронарных сосудов [63]. Хронически протекающая ИБС оказывает несомненное влияние на патогенез, течение, клинические проявления и исход цереброваскулярных заболеваний; так, от 45 до 75 % пациентов, длительно болеющих стенокардией, имеют клиническую картину ДЭ [107]. При ультразвуковом доплеросонографическом (УЗДГ) исследовании сосудов головного мозга и шеи у больных с ИБС выявлены различные варианты изменений реактивности сосудов головного мозга даже при отсутствии клинических признаков цереброваскулярной

патологии [96]. При повышении функционального класса стенокардии возрастает и степень сосудистой мозговой недостаточности [27, 28].

Возникновение церебральных сосудистых нарушений при ИБС объясняется изменениями регуляции сердечной деятельности различными отделами центральной нервной системы, дисбалансом между вегетативными структурами, нарушениями сосудистого тонуса [71]. Блокада активирующих импульсов ретикулярной формации вследствие избыточной болевой импульсации из сердца дополнительно усугубляет проблему [50, 52]. Подтверждением этому являются функциональные исследования, при которых выявлено достоверное увеличение нарушений процессов реполяризации в миокарде при наличии генерализованных или очаговых изменений биоэлектрической активности мозга [29]. Срыв нормальной деятельности стресс-лимитирующих систем при ишемии миокарда при чрезмерном усилении адренергического эффекта приводит к повреждению мембран, перераспределению кальция, активации процессов набухания в митохондриях кардиомиоцитов, развитию тканевой гипоксии [87]. Так как эти процессы описаны и при старении [72], можно предположить особую важность стресса в сочетанном генезе ишемии головного мозга и миокарда именно у пожилых лиц. Именно стресс через чрезмерную активацию симпатической адреномедуллярной и гипофизарной адренокортикальной систем может ускорить развитие атеросклероза и следующих за ним сосудистых катастроф [68].

В теоретических разработках большое значение придается нарушениям обмена серотонина при ИБС и цереброваскулярной патологии. Показано, что у больных с ИБС повышена концентрация серотонина в крови, причем на нее не влияет наличие других факторов риска ИБС [87]. В нормальных артериях серотонинергическая иннервация существует для предотвращения развития спазма артерий в ответ на гиперперфузию, вызванную гиперкапнией. Серотонин, воздействуя на стенку неизменной артерии, вызывает вазодилатацию путем ингибирования адренергической нейротрансмиссии через активацию 5-HT₁-рецепторов в симпатических нервных окончаниях и 5-HT₂ рецепторов эндотелия, высвобождая вслед за этим эндотелиальный фактор релаксации [91, 101]. Если же эндотелий поврежден или не способен к его синтезу, что наблюдается в регенерировавшем эндотелии и при усиленном захвате холестерина, то серотонин достигает гладкомышечных клеток и

вызывает вазоконстрикцию. На её фоне эндотелий при гипоксии не осуществляет захват серотонина, который проникает в ткани, к рецепторам гладких мышц [87]. Повышение содержания серотонина в головном мозге может происходить при его ишемии, гиперагрегации тромбоцитов, нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера, гибели серотонинергических нейронов [91, 101]. Дегенеративно-дистрофические изменения происходят не только в эндотелии, но и в меди, где отмечаются распад и огрубление эластического каркаса, истончение и гибель гладкомышечных волокон, приводящие к снижению тонико-эластических свойств артерий под влиянием пульсовой деформации сосудистой стенки в условиях гипоксии и вазоконстрикции [92]. Одним из основных факторов риска развития эндотелиальной дисфункции является возраст, так как при старении активность симпатической нервной системы в ряде периферических органов, в первую очередь в сердце, существенно возрастает [40].

Особая роль отводится сочетанию АГ и цереброваскулярной патологии. У больных АГ в 7 раз чаще развиваются острые и хронические нарушения мозгового кровообращения [41]. В патогенезе АГ, развивающейся после 60 лет, основную роль играет распространенный атеросклеротический процесс [65, 88]. Системное атеросклеротическое поражение в сочетании с АГ приводит к снижению эластичности артерий, дисфункции барорецепторных зон дуги аорты и каротидных синусов, ишемизации головного мозга и почек, нарушая регуляцию гемодинамики как механическим, так и гуморальным путем [95].

Развивающиеся при АГ патологические процессы в сосудистой системе обуславливают патологические изменения головного мозга. Характерные для гипертонической ангиоэнцефалопатии мелкоочаговые и диффузные изменения вызваны повышением проницаемости стенок сосудов. Выход плазмы крови за пределы сосудистой стенки приводит к некрозу ткани мозга в периваскулярной зоне с формированием полостей вокруг сосудов [9]. При проведении нейровизуализационных исследований (КТ, МРТ) эти полости регистрируются как МРТ-сигнал от белого вещества с двух сторон в виде перивентрикулярных очагов по типу «шапочек» над рогами боковых желудочков и мелких, до 10 мм в диаметре, сливного характера очагов, образующих полосы вдоль латеральной стенки тел боковых желудочков, так называемый феномен лейкоареоза [49]. Умеренно выраженный

лейкоареоз может определяться и при нормальном старении, причем частота его выявления зависит от качества аппаратуры, возраста, контингента больных и сопутствующей патологии [51]. Распространенность лейкоареоза среди больных с сердечно-сосудистыми, в первую очередь цереброваскулярными, заболеваниями возрастает с 5 % в возрасте 30 лет до 100 % в возрасте 90 лет и старше [6, 9].

Для лиц, длительно страдающих АГ, особенно преклонных лет, характерно развитие так называемых лакунарных инфарктов (ЛИ), или инсультов мозга, являющихся, по существу, осложнениями АГ. В развитии ЛИ могут иметь значение и эмболы из сердца, дуги аорты или её ветвей [45]. ЛИ — один из видов ишемических нарушений мозгового кровообращения, характеризующийся развитием небольших очагов некроза в глубоких отделах мозга вследствие поражения интрацеребральных артерий. При возникновении этих инфарктов образуются небольшие полости — лакуны. ЛИ являются одной из самых частых патологоанатомических и МРТ находок, по данным разных авторов — до 26,6 % [9, 76] и даже до 65,5 % [6].

Нарушение мозгового кровотока при ЛИ регистрируется исключительно в пенетрирующих, перфорантных, интрацеребральных артериях диаметром от 40 до 900 мкм с учетом их незначительных коллатеральных взаимосвязей [9]. Сегментарная артериальная дезорганизация и сегментарная фибриноидная дегенерация при ЛИ типичны для морфологических изменений при АГ. Встречающиеся иногда микроаневризмы также развиваются на почве АГ, но имеют значение и гемодинамически значимые стенозы внутренних сонных артерий [40, 73]. У одного больного, много лет страдающего АГ, могут развиваться множественные ЛИ — десятки и даже сотни, что предопределяет исход в так называемое лакунарное состояние мозга, гипертоническую демиелинизирующую энцефалопатию [70, 73]. При этом очаги повторных ЛИ морфологически могут находиться в различных стадиях своего развития, хотя завершающий этап — это всегда образование лакун. Размеры лакун колеблются обычно от 1 до 20 мм в диаметре, а некоторые выявляются только при гистологическом исследовании, что объясняется тем фактом, что ЛИ никогда не поражают мозговую кору. Локализуются ЛИ в относительно глубоких отделах полушарий головного мозга (подкорковых узлах, внутренней капсуле, семиовальном центре), в основании варолиева моста (моста мозга), та-

ламусе, белом веществе и ядрах мозжечка. Такое анатомическое расположение патологического процесса и определяет клинико-морфологическую картину заболевания. Некоторые авторы [9] разделяют ЛИ на атеросклеротические и гипертонические. По нашему мнению [6, 27, 28], ЛИ всегда есть результат смешанного патологического воздействия, в очередной раз подтверждающий общность патогенеза заболеваний сердца и головного мозга.

Облитерирующие атеросклеротические поражения сосудов нижних конечностей также тесно сочетаны с цереброваскулярными заболеваниями, ИБС и поражением плечеголовных (брахиоцефальных) ветвей дуги аорты [95]. Считается, что атеросклероз артерий нижних конечностей, клинически достигший стадии перемежающейся хромоты, становится одним из ведущих факторов риска развития мозговых осложнений [104]. Получены данные, подтверждающие зависимость изменений показателей реографического индекса не только от степени облитерации сосуда, возраста пациента и длительности заболевания, но и от клинических стадий ишемических расстройств церебрального и коронарного кровообращения, в частности от функционального класса стенокардии. Определены прямые корреляционные связи клинической выраженности атеросклероза артерий нижних конечностей, снижения функциональных показателей в них, тяжести и распространенности стеноокклюзирующего поражения брахиоцефальных артерий, ухудшения цереброваскулярной реактивности мозговых сосудов; при исследовании белого вещества головного мозга в значительной доле случаев обнаруживаются ЛИ головного мозга, а также клинически «немые» ишемические инсульты [6, 27, 69, 73].

Именно общность механизмов церебрального и коронарного кровотока определяет взаимосвязь и выраженность сочетанных поражений. Известно, что система регуляции мозгового кровообращения представляет собой сложный многокомпонентный процесс, целью которого является обеспечение химического и физического гомеостаза головного мозга, особенно при выполнении им различных регулирующих и координирующих функций [1, 99]. Этот гомеостаз может поддерживаться только при участии физиологических механизмов, среди которых существенное значение имеют ауторегуляция и функциональная гиперемия. Помимо этого, основы кровоснабжения мозга включают миогенный, метаболический и нейрогенный контуры [53, 99].

Миогенный контур, или эффект Бейлиса, определяет непосредственные сокращения гладких мышц мозговых сосудов в ответ на разную степень их растяжения внутрисосудистым давлением, осуществляя тем самым феномен ауторегуляции. Феномен ауторегуляции заключается в постоянстве притока крови в головной мозг при изменениях уровня перфузионного давления, прежде всего системного АД [63, 71].

Метаболический контур определяет химическую регуляцию мозгового кровообращения при изменении газового состава крови и мозговой ткани [1], при перераспределении и / или локальном изменении кровотока при функциональных нагрузках [56]. Иначе, метаболический контур определяет феномен «функциональной гиперемии», обеспечивающей адекватное кровоснабжение мозговой ткани при изменениях её функциональной активности [61]. При этом имеет значение не только содержание кислорода и CO_2 , но и концентрация нейрометаболитов, участвующих в синаптической передаче [62]. Различные компоненты и звенья метаболической регуляции находятся в сложном взаимодействии между собой и такими медиаторами нервной системы, как катехоламины, гистамин, серотонин [87].

Нейрогенный контроль за кровоснабжением мозга осуществляется, преимущественно, через симпатические влияния вегетативной нервной системы [1, 61].

Исследованиями, проводимыми в нашей клинике в течение последних лет, установлено, что ИБС и АГ приносят значительные изменения в параметры гемодинамики, регуляции системного и мозгового кровообращения у больных, страдающих хронической цереброваскулярной недостаточностью, и наоборот, что дезинтегрирует деятельность системного кровообращения в целом [6, 28]. При рассогласовании механизмов контроля гемодинамики повышается порог системной регуляции АД. В то же время, снижается реактивность гуморально-метаболической регуляции и не только симпатического, но и парасимпатического звена вегетативной нервной системы, что проявляется выраженной ригидностью сердечного ритма фактически при любой нагрузке. Гемодинамика пациентов с поздними клиническими стадиями хронической цереброваскулярной недостаточности в сочетании с разными клиническими формами ИБС имеет значительные регуляторные сдвиги. Так, на фоне изменений центральной пульсации значительно снижаются ударный и минутный объем крови, что

не может не сказаться не только на коронарном, но и на церебральном кровотоке. При этом изменения в системе регуляции гемодинамики носят тотальный характер, что свидетельствует о грубых нарушениях в регулирующих системах, в частности в системе регуляции церебрального кровообращения, проявляющимися выраженной лабильностью показателей гемодинамики при любых «нагрузочных» пробах и ареактивностью сосудистой стенки. Это позволяет выдвинуть предположение, что прогрессирование хронических цереброваскулярных расстройств связано с угнетением системы регуляции инотропной функции сердца, а ИБС, в свою очередь, вызывает количественные изменения сократимости миокарда, сопровождающиеся снижением амплитуд пульсации аорты и периферической пульсации. Подтверждением служат данные УЗДГ, в первую очередь повышение пиального индекса на фоне критического снижения показателей цереброваскулярной реактивности.

В пожилом и старческом возрасте страдают все три контура ауторегуляции мозгового кровообращения — миогенный, метаболический и нейрогенный. Это связано как с прогрессированием атеросклеротического процесса, другой сопутствующей патологии, так и с наличием последствий перенесенных сосудистых катастроф и стеноклюзирующими поражениями пре- и церебральных сосудов. При этом миогенный контур страдает за счет патологических изменений непосредственных сократительных реакций гладких мышц мозговых сосудов в ответ на разную степень их растяжения внутрисосудистым давлением. Метаболический контур не обеспечивает адекватного кровоснабжения мозга при изменениях его функциональной активности, особенно заметной в ситуации, когда изменяется газовый состав крови и мозговой ткани, то есть опять-таки при любых видах нагрузок. Нейрогенный контур при изменении вегетативного баланса, вегетативного тонуса, вегетативного обеспечения деятельности сердечно-сосудистой системы, в целом, и ауторегуляции мозгового кровообращения, в частности, не обеспечивает адекватного симпатического ответа в условиях патологической вторичной ареактивности сосудистой стенки. В этих условиях рассогласованность механизмов адаптации системы мозгового кровообращения не может не отразиться на параметрах гемодинамики организма в целом [6].

Следовательно, негативная динамика мозгового кровообращения прямо зависит не только от возраста больных и не только от выраженности це-

ребрального атеросклероза, но и от выраженности атеросклеротического поражения сосудов сердца, от клинических вариантов ИБС и АГ, их стабильного или нестабильного течения. С возрастом, по мере клинического развития и прогрессирования сочетанной сосудистой кардиоцеребральной патологии, происходит не только нарастание стенозирования артерий, но параллельное этому усиление функциональных сосудистых расстройств и их переход в органические. Нарастание симптомов хронической цереброваскулярной недостаточности, развитие острой цереброваскулярной патологии происходит не только за счет органического поражения сосудов головного мозга и прогрессирования функциональных расстройств мозгового кровообращения, дезорганизации мозговой гемодинамики, но и за счет изменений регулирующих влияний со стороны сердца. В свою очередь, дезадаптация мозгового кровообращения способствует прогрессированию ИБС через расстройства надсегментарных вегетативных регуляторных механизмов.

Поэтому общность регуляторных механизмов церебрального и коронарного кровообращения играет важную роль не только в клинической картине заболеваний, но и в механизмах развития осложнений сердечно-сосудистой патологии, нередко приводящих к негативным последствиям.

Роль нарушений липидного обмена и процессов свободнорадикального окисления в патогенезе цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний в пожилом и старческом возрасте

В настоящее время известна взаимосвязь повышения уровня общего холестерина (ОХС) сыворотки крови и/или нарушения соотношения его отдельных фракций с заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологий [64, 85]. Однозначно показано значимое увеличение числа коронарных и мозговых катастроф при высоких значениях ОХС, особенно у больных молодого и среднего возраста [37, 93], а также прогрессирование у них же облитерирующих артериопатий нижних конечностей [5, 22, 79]. Доказательством этому служит положительное влияние липиднормализующей терапии на общее течение атеросклеротического процесса, снижение летальности и инвалидизации в общей популяции. Применение гиполипидемических средств (ГЛС) в группах риска позитивно влияет на свертывающую систему крови, стабилизирует фиброзную

капсулу атеросклеротической бляшки, снижает ее сопротивляемость разрыву и препятствует локальному тромбозу. Возможно, что применение ГЛС вызывает регресс уже имеющейся атеросклеротической трансформации интимы сосудов. Так, методом компьютерной морфометрии определено, что у больных с ИБС, длительно получавших ГЛС, площадь атеросклеротических изменений в интима составила менее половины от площади у лиц, не принимавших липиднормализующие препараты [54]. Имеются также данные о замедлении прогрессирования атеросклеротического процесса или даже обратного его развитию в бедренных и сонных артериях [4].

Тем не менее, вопросы взаимосвязи уровня ОХС и числа сердечно-сосудистых событий продолжают обсуждаться, так как все они тесно связаны с этническими, ксенобиотическими, экологическими, географическими и социально-экономическими факторами, образом жизни и особенностями питания [65]. Так, в годы Великой Отечественной войны, в период ленинградской блокады, при патоморфологических исследованиях отмечены две особенности течения атеросклеротического процесса. Во-первых, регистрировалась большая частота и более «резкое развитие» процесса по сравнению довоенным временем, во-вторых, постоянно встречались обратные стадии развития атеросклеротических бляшек и пятен при отсутствии свежих стадий отложений липоидов [13]. При этом особо указывалась значимость алиментарной гипотрофии военных лет [14]. Когда блокада Ленинграда была снята, число инфарктов и инсультов значительно возросло, даже в сравнении с цифрами довоенного времени, что объясняется как улучшением питания, в частности пищей, богатой жирами, так и срывом адаптационных резервов организма, находившемся в постоянном напряжении во время боевых действий [13, 14].

Возрастные аспекты данной проблемы также до сих пор находятся в стадии изучения, а полученные данные либо противоречивы, либо указывают на имеющиеся национальные и гендерные различия [79]. До сих пор не получены прямые доказательства зависимости развития ИБС и цереброваскулярной болезни от уровня ОХС у лиц старше 65 лет; более того, у долгожителей связь между уровнем ОХС и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний становится отрицательной вне зависимости от пола [35, 36, 47, 94]. Согласно данным Фремингемского исследования, в группе больных от 65 до 94 лет связь ОХС и заболеваемости и

смертности от коронарной и цереброваскулярной патологий также представлялась сомнительной [64, 106], не выявлена зависимость между уровнем ОХС и тяжестью стеноокклюзирующего поражения крупных артерий [69]. При этом не сердечно-сосудистая смертность и смертность от рака также находились в обратной зависимости от уровня ОХС [83]. При проведении когортного Копенгагенского городского исследования сердца у мужчин и женщин 55 лет гиперхолестеринемия также не считалась фактором риска развития ИБС даже при высоком (более 7,0 ммоль/л) уровне общего ОХС сыворотки крови [35, 36]. Помимо этого, установлено, что у пожилых лиц уровень ОХС прогрессивно снижается с возрастом [26, 55], а также отмечены положительные корреляции между повышенным содержанием ОХС у глубоких стариков и увеличением продолжительности их жизни, сохранностью интеллектуальных и физических функций [79]. Разумеется, уровень содержания ОХС в организме накладывает определенный отпечаток на формирование и развитие не только сердечно-сосудистой, но и другой, не связанной с атеросклерозом, патологии. Так, показано, что при критическом снижении уровня ОХС в сыворотке крови возрастает риск бронхолегочных и онкологических заболеваний, а также болезни Альцгеймера, хотя ни в одном проспективном исследовании не определен первичный причинный фактор [35, 36]. Поэтому в популяции пожилых, и особенно долгожителей, данные взаимосвязи уровня ОХС, заболеваемости и летальности во многом противоречивы; возможно, что при длительном сроке жизни гиперхолестеринемия не является прогностически неблагоприятным показателем.

Предположительно, выявленные разногласия можно в определенной мере объяснить с позиции учения о процессах свободнорадикального окисления (СРО), являющимся одним из ведущих в теориях старения [2, 59, 60, 81]. Именно нарушения в системе СРО наиболее присущи пожилому и старческому возрасту [60], поэтому, возможно, причины данного явления кроются не только в изменении уровня ОХС и соотношения его фракций, но и в срыве физиологических процессов СРО.

Известно, что процессы СРО протекают непрерывно во всех тканях живых организмов и являются неотъемлемой частью метаболических процессов [2, 60]. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) является одним из ряда процессов СРО и несет физиологическую функцию окисления жирнокислотных компонентов липидов (ненасыщенных

жирных кислот) активными формами кислорода с образованием первичных продуктов — пероксидов [2, 15]. В норме липопероксиды участвуют в регуляции и проницаемости биологических мембран, биосинтезе клеточных структур и трансформации жирных кислот в углеводы, в поддержании гомеостаза клетки [11]. Избыточное образование в организме липопероксидов, индуцированное разными патологическими факторами, приводит к конформации мембранного липопротеинового комплекса, инактивации сульфгидрильных групп белков, том числе и белковых ферментов, разобщению и подавлению окислительного фосфорилирования, активации эндогенных фосфолипаз, деформации и разрушению митохондрий, что ведет к потере мембранами их функциональных свойств и, как следствие, к цитолизу и гибели клетки [60, 67, 97].

Интенсивность ПОЛ в организме обусловлена взаимодействием двух групп факторов с разнонаправленным действием — про- и антиоксидантов [2, 20, 24]. Одно и то же вещество в зависимости от концентрации может играть роль как про-, так и антиоксиданта. Так, повышение концентрации ОХС может приводить как к снижению, так и к повышению интенсивности ПОЛ в зависимости от привходящих факторов [2, 60]. Накопление ОХС в нейрональных мембранах, с одной стороны, изменяет их структуру и способность к передаче импульса, с другой стороны, может защитить ткани от окислительного стресса [11].

Усиление процессов ПОЛ приводит к дезорганизации механизмов антиоксидантной активности (АОА) и формированию окислительного (окислительного) стресса, который в настоящее время рассматривается как один из общих механизмов повреждения тканей организма и процесса старения [2, 15, 81]. При старении понижается уровень ПОЛ и АОА, но АОА понижается в большей степени, что и приводит к компенсаторному повышению процессов ПОЛ [55], причем существенным их фактором активации является гипоксия [60]. Разумеется, процессы ПОЛ в сочетании с гипоксическими изменениями поражают и эритроциты: активируются процессы гемолиза, снижаются перекисная и осмотическая резистентность и текучесть мембран эритроцитов. Это связано со снижением в них содержания ОХС, фосфолипидов и общих липидов [12].

В организме человека субстратом, наиболее подверженным окислению, являются ненасыщенные липиды — липопротеиды низкой и очень низкой плотности (соответственно, ЛПНП и

ЛПОНП). Следовательно, важным элементом атерогенеза является их окисление под влиянием свободных радикалов, которые и способствуют превращению макрофагов в «пенистые» клетки [48]. Макрофаги и компоненты сосудистой стенки, в свою очередь, начинают также вырабатывать свободные радикалы, причем этот процесс протекает тем интенсивнее, чем более поражены атеросклерозом сосуды [7]. Подтверждением служит обнаружение в крови больных с ИБС и цереброваскулярной патологией повышенного количества продуктов ПОЛ [7, 43].

Помимо этого, ЛПНП и ЛПОНП принимают важное участие в поддержании жидкокристаллического состояния бислоя клеточных мембран. Поэтому появление большого количества окисленных липидов способствует нарушению агрегантного состояния бислоя, то есть становится одним из факторов прогрессирования атеросклеротического процесса на клеточном уровне [18]. Экспериментально показано, что в культуре тканей все три главных типа клеток, участвующих в патогенезе атеросклероза (эндотелиоциты, миоциты, макрофаги), могут вызвать окислительную модификацию ЛПНП и ЛПОНП, замкнув тем самым «порочный круг» окислительного стресса [74]. Также окисленные липиды обладают опосредованным иммуносупрессивным эффектом, что способствует формированию аутоиммунных комплексов [48].

Подтверждением гипотезы расстройств иммуногенеза служит то, что в крови больных с церебральным атеросклерозом и нарушениями мозгового кровообращения появляется значительное количество циркулирующих иммунных комплексов, отличающихся высоким уровнем ОХС, а в плазме крови пациентов, страдающих ИБС, наблюдается та же картина; увеличение субстрата окисления столь же существенно повышает относительное содержание ЛПНП, а липиднормализующие препараты выявляют выраженные антиоксидантные свойства [43, 46].

Напротив, ферменты АОА и неферментативные антиоксиданты ингибируют окислительную модификацию ЛПНП и ЛПОНП, снижая, тем самым, процессы ПОЛ [2, 60]. Следовательно, уменьшение активности ферментов АОА, в особенности пероксидазы, является не менее важным фактором атерогенеза [24]. Это подтверждается данными, показывающими, что у лиц любого возраста с клиническими проявлениями мультифокального атеросклеротического процесса достовер-

но снижается активность ферментов АОА, причем это снижение выражено тем более, чем выше уровень сывороточных ЛПНП [7, 55].

Большинство патологических состояний сопровождается активацией ПОЛ или же, напротив, активация ПОЛ служит одним из звеньев их патогенеза. Так, в частности, определена роль процессов ПОЛ при мультифокальном атеросклерозе [7], ИБС [19], АГ [80], стрессах [68], травмах и интоксикациях [31], онкологической патологии [86], цереброваскулярных заболеваниях [42] и многих других. В работах прежних лет указывалось, что у больных, находящихся в «преморальном состоянии», вне зависимости от выявленной патологии, в сыворотке крови отмечается особенно высокое содержание молочной и пировиноградной кислот, являющихся промежуточными продуктами ПОЛ [32]. Также важное значение при любых патологических процессах имеет коррелирующий со степенью ПОЛ уровень среднемолекулярных пептидов, указывающий на степень эндогенной интоксикации организма и имеющий прогностическое значение [7].

Важное значение процессы ПОЛ играют и в развитии патологических процессов в нервной системе. Ряд клинико-экспериментальных данных и нейробиологические исследования свидетельствуют о решающей роли окислительного стресса в патогенезе болезни Альцгеймера [102], рассеянного склероза [18], в развитии острых [38, 42] и хронических нарушений мозгового кровообращения [43], в том числе и деменции [28, 45]. Экспериментально показано, что с возрастом в коре головного мозга отмечается увеличение содержания первичных продуктов ПОЛ на фоне уменьшения функционально активных капилляров; редукция части капилляров, в свою очередь, приводит к хронической циркуляторной гипоксии, активизирует процессы ПОЛ и старения, способствует ещё большему снижению числа функционирующих нейронов [33, 57]. Экспериментально в очагах демиелинизации нервной ткани выявлены легко окисляемые «эмбриональные липиды», которых практически нет в зрелых клетках и которые могут становиться дополнительным субстратом для ПОЛ [18]. Процессы ПОЛ чаще поражают олигодендроциты и нейроны, что связано с высоким содержанием в них фермента *NO*-синтетазы, который, вступая в реакции ПОЛ, вызывает дегградацию белков, блокирует ряд нейрональных рецепторов, инактивирует фермент супероксиддисмутазу, что ведёт к гибели клетки [25]. Нейроны,

продуцирующие NO-синтетазу, выявлены не только в головном мозге и периферической нервной системе, но и во внутрисердечных нервных ганглиях [58], что в очередной раз доказывает взаимосвязь не только клинических, но и биохимических процессов в нервной и сердечно-сосудистой системах.

Клинически также установлена прямая зависимость между окисляемостью плазмы и острыми эпизодами нарушений мозгового кровообращения: повторяющиеся эпизоды дисциркуляции мозгового кровообращения, потенцируя увеличение окисляемости плазмы, способствуют окислительной модификации всех липидных фракций, составляя патогенетический «порочный круг» прогрессирования хронической ишемии мозга [43]. Образование свободных радикалов в ткани мозга при ишемии ускоряет деградиацию мембран нейронов и нарушения клеточной проницаемости с ингибированием митохондриального дыхания [46]. Показано, что, несмотря на неспецифический характер изменения параметров ПОЛ и липидного обмена, наиболее «агрессивный» характер изменений ПОЛ прослеживается в группах больных, погибших от острых цереброваскулярных катастроф, в первую очередь от ишемического инсульта. При этом показатели атерогенности не имеют прямой корреляционной зависимости от параметров ПОЛ. Это косвенно может свидетельствовать о наивысшей интенсивности развития мультифокального атеросклеротического процесса, что подтверждается результатами патоморфологических исследований, а может быть, и служить прогностическим критерием возможности развития инсульта [7].

Таким образом, сегодня все большее число исследователей склоняется к общности механизмов формирования и развития сердечно-сосудистой патологии, в частности обусловленной атеросклерозом, вне зависимости от тех или иных «мишеней» поражения, которыми могут быть центральная нервная система, миокард, нижние конечности, почки и др. Разумеется, каждая из данных «мишеней» вносит определенные нюансы в тонкие механизмы взаимоотношений регуляторных и исполнительных функций того или иного органа, той или иной системы. Общим является, пожалуй, только негативная роль самого физиологического процесса старения на динамику развития атеросклероза вне зависимости от уровня поражения. Напрашивается вывод о том, что назрела необходимость стратегического, междисциплинарного изучения атеросклероза и сформировавшихся на его основе вариантов патологии в рамках важнейшей из геронтологиче-

ских, гериатрических проблем. Разумеется, это не исключает продолжения важных исследований, направленных на улучшение вопросов диагностики, лечения, профилактики обусловленных атеросклерозом заболеваний в терапии, хирургии, кардиологии, неврологии и других клинических дисциплинах. Но этим разделам следует отвести лишь тактическую роль, не забывая, однако, о том, что нередко стратегия вырабатывается на основе тактических решений.

Литература

1. Азин А. Л., Климин В. Г., Митагвария Н. П., Бараташвили И. К. Регуляторные механизмы кровообращения коры головного мозга. Екатеринбург: Наука, 1995.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. М.: Наука, 2003.
3. Бейер Э. В., Арушанян Э. Б. Влияние мелатонина на нарушения вариативности сердечного ритма при повреждении дорсального гиппокампа у крыс // Бюл. экспер. биол. 1996. № 6. С. 64–71.
4. Беленков Ю. Н., Сергиенко В. Б. Роль неинвазивных методов исследования в диагностике атеросклероза // Кардиология. 2007. Т. 47. № 10. С. 37–44.
5. Бисярина В. П., Яковлев В. М., Кукса П. Я. Артериальные сосуды и возраст. М.: Медицина, 1986.
6. Боровкова Т. А. Финальное состояние мозгового кровообращения у больных пожилого и старческого возраста, погибших от разных причин // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 4. С. 108–115.
7. Боровкова Т. А., Мякотных В. С., Мещанинов В. Н. Финальное состояние перекисного окисления липидов системы крови у больных пожилого и старческого возраста, страдающих сердечно-сосудистой патологией // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 176–184.
8. Бурцев Е. М. Цереброгенные аритмии сердца (обзор) // Журн. неврол. и психиатр. 1993. № 6. С. 93–97.
9. Верещагин Н. В., Моргунов В. А., Гулевская Т. С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997.
10. Виленский Б. С. Осложнения инсульта: профилактика и лечение. СПб., 2000.
11. Воейков В. Л. Активные формы кислорода — патогены или целители? // Клини. геронтол. 2003. Т. 9. № 3. С. 27–40.
12. Войтенко В. П. Эритроцит: старение клетки и старение организма // Цитология и генетика. 1984. Т. 18. № 6. С. 442–447.
13. Волкова К. Г. Об атеросклерозе венечных артерий сердца при гипертонической болезни в Ленинграде в 1943 году // В кн.: Работы ленинградских врачей за годы Отечественной войны. Вып. 8. Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз, 1946. С. 84–95.
14. Гротель Д. М. Материалы к вопросу о «Ленинградской гипертонии» 1942/43 г. // В кн.: Труды Всесоюзного совещания по гипертонической болезни (27–29 сентября 1945 г., Горький). Горький: Гос. мед. изд-во, 1945. С. 169–183.
15. Гусев В. А. Свободнорадикальная теория старения в парадигме геронтологии // Успехи геронтол. 2000. Вып. 4. С. 41–49.
16. Гусев Е. И., Пышкина Л. И., Дзугаева Ф. К., Кабанов А. А. Церебральная и центральная гемодинамика у больных вертебрально-базиллярным инсультом // Журн. неврол. и психиатр. 1994. № 3. С. 9–11.

17. Долгов А. М., Стадников А. А. Морфофункциональная характеристика миокарда при острой ишемии мозга // Журн. неврол. и психиатр. 1994. № 2. С. 38–40.
18. Завалишин И. А., Захарова М. Н. Рассеянный склероз: современные аспекты этиологии и патогенеза // Журн. неврол. и психиатр. Спецвыпуск «Рассеянный склероз». 2003. № 2. С. 10–18.
19. Заславская Р. М., Лилица Г. В. Окислительный стресс и его роль в обострении ишемической болезни сердца // Альманах «Геронтология и гериатрия». М., 2004. Вып. 3. С. 69–72.
20. Зенков Н. К., Ланкин М. Н., Менщикова Е. Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. М.: Наука. Интерпериодика, 2001.
21. Каменецкая Б. И., Хаспекова Н. Б., Березова Н. Ю., Кутерман Э. М. Роль локальных церебральных механизмов в патологии вегетативных функций // Журн. невропатол. и психиатр. 1988. № 12. С. 35–39.
22. Карлов А. В. Комплексное лечение атеросклеротических поражений абдоминального сегмента аорты, периферических артерий с критической ишемией нижних конечностей у больных преклонного и старческого возраста // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 1. С. 125–129.
23. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. М.: Медицина, 1980.
24. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. М.: РКНПК МЗ РФ, 2001.
25. Лалша В. И., Бочарова В. Н., Гурин В. Н. Изменение активности NO-синтазы, ферментов энергетического обмена и ультраструктуры в нейронах коры большого мозга при моделировании кратковременной ишемии // Морфология. 2003. № 3. С. 32–36.
26. Липовецкий Б. М., Мирер Г. И. Эпидемиологическая оценка ишемической болезни сердца и смертности у мужчин старше 70 лет в популяции Санкт-Петербурга // Тер. арх. 1998. № 8. С. 8–11.
27. Мякотных В. С., Боровкова Т. А. Кардиоваскулярная и цереброваскулярная патология в пожилом и старческом возрасте: клинические и морфологические аспекты взаимоотношений // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 1. С. 100–107.
28. Мякотных В. С., Боровкова Т. А. Атеросклеротические поражения у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих нейропсихическими расстройствами. Екатеринбург: УГМА, 2009.
29. Мякотных В. С., Антюфьев В. Ф. Состояние проводящей системы у больных с эпилептическими припадками // Журн. невропатол. и психиатр. 1991. № 6. С. 50–55.
30. Мякотных В. С., Стариков А. С., Хлызов В. И. Нейрососудистая гериатрия. Екатеринбург: УИФ Наука, 1996.
31. Мякотных В. С., Ямпольская В. В., Самойлова В. Н. и др. Ускоренное старение участников современных вооруженных конфликтов с последствиями боевой закрытой черепно-мозговой травмы и алкогольной зависимостью // Успехи геронтол. 2007. Вып. 20. № 1. С. 112–117.
32. Нагорная Р. А. Изменения углеводного обмена при недостаточности кровообращения // В кн.: Труды терапевтических клиник. Вып. 10. / Под ред. проф. В. М. Каратыгина. Свердловск: Полиграфкнига, 1948. С. 229–248.
33. Попова Э. Н. Ультраструктура нейронов коры большого мозга при атеросклеротической деменции // Морфология. 2002. № 2. С. 11–14.
34. Преображенская И. С., Яхно Н. Н. Сосудистые когнитивные расстройства — клинические проявления, диагностика, лечение // Неврол. журн. 2007. Т. 12. № 5. С. 45–51.
35. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Патарая В. А. и др. Гиперхолестеринемия у мужчин и женщин различного возраста. Ч. I. Клиническое и прогностическое значение // Кардиология. 2007. № 9. С. 84–89.
36. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Патарая В. А. и др. Гиперхолестеринемия у мужчин и женщин различного возраста. Ч. II. Проблема эффективности и безопасности статинов // Кардиология. 2007. № 11. С. 75–85.
37. Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Полонская Я. В. и др. Активность воспалительно-деструктивных изменений в процессе формирования нестабильной атеросклеротической бляшки // Кардиология. 2007. Т. 57. № 9. С. 62–66.
38. Румянцева С. А., Федин А. И., Болевич С. Б., Силина Е. В. Свободнорадикальные процессы и их коррекция при геморрагическом инсульте // Неврол. журн. 2007. Т. 12. № 5. С. 51–56.
39. Сидорова С. А., Завьялов А. В. Восстановительный период ишемического инсульта (особенности межполушарной асимметрии) // Журн. неврол. и психиатр. 2007. Т. 107. № 4. С. 25–28.
40. Скворцова В. И., Боцина А. Ю., Кольцова К. В. и др. Артериальная гипертония и головной мозг // Журн. неврол. и психиатр. 2006. № 10. С. 68–78.
41. Скворцова В. И., Соколов К. В., Шамалов Н. А. Артериальная гипертония и цереброваскулярные нарушения // Журн. неврол. и психиатр. 2006. № 11. С. 57–65.
42. Скворцова В. И., Нарциссов Я. Р., Бодыхов М. К. и др. Оксидантный стресс и кислородный статус при ишемическом инсульте // Журн. неврол. и психиатр. 2007. Т. 107. № 1. С. 30–36.
43. Соловьева Э. Ю., Миронова О. П., Баранова О. А. и др. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии головного мозга // Журн. неврол. и психиатр. 2008. Т. 108. № 6. С. 37–42.
44. Старчина Ю. А., Парфенов В. А., Чазова И. Е. и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертонией // Журн. неврол. и психиатр. 2008. Т. 108. № 4. С. 19–23.
45. Суслина З. А. Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2005.
46. Суслина З. А., Максимова М. Ю., Федорова Т. Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения // Неврол. журн. 2007. Т. 12. № 4. С. 4–8.
47. Танцывева И. В. Значение показателей липидного обмена в прогнозировании кардиоваскулярного риска у мужчин пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца // Урал. мед. журн. Кардиология. 2008. № 9 (49). С. 11–16.
48. Титов В. Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) // Биохимия. 2000. № 4. С. 3–10.
49. Трофимова Т. Н., Ананьева Н. И., Назинкина Ю. В. и др. Нейрорадиология. СПб.: МАПО, 2005.
50. Трошин В. Д., Трошин В. М. Острые нарушения мозгового кровообращения. Н/Новгород, 1993.
51. Труфанова Г. Е., Фокина В. А. Магнитно-резонансная томография. СПб., 2007.
52. Хаспекова Н. Б. Вариабельность ритма сердца у больных с психогенной и органической церебральной патологией // В сб.: Медленные колебательные процессы в организме человека: теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике: Всерос. симпозиум с междунар. участием (27–29 мая 1997, Новокузнецк). Новокузнецк, 1997. С. 96–101.
53. Хилько В. А., Москаленко Ю. Е., Гайдар Б. В., Парфенов В. Е. Реактивность мозговых сосудов по данным транскраниальной доплерографии // Физиол. журн. СССР. 1989. Т. 75. № 11. С. 1486–1500.
54. Черпаченко Н. М., Дробкова И. П., Жданов В. С. Влияние статинов на содержание липидов в интима аорты человека при атеросклерозе по данным компьютерной морфометрии // Кардиология. 2008. Т. 48. № 5. С. 4–9.
55. Шабалин А. В., Никитин Ю. П., Рагино Ю. И. и др. Липиды крови, окислительная резистентность липопротеинов низкой плотности, концентрация жирорастворимых анти-

- оксидантов у людей старческого возраста и долгожителей Новосибирска // Успехи геронтол. 2002. Вып. 10. С. 64–68.
56. Шахнович А. Р., Шахнович В. А. Диагностика нарушений мозгового кровообращения. Транскраниальная доплерография. М.: Ассоциация книгоиздателей, 1996.
57. Шемяков С. Е., Михайлова Е. В. Динамика морфохимических показателей и перекисного окисления липидов в процессе старения коры полушарий большого мозга человека // Морфология. 2001. №1. С. 31–33.
58. Шуклин А. В., Швалёв В. Н. Распределение NO-синтазы во внутрисердечных нервных ганглиях человека // Кардиология. 2006. Т. 46. № 8. С. 26–28.
59. Эмануэль Н. М. Некоторые молекулярные механизмы и перспективы профилактики старения // Изв. АН СССР (Сер. биол.). 1975. № 4. С. 485–494.
60. Ястребов А. П., Мещанинов В. Н. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст. Екатеринбург: Урал следопыт, 2005.
61. Aaslid R., Lindegaard K.-R., Sorteberg W. et al. Cerebral autoregulation dynamics in humans // Stroke. 1989. Vol. 20. № 1. P. 45–52.
62. Abe J., Berk B. C. Reactive oxygen species as mediators of signal transduction in cardiovascular disease // Trends Cardiovasc. Med. 1998. Vol. 8. № 2. P. 59–64.
63. Akselrod S., Gordon D., Madwed J. B. et al. Haemodynamic regulation: investigation by spectral analyses // Amer. J. Physiol. 1985. Vol. 249. P.867–875.
64. Anderson K. M., Castelli W. P., Levy D. Cholesterol and mortality: 30-years of follow-up from the Framingham Study // J.A.M.A. 1987. Vol. 257. P. 2176–2180.
65. Anestiadis B. C. H., Tsiple I. T. Pathomorphosis of atherosclerosis and aging // Adv. Geront. 2007. Vol. 20. № 3. P. 82.
66. Battarbee B., Harold D. Cerebral hemispheric lateralization in cardiac autonomic control // Arch. Neurol. 1997. Vol. 54. № 6. P. 741–744.
67. Bauer G. Reactive oxygen and nitrogen species: efficient, selective, and interactive signals during intercellular induction of apoptosis // Anticancer Res. 2000. Vol. 20. P. 4115–4139.
68. Black P. H., Garbutt L. D. Stress, inflammation and cardiovascular disease // J. Psychosom. Res. 2002. Vol. 52. № 1. P. 1–23.
69. Bogatenkova J. D., Narbut L. A., Potashova N. M. et al. Influence of arterial hypertension on brain circulation in carotid occlusive disease patients: abstr. // In: The European Society for Cardiovascular Surgery 55th International Congress (St. Petersburg, Russian Federation, May 11–14, 2006). St. Petersburg, 2006. P. 589.
70. Broderick J. P., Gaskill M., Dhawan A. et al. Temporal changes in brain volume and cognition in a randomized treatment trial of vascular dementia // J. Neuroimaging. 2001. Vol. 11. №1. P. 6–12.
71. Brooks D. J. The effect of orthostatic hypotension on cerebral blood flow and middle cerebral artery velocity in autonomic failure, with observations on the action of ephedrine // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1989. Vol. 52. P. 962–966.
72. Clark W. R. Reflections on an unsolved problem of biology: the evolution of senescence and death // Adv. Geront. 2004. Vol. 14. P. 7–20.
73. Cupini L. M. Cerebrovascular reactivity and subcortical infarctions // Arch. Neurol. 2001. Vol. 58. № 4. P. 577–581.
74. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function // Physiolog. Rev. 2002. Vol. 82. № 1. P. 47–95.
75. Elkind M. S. V., Sacco R. L. Direct thrombin inhibition: a novel approach to stroke prevention in patients with atrial fibrillation // Stroke. 2004. Vol. 35. P. 1519–1522.
76. Fisher C. Lacunar strokes and infarcts: a revive // Neurology. 1982. Vol. 32. № 8. P. 871–876.
77. Foody J. M., Ferdinand F. D., Galusha D. et al. Patterns of secondary prevention in older patients undergoing coronary artery bypass grafting during hospitalization for acute myocardial infarction // Circulation. 2003. Vol. 108. P. 24–28.
78. Freitas De G. R., Bogousslavsky J. Primary stroke prevention // Europ. J. Neurol. 2001. Vol. 8. № 1. P. 1–15.
79. Fulop T., Tomoiu A., Fortin C. et al. Do lipid rafts contribute to T-cell activation changes with aging? // Adv. Geront. 2007. Vol. 20, № 1. P. 31–35.
80. Halliwell B. Lipid peroxidation, antioxidants and cardiovascular disease: how should we move forward? // Cardiovasc. Res. 2000. Vol. 47. P. 410–418.
81. Harman D. Free radical theory of aging // Age. 1979. Vol. 2. P. 15–36.
82. Howard G., Howard V. J., Katholi Ch. et al. Decline in US stroke mortality: an analysis of temporal patterns by sex, race, and geographic region / editorial comment: an analysis of temporal patterns by sex, race, and geographic region // Stroke. 2001. Vol. 32. P. 2213–2220.
83. Hulley S. B., Newman T. B. Cholesterol in the elderly: is it important? (Editorial) // J.A.M.A. 1994. Vol. 272. P. 1372–1374.
84. Ishitobi M., Nakasato N., Suzuki K. et al. Remote discharges in the posterior language area during basal temporal Stimulation // Neuroreport. 2000. Sep., 11 (13). P. 2997–3000.
85. Jeppesen J., Hein H. O., Suadcani P. et al. Low triglycerides-high density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic heart disease // Arch. Int. Med. 2001. Vol. 161. P. 361–366.
86. Klaunig J. E., Kamendulis L. M. The role of oxidative stress in carcinogenesis // Ann. Rev. Pharmacol. / Toxicol. 2004. Vol. 149. P. 239–267.
87. Landmesser U., Horing B., Drexler H. Endothelial dysfunction in hypercholesterolaemia: mechanisms, pathophysiological importance, and therapeutic intervention // Sem. Thromb. Haemostat. 2000. Vol. 26. P. 529–537.
88. Lawes C. M., Bennet D. A., Feigin V. L. et al. Blood pressure and stroke: an overview of published trials // Stroke. 2004. Vol. 35. P. 776–785.
89. Lefevre P., Chinetti G., Fruchart J. Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis // J. clin. Investigations. 2006. Vol. 116. P. 571–580.
90. Mathiesen E. B., Bonaa K. H., Joakimsen O. et al. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: The Tromso Study // Circulation. 2001. Vol. 103. P. 2171–2175.
91. Mochizuki D. Serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors in animal models of pain // Hum. Psychopharmacol. 2004. Vol. 19 (October). P. 15–19.
92. Pasceri V., Willerson J. T., Yen E. T. et al. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells // Circulation. 2000. Vol. 102. P. 2165–2168.
93. Pike L. J. Lipid rafts: bringing order to chaos // J. Lip. Res. 2003. Vol. 44. P. 160–165.
94. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Vataja R. et al. Comparison of stroke features and disability in and daily life in patients with ischemic stroke aged to 55 to 70 and 71 to 85 years // Stroke. 1997. Vol. 28. № 4. P. 729–735.
95. Rothwell P. M., Howard S. C., Spence J. D. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease // Stroke. 2003. Vol. 34. № 11. P. 2583–2592.
96. Sander D., Winbeck K., Klingelhöfer J. et al. Extent of Cerebral White Matter Lesions Is Related to Changes of Circadian Blood Pressure Rhythmicity // Arch. Neurol. 2000. Vol. 57. P. 1302–1307.
97. Sastre J., Pallardo F. V., Vina J. et al. Mitochondrial oxidative stress plays a key role in aging and apoptosis // Life. 2000. Vol. 49. P. 427–435.
98. Schmidt R., Schmidt H., Fazekas F. Vascular risk factors in dementia // J. Neurol. 2000. Vol. 247. № 2. P. 81–87.
99. Shakhnovich A. R., Serbinenko F. A., Razumovsky A. E. Functional reactivity of cerebral blood flow in patients with cerebrovascular pathology. Cerebral Function. Metabolism and

Circulation / Ed. by D. H. Ingvar, N. A. Lassen. Copenhagen, 1977. P. 258–259.

100. *Tsiskaridze A., Devuyt G., De Freitas G. R.* Stroke with internal carotid artery stenosis // *Arch. Neurol.* 2001. Vol. 58. P. 605–609.

101. *Vanchoutte P. M.* Hypercholesterolaemia, atherosclerosis and release of endothelium-derived relaxing factor by aggregating platelets // *Europ. Heart J.* 1991. № 12. P. 25–32.

102. *Vinters H. V., Ellis W. G., Zarow C.* Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2000. Vol. 59. № 11. P. 931–945.

103. *Warlow C. P.* Aspirin should be first-line antiplatelet therapy in the secondary prevention of stroke // *Stroke.* 2002. Vol. 33. P. 2137–2138.

104. *Weitz J. I., Byrne J., Clagett G. R.* Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a clinical review // *Circulation.* 1996. № 94. P. 3026–3049.

105. *Williams B.* Protection against stroke and dementia: an update on the latest clinical trial evidence // *Curr. Hypertens. Rep.* 2004. Vol. 6. P. 307–313.

106. *Wilson P. W., Abbott R. D., Castelli W. P. et al.* High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study // *Arteriosclerosis.* 1988. Vol. 8. P. 737–741.

107. *Zekry D., Duyckaerts C., Moulins R. et al.* Degenerative and vascular lesions of the brain have synergistic effects in dementia of the elderly // *Acta Neuropathol.* 2002. Vol. 103. P. 481–487.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 409–420

T. A. Borovkova, V. S. Mjaktotnykh

**CURRENT PROBLEMS IN MUTUAL RELATIONS OF CEREBRAL VASCULAR AND CARDIOVASCULAR DISEASES
IN ELDERLY AND SENILE AGE**

Ural State Medical Academy, 25 ul. Soboleva, Ekaterinburg 620905; e-mail: tborovkova@yandex.ru;
vmaykotnykh@yandex.ru

The authors have been taking up the problems of the cardiovascular pathology caused by atherosclerosis for many years, and are supporters of universality of the specified pathology. The article demonstrates the results of the researches executed by authors, and other leaders of this direction in a medical science. Questions of mutual relations of various diseases of cardiovascular system on clinical, pathogenetic, pathomorphological, biochemical levels are considered. Aging of a human body, and also brain and heart vessels as leading «targets» of the atherosclerosis are supposed to be a pathogenetic basis of formation and development of universal atherosclerotic defeat processes. Therefore the gerontology plays a prior role in studying the strategic aspects of this field of a medical science, and tactical questions of diagnostics and treatment of cardiovascular diseases should be a prerogative of clinical disciplines, namely cardiology, neurology, cardiovascular surgery, etc.

Key words: *cardiovascular pathology, brain, cardio neurology, pathogenesis, haemodynamics, lipids*

И. Н. Медведев, Н. А. Никишина

РЕАКТИВНОСТЬ СЕНСОРНЫХ ЗОН ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПРОЦЕССЕ ПОЗНАВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Курский институт социального образования (филиал Российского государственного социального университета),
305029 Курск, ул. Карла Маркса, 53; e-mail: nan2008@mail.ru

У пожилых людей изучали эффективность процессов внимания и показатели времени реакции на зрительные, слуховые и кожные сигналы. Выявлено значительное снижение эффективности процессов внимания у пожилых людей по сравнению с лицами молодого возраста, сопровождающееся достоверными изменениями в механизмах перцептивных функций. У пожилых отмечается снижение базального уровня реактивности сенсорных зон с изменением внутрислоушарного соотношения и превалированием в качестве «ведущего» анализатора зрительной зоны левого полушария.

Ключевые слова: *пожилой возраст, процессы внимания, время реакции, реактивность сенсорных зон, полушария головного мозга*

Изучение инволюции мозговых структур на поздних этапах онтогенеза способно расширить научные знания об адаптационных возможностях человека. Известно, что процессы старения организма во многом определяются морфологическими и функциональными изменениями в центральной нервной системе [1]. При этом возрастная дисфункция отдельных мозговых структур, в том числе сенсорных зон коры, приводит к ослаблению нейрофизиологических процессов и нарушению высших психических функций [4, 5]. Несмотря на интенсивно проводящиеся исследования процессов старения, возрастная динамика мозговых механизмов познавательных процессов в пожилом возрасте остается недостаточно изученной. В этой связи, целью настоящего исследования явилось изучение реактивности сенсорных зон коры головного мозга у лиц пожилого возраста.

Материалы и методы

В исследование включены 46 человек пожилого возраста, постоянно проживающих на базе Курского пансионата для ветеранов войны и труда «Сосновый бор» (средний возраст $70,5 \pm 1,7$ года), без выраженной соматической патологии,

при стойкой ремиссии имеющихся хронических заболеваний.

Контрольную группу составили 210 здоровых студентов Курского института социального образования (филиал РГСУ), средний возраст $19,4 \pm 1,1$ года.

Для исследования начальных этапов познавательных процессов и оценки функционального состояния сенсорных зон коры головного мозга был применен метод измерения времени право- и левополушарных реакций на зрительные, слуховые и кожные сигналы, осуществляющийся в два этапа [3].

Первый этап исследования состоял из трех последовательно проводящихся измерений показателей времени право- и левополушарных реакций на попарное предъявление зрительных, кожных и звуковых сигналов (этап «фон»). Второй этап — «умственная нагрузка» — заключался в регистрации показателей времени реакции (ВР) в промежутках между определением эффективности процессов внимания. Для оценки эффективности внимания использовали корректурную пробу.

На основе получаемых показателей право- и левополушарных реакций на зрительные, кожные и слуховые сигналы на этапах «фон» и «умственная нагрузка» рассчитывали показатели, отражающие межполушарное и внутрислоушарное взаимодействие сенсорных зон коры правого и левого полушарий в процессе умственной деятельности:

- усредненная величина полушарных реакций как уровень активированности каждого полушария;
- степень активации на умственную нагрузку как показатель «нейрофизиологической цены» затраченных усилий;
- внутрислоушарное соотношение активности зрительных, слуховых и кожных сенсорных систем

Показатели право- и левополушарных реакций в контрольной и экспериментальной группах до и после умственной нагрузки. М±m

Этап эксперимента	Возраст (лет) и количество обследованных	Правополушарные реакции, мс				Левополушарные реакции, мс			
		свет	кож.	звук	среднее	свет	кож.	звук	среднее
До корректурной пробы	19,4±1,1 n=210	290,4±17,8	272,7±14,1	242,1±13,6	257,4±13,1	230,7±14,7	198,9±12,8	214,8±12,1	254,2±12,4
После корректурной пробы	70,5±1,7 n=46	495,8±21,7*	585,2±24,1*	584,6±23,8*	584,9±22,9*	596,4±27,8*	550,8±25,7*	573,6±27,3*	551,4±20,7*
	19,4±1,1 n=210	267,8±13,8	238,8±12,7	219,1±12,2	229,4±11,6	201,5±12,3	181,6±11,8	191,5±10,6	214,5±11,5
	70,5±1,7 n=46	432,07±19,4*	505,3±21,5*	489,6±21,6*	497,5±20,8*	477,2±23,1*	485,1±20,8*	486,5±21,7*	472,02±21,8*

* Достоверность различий между группами, $p < 0,05$

с оценкой модальности наиболее активной сенсорной системы как показатель «ведущего» анализатора;

- степень межполушарной асимметрии зрительных, слуховых и кожных сенсорных зон до и после умственной нагрузки;
- различие в скорости реагирования на первое и повторное предъявление сигнала одной и той же модальности как характеристика соотношений программирующих и активирующих механизмов фронтальных зон мозга.

Достоверность различий между группами испытуемых оценивали t -критерием Стьюдента [2].

Результаты и обсуждение

В группе испытуемых молодого возраста после умственной нагрузки время левополушарных реакций оказалось более ускоренным, чем правополушарных, на 7 % ($p < 0,05$) при усредненных величинах показателей ВР для правополушарных реакций $229,4 \pm 11,6$ мс и $214,5 \pm 11,5$ мс — для левополушарных (таблица).

Несмотря на доминирование левополушарных реакций, у лиц молодого возраста при работе с корректурной таблицей отмечена более выраженная активация правополушарных сенсорных зон, в которых ускорение составляло $24,7 \pm 2,1$ мс. Соотношение скорости реагирования на сигналы разной модальности в обоих полушариях распределялось у молодых людей в следующем порядке: $ВР_{звук} < ВР_{кож.} < ВР_{свет}$ при доминировании слуховой сенсорной зоны левого полушария. В обоих полушариях умственная нагрузка в большей степени ускоряла реакции на первое предъявление сигнала в среднем на $27,9 \pm 2,3$ мс в правом полушарии и на $19,5 \pm 2,1$ мс — в левом.

У лиц пожилого возраста, по сравнению с контрольной группой, отмечалось выраженное замедление скорости реакции, составляющей для правополушарных реакций $497,5 \pm 20,8$ мс и $472,02 \pm 21,8$ мс — для левополушарных ($p < 0,05$).

В отличие от лиц молодого возраста с относительно равномерной активацией сенсорных зон коры, в процессе корректурной пробы у пожилых людей активация право- ($79,4 \pm 3,9$ мс) и левополушарных реакций ($28,4 \pm 2,8$ мс) достоверно различалась, превалируя в кожных сенсорных зонах обоих полушарий ($p < 0,05$). В группе лиц пожилого возраста в состоянии относительного покоя и на фоне умственной нагрузки соотношение скорости реагирования на сигналы разной модальности в обоих полушариях распределялось сходным образом: $ВР_{свет} < ВР_{звук} < ВР_{кож.}$

Показатели ВР на первое и повторное предъявления сигнала активировались в полушариях сходным образом, при этом в правом полушарии ускорение на первое и второе предъявления составило $80,1 \pm 4,3$ мс, в левом — $40,8 \pm 3,1$ мс.

У 91,4 % испытуемых отсутствовала линейная зависимость между числом прожитых лет и достоверным изменением показателей ВР, при этом сохранность умственных способностей сопровождалась более реактивными сенсомоторными реакциями.

ми. Независимо от пола, пожилые испытуемые, бывшие ранее работниками умственного труда, при сравнении с представителями физического труда характеризовались выраженной сохранностью мозговых функций, подтверждаемой наиболее высокой у них скоростью лево- и правополушарных реакций.

В настоящем исследовании выявлено значительное снижение эффективности процессов внимания у пожилых людей по сравнению с лицами молодого возраста, сопровождающееся достоверными изменениями в механизмах перцептивных функций. У пожилых отмечено достоверное замедление реактивности сенсорных зон правого и левого полушарий, указывающее на общее снижение функциональных возможностей ЦНС [5].

Почти двукратная активация сенсорных зон у пожилых людей по сравнению с молодыми обследованными свидетельствует о более высокой «нейрофизиологической цене» усилий, затрачиваемых ими на выполнение умственной нагрузки. При этом, отсутствие у пожилых людей различий в степени ускорения реакций на первое и повторное предъявления сигналов в каждом полушарии указывает на снижение у них с возрастом функциональных возможностей префронтальных зон коры головного мозга.

Возрастная динамика внутрислоушарных соотношений реактивности сенсорных зон, а также выраженная активация кожных сенсорных центров в

правом полушарии в пожилом возрасте позволяют предположить возвращение ЦНС в режим функционирования, основанный, преимущественно, на образном восприятии.

Выводы

Таким образом, проведенная оценка реактивности сенсорных зон коры у пожилых лиц в процессе умственной деятельности позволила оценить выраженность инволютивных процессов в психофизиологических механизмах когнитивных способностей. При старении головного мозга отмечается снижение базального уровня реактивности его сенсорных зон с изменением их внутрислоушарного соотношения и превалированием в качестве «ведущего» анализатора зрительной зоны левого полушария.

Литература

1. Войтенко В. П., Полюхов А. М. Системные механизмы развития и старения. Л.: Наука, 1986.
2. Лакин Г. Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биологических специальностей вузов. М.: Высш. шк., 2002.
3. Никишина Н. А. Диагностика эффективности познавательных способностей с помощью сенсомоторных показателей // Вестн. Костром. ГУ им. Н. А. Некрасова. 2007. № 3. С. 218–222.
4. Савченко А. А., Никишина Н. А. Сенсорные и сенсомоторные корреляты психических состояний и свойств личности. М.: Изд-во РГСУ, 2006.
5. Старение мозга / Под общ. ред. акад. В. В. Фролькиса. Л.: Наука, 1991.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 421–423

I. N. Medvedev, N. A. Nikishina

REACTANCE OF ANALYZING AREAS OF BRAIN IN THE COURSE OF INFORMATIVE ACTIVITY IN ELDERLY PEOPLE

Kursk Institute for Social Education (Branch of Russian State Social University), 53 ul. K. Marksa, Kursk 305029; e-mail: nan2008@mail.ru

The intellectual working capacity and indicators of time of reaction to visual, acoustical and skin signals in older persons were studied. Older persons have a decrease in efficiency of mental faculties and change in mechanisms of perception functions. The older persons demonstrate a decrease in basal level of reactance of touch areas. The visual area of the left hemisphere becomes «the leading» analyzer.

Key words: old age, attention processes, reaction time, reactance of analyzing areas, cerebral hemispheres

Л. Н. Шишкина¹, Н. Г. Загорская², О. Г. Шевченко²

ВОЗДЕЙСТВИЕ РАДИОАКТИВНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ СРЕДЫ НА ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ТКАНЯХ МЫШЕВИДНЫХ ГРЫЗУНОВ

¹ Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4;
e-mail: shishkina@sky.chph.ras.ru; ² Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, 167982 Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28;
e-mail: Shevchenko@ib.komisc.ru

Изучено влияние радиоактивного загрязнения среды на возрастные изменения состояния процессов перекисного окисления липидов в тканях полевков-экономок (грызуны, отловленные на территории Республики Коми и в зоне аварии на ЧАЭС). Показано, что степень воздействия зависит от уровня внешнего γ -фона на участках отлова зверьков, их пола и обеспеченности липидов тканей антиоксидантами.

Ключевые слова: полевки-экономки, перекисное окисление липидов, регуляция, радиоактивное загрязнение среды

В настоящее время не вызывает сомнения, что внешние факторы среды оказывают модифицирующее влияние на процессы старения. Однако биохимические механизмы старения могут различаться в зависимости от природы действующего фактора. Общее ухудшение экологической, в том числе и радиационной, обстановки вызывает необходимость детального изучения возможных последствий радиоактивного загрязнения среды для человека и животных. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) и его продукты в эволюционном плане представляют один из наиболее ранних регуляторных механизмов биохимических процессов в тканях организма и выступают в роли «первичного медиатора» стресса [1, 4, 9]. Ранее экспериментально показана важная роль окислительных реакций как в процессах естественного старения организма [11], так и для формирования биологических последствий воздействия низкоинтенсивного ионизирующего излучения в малых дозах [3, 12, 13]. Функционирование процессов ПОЛ мембранной системы клетки и органа как единого целого обуславливает наличие корреляционных взаимосвязей между разными параметрами физико-химической системы регуляции ПОЛ и антиоксидантной защиты, локализованных в разных субклеточных компартаментах или разных тканях [13, 16].

Целью работы явился сравнительный анализ взаимосвязей параметров системы регуляции ПОЛ в тканях диких мышевидных грызунов, от-

ловленных на территории Республики Коми и в зоне аварии на Чернобыльской АЭС, с разным уровнем радиационного фона.

Основным объектом исследования была выбрана полевка-экономка (*Microtus oeconomus* Pall.), поскольку этот вид грызунов является наиболее удобным тест-объектом для мониторинга при радиоактивном загрязнении среды [6, 8]. Характеристика участков отлова полевки-экономки дана в работах [6, 7]. Липиды выделяли по методу Блая и Дайера в модификации М. Кейтса [5]. Анализировали величину антиокислительной активности (АОА) липидов тканей на метилолеатной окислительной модели; содержание продуктов, взаимодействующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты), спектрофотометрически при длине волны 532 нм и количество пероксидов в липидах (йодометрически), как указано в работе [13]. Способность липидов разлагать пероксиды, то есть их антипероксидную активность (АПА), определяли по методике, предложенной в работе [10]; качественный и количественный состав фосфолипидов (ФЛ) — методом тонкослойной хроматографии [2].

Для органов мышевидных грызунов природных популяций, как и для лабораторных животных, характерна высокая лабильность липидного компонента. Так, вариабельность АОА липидов печени в 15–25, а головного мозга — в 1,5–3 раза выше у грызунов из природных популяций, чем у лабораторных мышей [7]. Было показано, что по уменьшению величины АОА липидов органы диких мышевидных грызунов располагаются в следующей последовательности: печень > головной мозг > селезенка [14]. Кроме того, липиды печени, головного мозга, селезенки и эритроцитов крови полевков-экономок, отловленных на территориях с нормальным радиационным фоном, часто обладают прооксидантными свойствами, то есть ускоряют

окисление метилолеата. Это обусловлено не только обеднением липидов антиоксидантами, но и высокой степенью их ненасыщенности. Интенсивность процессов ПОЛ, о которой в сложных биологических системах обычно судят по содержанию ТБК-активных продуктов, в головном мозгу диких мышевидных грызунов существенно выше, чем аналогичный показатель у лабораторных животных [15].

Существенные изменения параметров физико-химической системы регуляции ПОЛ (величины АОА и АПА липидов, степени их ненасыщенности, состава липидов) в тканях полевки-экономки обусловлены фазой популяционного цикла и зависят от пола зверьков [7]. Для выявления возрастных изменений в липидах тканей были сопоставлены результаты анализа показателей полевки-экономки в фазе пика численности популяции. Обнаружено, что возрастные изменения количественного соотношения фракций ФЛ в тканях зверьков зависят от исходного антиоксидантного статуса и функции органа. Так, наиболее стабилен состав ФЛ головного мозга у зверьков разного возраста: выявлен рост доли лизоформ ФЛ и суммарного относительного содержания кардиолипина (КЛ) и фосфатидной кислоты (ФК), а также падение суммарной доли фосфатидилинозита (ФИ) и фосфатидилсерина (ФС) в ФЛ перезимовавших полевок-экономок (самцы) по сравнению с аналогичными показателями для половозрелых сеголеток того же пола. Для тех же групп зверьков отмечены более существенные изменения в составе липидов селезенки и печени. Так, обнаружено достоверное снижение доли лизоформ ФЛ и фосфатидилэтаноламина (ФЭ), возрастание относительного содержания фосфатидилхолина (ФХ) и суммарной доли КЛ+ФК в ФЛ селезенки перезимовавших полевок по сравнению с половозрелыми самцами. Кроме того, липиды селезенки зверьков старшей возрастной группы характеризуются снижением доли ФЛ в составе общих липидов и соотношения сумм более легко- и более трудноокисляемых фракций ФЛ ($\Sigma\text{ЛОФЛ}/\Sigma\text{ТОФЛ}$), а также ростом отношения основных фракций ФЛ тканей млекопитающих ФХ/ФЭ относительно аналогичных показателей в группе половозрелых полевок. Величина $\Sigma\text{ЛОФЛ}/\Sigma\text{ТОФЛ}$ характеризует окисляемость липидов, а отношение ФХ/ФЭ отражает структурное состояние мембранной системы клетки или органа [13]. В ФЛ печени перезимовавших зверьков выявлен рост доли лизоформ и достоверное снижение суммарного содержания ФИ+ФС, соотношений ФХ/ФЭ и $\Sigma\text{ЛОФЛ}/\Sigma\text{ТОФЛ}$, а также содержания ФЛ в составе общих липидов. Отсутствие достоверных различий доли ФЛ

в составе общих липидов, соотношения основных фракций ФХ/ФЭ и сумм более легко- и более трудноокисляемых фракций в ФЛ головного мозга полевок разного возраста свидетельствует о способности головного мозга сохранять в процессе старения полевок окисляемость липидов и структурное состояние мембранной системы ткани в течение более длительного времени, по сравнению с печенью и селезенкой. Существенные различия относительной численности полевок на разных участках, сопровождавшиеся резким снижением доли перезимовавших зверьков и изменением половозрастной структуры популяции в фазе пика численности даже на контрольном участке [7], не дают возможности провести детальный анализ влияния повышенного радиационного фона на возрастные изменения состояния процессов ПОЛ в тканях полевок. Тем не менее, можно отметить достоверные изменения антиоксидантного статуса тканей, масштаба взаимосвязей способности липидов к окислению со структурным состоянием липидного компонента печени и головного мозга полевок, отловленных на радиовом и урано-радиовом стационарах Республики Коми [7, 15]. Кроме того, в липидах органов молодых зверьков из популяций, более 50 лет обитающих в условиях повышенного радиационного фона, выявлены такие изменения параметров системы регуляции ПОЛ, которые встречаются только у перезимовавших полевок с контрольного участка.

Высокая численность диких мышевидных грызунов, отловленных на участках с разным уровнем радиоактивного загрязнения в зоне аварии на Чернобыльской АЭС в 1987 г. [6, 14], позволяет провести сравнительный анализ состояния процессов ПОЛ в тканях полевок-экономок разного возраста. Однако большая часть популяции полевок-экономок также была представлена неполовозрелыми особями. Необходимо отметить высокую гетерогенность физико-химических характеристик и состава липидов печени, селезенки и головного мозга полевок-экономок, отловленных на участке 4 (мощность дозы внешнего γ -излучения 2–3 мР/ч) [6]. Так, липиды печени неполовозрелых самцов с этого участка преимущественно обладали АПА, в то время как липиды печени неполовозрелых самок проявляли антипероксидные свойства и содержали пероксиды. При этом, липиды печени молодых полевок обоего пола, отловленных одновременно на участке 6 (мощность дозы внешнего γ -излучения 0,02–0,1 мР/ч), обладали только АПА. Высокая гетерогенность показателя обуславливает отсутствие достоверных различий величин АОА липидов печени неполовозрелых полевок обоего пола и половозрелых сеголеток

(самки), отловленных на участке 6. У полевок, отловленных на участке 4, АОА липидов печени достоверно выше у взрослых особей по сравнению с неполовозрелыми [6]. Величины АПА липидов печени практически одинаковы для всех возрастных групп полевок, отловленных на слабо загрязненном участке. Максимальный размах колебаний в составе ФЛ печени молодых особей обоего пола выявлен у полевок со слабо загрязненного участка для соотношения ФХ/ФЭ при незначительных изменениях окисляемости липидов печени у этой же группы зверьков (среднее значение соотношения $\Sigma\text{ЛОФЛ}/\Sigma\text{ТОФЛ}=0,319\pm 0,025$). В ФЛ печени молодых полевок, отловленных на участке 4, максимальные различия у разных особей обнаружены для соотношения сумм более легко- и более трудноокисляемых фракций ФЛ. Кроме того, существующая в липидах печени полевок-экономок, обитающих в нормальных радиоэкологических условиях, обратная корреляция между способностью липидов к окислению и структурным состоянием мембранной системы печени [7] обнаружена только для неполовозрелых самцов с участка 4 ($R=0,75\pm 0,17$; $b=-0,270\pm 0,084$). У перезимовавших самок полевок-экономок, отловленных на слабо загрязненном участке, в ФЛ печени между этими показателями обнаружена прямая корреляция ($R=0,85\pm 0,16$; $b=0,15\pm 0,07$): липиды печени этой группы зверьков обладали АПА и проокислительными свойствами.

Таким образом, радиоактивное загрязнение среды, оказывая модифицирующее влияние на разные показатели системы регуляции ПОЛ в тканях, обуславливает различия возрастных изменений состояния ПОЛ у особей из природных популяций полевки-экономки. Достоверные изменения взаимосвязей между скоординированными в норме показателями системы регуляции ПОЛ в тканях полевок разного возраста зависят от уровня внешнего γ -фона на участках отлова зверьков, их пола и обеспеченности липидов тканей антиоксидантами.

Литература

1. Барабой В. А. Механизмы стресса и ПОЛ // Успехи соврем. биол. 1991. Т. 111. Вып. 6. С. 922–930.
2. Биологические мембраны. Методы / Под ред. Дж. Б. Финдлея, У. В. Эванза. М.: Мир, 1990.
3. Бурлакова Е. Б. Эффект сверхмалых доз // Вестн. РАН. 1994. Т. 64. № 5. С. 425–431.
4. Зенков Н. К., Меньщикова Е. Б. Активированные кислородные метаболиты в биологических системах // Успехи соврем. биол. 1993. Т. 113. Вып. 3. С. 286–296.
5. Кейтс М. Техника липидологии. М.: Мир, 1975.
6. Кудяшева А. Г., Шишкина Л. Н., Загорская Н. Г., Таскаев А. И. Биохимические механизмы радиационного поражения природных популяций мышевидных грызунов. СПб.: Наука, 1997.
7. Кудяшева А. Г., Шишкина Л. Н., Шевченко О. Г. и др. Биологические эффекты радиоактивного загрязнения в популяциях мышевидных грызунов. Екатеринбург: УрО РАН, 2004.
8. Маслов В. И., Маслова К. И. Радиоэкологические группы млекопитающих и птиц биогеоценозов районов повышенной естественной радиоактивности // В кн.: Радиоэкологические исследования в природных биогеоценозах. М.: Наука, 1972. С. 161–172.
9. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981.
10. Меньшов В. А., Шишкина Л. Н., Кишковский З. Н. Влияние сорбентов на состав, содержание и антиоксидантные свойства липидов среды // Приклад. биохим. 1994. Т. 30. Вып. 3. С. 441–453.
11. Обухова Л. К., Измайлов Д. М., Соловьева А. С. Академик Н. М. Эмануэль и становление принципов управления процессом старения живых организмов // Химическая и биологическая кинетика. Новые горизонты. Т. 2. Биологическая кинетика. М.: Химия, 2005. С. 471–495.
12. Шишкина Л. Н., Смотряева М. А. Связь повреждения мембраны и ДНК с процессом перекисного окисления липидов при слабых воздействиях // Биофизика. 2000. Т. 45. Вып. 5. С. 844–852.
13. Шишкина Л. Н., Кушнирева Е. В., Смотряева М. А. Новые подходы к оценке биологических последствий воздействия радиации в малых дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2004. Т. 44. № 3. С. 289–295.
14. Шишкина Л. Н., Кудяшева А. Г., Загорская Н. Г., Таскаев А. И. Регуляция окислительных процессов в тканях мышевидных грызунов, отловленных в зоне аварии на ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2006. Т. 46. № 2. С. 216–232.
15. Kudyasheva A. G., Shishkina L. N., Shevchenko O. G. et al. Biological consequences of increased radiation background for *Microtus oeconomus* Pall. populations // J. Environm. Radioactivity. 2007. Vol. 97. P. 30–41.
16. Marcon J. L., Filho D. W. Antioxidant processes of the wild tambagui, *Colossoma macropomum* (Osteichthyes, Serrasalimidae) from the Amazon // Comp. Biochem. Physiol. Pt. C. 1999. Vol. 123. P. 257–263.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 424–426

L. N. Shishkina¹, N. G. Zagorskaya², O. G. Shevchenko²

ACTION OF THE RADIOACTIVE ENVIRONMENT CONTAMINATION ON THE AGE CHANGES OF THE LIPID PEROXIDATION STATE IN THE RODENT TISSUES

¹N. M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, RAS, Moscow; e-mail: shishkina@sky.chph.ras.ru; ²Institute of Biology of Komi Science Centre, Ural Division of RAS, Syktyvkar; e-mail: Shevchenko@ib.komisc.ru

Influence of the environment radioactive contamination on the age changes of the lipid peroxidation state in the *Microtus oeconomus* tissues (rodents caught in the Komi Republic areas and in the Chernobyl accident zone) was studied. The data show that action extent depends on the external γ -radiation level in the trapping areas, the animal sex and the supply of the tissue lipids by antioxidants.

Key words: *Microtus oeconomus*, lipid peroxidation, regulation, environment radioactive contamination

М. А. Климович, М. В. Козлов, Н. В. Хрустова, Л. Н. Шишкина

ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ЛИПИДОВ НА ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ В СИСТЕМЕ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА В ТКАНЯХ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ

Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4; e-mail: shishkina@sky.chph.ras.ru

Изучены возрастные изменения физико-химических характеристик липидов в тканях лабораторных мышей. Выявлены достоверные возрастные изменения состава фосфолипидов в печени и головном мозге беспородных мышей. Сделано заключение о влиянии физико-химических характеристик липидов на регуляцию биохимических процессов в организме животных, что необходимо учитывать при анализе возрастных изменений в тканях мышей и исследовании механизма старения организма.

Ключевые слова: печень, головной мозг, лабораторные мыши, перекисное окисление липидов, физико-химические характеристики липидов

В настоящее время общепризнано, что липиды выполняют структурные и барьерные функции в клетке и являются специфическими регуляторами внутриклеточных процессов. Изменение состава липидов, их упорядоченности и упаковки в бислое играют важнейшую роль в процессах адаптации клеток к окружающим условиям [1, 7, 9]. Модифицирующее влияние факторов окружающей среды на процессы старения обуславливает участие липидов в механизме возникновения и развития возрастных изменений в тканях млекопитающих. Ранее было показано, что физико-химические свойства липидов оказывают влияние на регуляцию биохимических процессов в тканях лабораторных грызунов [6]. Это вызывает необходимость более детального изучения роли исходных характеристик липидов в механизме старения.

Целью работы явилось изучение влияния физико-химических характеристик липидов на взаимосвязь параметров системы регуляции перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях лабораторных мышей с разным антиоксидантным (АО) статусом (печень, головной мозг, селезенка, плазма крови), а также на индексы (относительные массы) органов животных разного возраста. Объектами исследования были беспородные мыши

(самки), мыши *SHK* (самцы и самки) и мыши линии *Balb/c* (самцы), характеризующиеся разной обеспеченностью липидов органов антиоксидантами [4]. Возраст животных варьировал от 2–2,5 до 3,5–4,5 мес. Модификацию интенсивности процессов ПОЛ и АО статуса тканей осуществляли также проведением экспериментов в разные сезоны: беспородные мыши — в сентябре–октябре, мыши *SHK* — январь–ноябрь, мыши линии *Balb/c* — январь–ноябрь. Липиды выделяли по методу Блая и Дайера в модификации М. Кейтса [5]. Анализировали величину антиокислительной активности (АОА) липидов тканей на метилолеатной окислительной модели; содержание продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты, ТБК-АП), — спектрофотометрически при длине волны 532 нм; количество пероксидов в липидах (йодометрически) и способность липидов разлагать пероксиды, то есть антипероксидную активность (АПА), — как указано в работе [8]. Содержание стеринов определяли спектрофотометрически при длине волны 625 нм по методу [10]; степень ненасыщенности (диеновые конъюгаты, ДК) и окисленности (кетодиены, КД) липидов из соотношения оптических плотностей УФ-спектров поглощения растворов липидов в гексане при длинах волн 230 ± 2 нм и 270 ± 2 нм относительно 205 ± 3 нм, соответственно; качественный и количественный состав фосфолипидов (ФЛ) методом тонкослойной хроматографии [2]. Анализ кинетических кривых окисления растворов липидов в метилолеате проводили с помощью компьютерного пакета программ KINS [3].

Высокая лабильность липидного компонента печени вызывает наличие внутри групп животных индивидуумов с четырьмя вариантами физико-химических характеристик липидов: группа 1 —

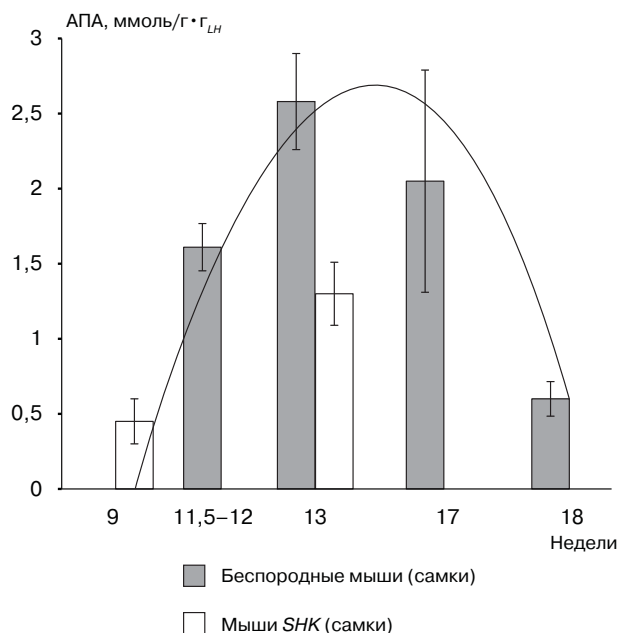


Рис. 1. Возрастные изменения антипероксидной активности (АПА) липидов печени у белых нелинейных мышей

липиды обладают АОА и АПА; группа 2 — липиды обладают АОА и содержат пероксиды; группа 3 — липиды характеризуются прооксидантными свойствами и АПА; группа 4 — липиды характеризуются прооксидантными свойствами и содержат пероксиды. Показано, что характер взаимосвязей между параметрами кинетических кривых окисления и/или индексом печени и показателями состава ее липидов в ряде случаев может быть выявлен только при учете индивидуальной вариабельности

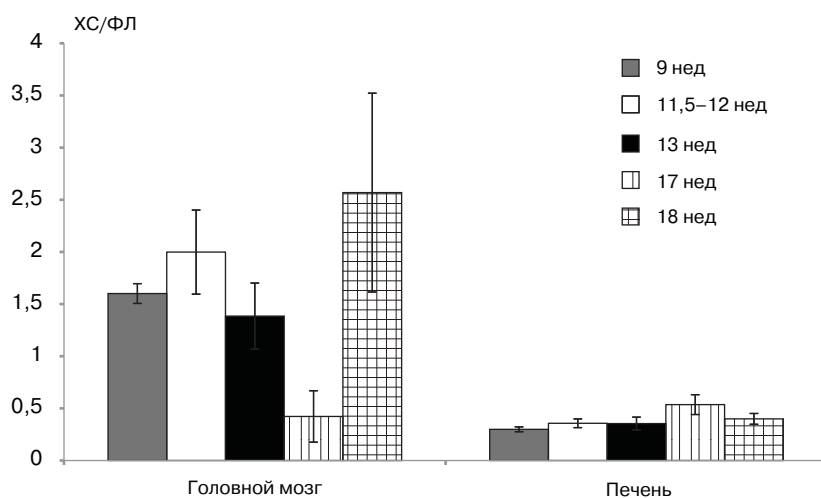


Рис. 2. Возрастные изменения мольного отношения [стерины]/[фосфолипиды] в липидах головного мозга и печени у беспородных мышей (самки); эксперимент проведен в осенний период

физико-химических характеристик липидов. Так, прямая корреляция между соотношением сумм более легко- и более трудноокисляемых фракций ФЛ ($\Sigma\text{ЛОФЛ}/\Sigma\text{ТОФЛ}$), характеризующая способность липидов к окислению, и содержанием ТБК-АП, отражающим интенсивность ПОЛ в гомогенате ткани, наблюдается только в случаях, когда липиды печени проявляют прооксидантный эффект и содержат пероксиды. Используя разработанные нами программные модули для многофакторного анализа взаимосвязей между различными показателями, были обнаружены обратные корреляции между содержанием пероксидов в липидах печени и массой тела, а также индексом печени и мольным отношением [стерины]/[ФЛ] или долей лизоформ в ФЛ печени линии *Valb/c*. Для мышей *SHK* (самки) было показано, что между индексом печени и мольным отношением [стерины]/[ФЛ] обратная корреляция наблюдается, только если липиды обладают АОА, а при наличии у липидов прооксидантных свойств данная корреляция является прямой.

Величина АПА липидов печени беспородных мышей (самки) с возрастом изменяется экстремально: максимальное значение показателя обнаружено у мышей в возрасте 13 нед (рис. 1). Аналогичная закономерность обнаружена и при анализе возрастных изменений АПА липидов головного мозга этих же групп мышей. Выявляются достоверные возрастные изменения и состава ФЛ в исследованных органах. Так, обнаружен рост относительного содержания сфингомиелина и доли лизоформ в ФЛ головного мозга беспородных мышей, в то время как в ФЛ печени возрастные изменения этих фракций имеют экстремальный характер (эксперимент проведен в осенний период). При анализе взаимосвязей обнаружены прямые корреляций между содержанием ТБК-АП в гомогенате ткани и содержанием ДК в липидах и печени, и головного мозга для групп беспородных мышей разного возраста. Это позволяет заключить, что именно липиды являются одним из основных субстратов окисления на органном уровне.

В то время как отношение [стерины]/[ФЛ] в липидах печени беспородных мышей разных воз-

растных групп сохраняется практически постоянным в течение полутора месяцев, в липидах головного мозга данное отношение имеет минимальное значение у мышей в возрасте 17 нед, а затем резко возрастает при существенных различиях значений на уровне индивидуумов (рис. 2). Очевидно, возрастные изменения липидов органа зависят от обеспеченности их антиоксидантами, поскольку липиды головного мозга интактных лабораторных мышей всегда проявляют прооксидантные свойства в реакциях автоокисления, а липиды печени имеют более высокий уровень АОА [8].

Совокупность представленных данных и анализ литературы свидетельствуют о влиянии физико-химических характеристик липидов на регуляцию биохимических процессов в организме животных, что необходимо учитывать при анализе возрастных изменений в тканях мышей и исследовании механизма старения организма.

Литература

1. Антонов В. Ф., Смирнова Е. Ю., Шевченко Е. В. Липидные мембраны при фазовых превращениях. М.: Наука, 1992.
2. Биологические мембраны. Методы / Под ред. Дж. Б. Финдлея, У. Г. Эванза. М.: Мир, 1990.
3. Брин Э. Ф., Травин О. О. Моделирование механизма химических реакций // Хим. физика. 1991. Т. 10. № 6. С. 830–837.
4. Бурлакова Е. Б., Иваненко Г. Ф., Шишкина Л. Н. Вклад антиоксидантов и эндогенных тиолов в обеспечение радиорезистентности организма // Изв. АН СССР (Сер. биол.). 1985. № 4. С. 588–593.
5. Кейтс М. Техника липидологии. М.: Мир, 1975.
6. Козлов М. В., Кушнирева Е. В., Урнышева В. В. и др. Влияние характеристик липидов на регуляцию биохимических процессов в печени и крови животных // Биофизика. 2007. Т. 52. Вып. 4. С. 693–698.
7. Крепс Е. М. Липиды клеточных мембран. Л.: Наука, 1981.
8. Шишкина Л. Н., Хрустова Н. В. Кинетические характеристики липидов тканей млекопитающих в реакциях автоокисления // Биофизика. 2006. Т. 51. Вып. 2. С. 340–346.
9. Ramos J. L., Gallegos M. T., Godoy P. et al. Mechanisms of solvent tolerance in gram-negative bacteria // Ann. Rev. Microbiol. 2002. Vol. 56. P. 743–768.
10. Sperry W. M., Webb M. A revision of the schoenheimer-sperry method for cholesterol determination // J. biol. Chem. 1950. Vol. 187. № 1. P. 97–106.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 427–429

M. A. Klimovich, M. V. Kozlov, N. V. Khrustova, L. N. Shishkina

INFLUENCE OF THE LIPID CHARACTERISTICS ON THE AGE CHANGES OF THE INTERRELATION IN THE METABOLIC REGULATORY SYSTEM OF THE LABORATORY MURINE TISSUES

N. M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, RAS, Moscow, 4 ul. Kosygina, Moscow 119334;
e-mail: shishkina@sky.chph.ras.ru

The age changes of the lipid physicochemical characteristics in tissues of the laboratory mice were studied. The reliable age changes of the phospholipid composition in the liver and brain of outbred mice were revealed. The conclusion was done about the influence of the physicochemical characteristics of lipids on the regulation of the biochemical processes in the animal organism. This is necessary to remember by the analysis of the age changes in the murine tissues and the investigation of the aging mechanism.

Key words: *liver, brain, laboratory mice, lipid peroxidation, physicochemical characteristics of lipids*

М. Н. Юрова, М. А. Забежинский, Т. С. Пискунова, М. Л. Тындык, И. Г. Попович,
В. Н. Анисимов

ВЛИЯНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО АНТИОКСИДАНТА *SkQ1* НА СТАРЕНИЕ, ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ И СПОНТАННЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ У МЫШЕЙ ТРЕХ ЛИНИЙ

НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Росмедтехнологий, 197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68;
e-mail: marianj@rambler.ru

Самки мышей аутбредной линии *SHR*, инбредной *129/Sv* и высококорактовой трансгенной линии *HER-2/neu* с двухмесячного возраста получали с питьевой водой нацеленное на митохондрии производное пластохинона *SkQ1* (10E (6'-пластохинонил) децилтрифенилфосфоний) в дозах от 0,5 до 2500 нмоль/кг массы в сут. Животные контрольных групп получали воду без добавления препарата. Оценивали возрастную динамику массы тела, потребления корма и воды, эстральной функции, определяли двигательную активность в тесте «открытое поле», мышечную силу и утомляемость в тесте с подвешиванием на струне и уровень тревожности в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт», а также параметры продолжительности жизни (ПЖ) и канцерогенеза. Существенных различий в массе и температуре тела, потреблении корма и воды между животными опытных и контрольных групп не наблюдалось. С возрастом у мышей *SHR*, получавших *SkQ1*, становилась более выраженной тенденция к замедлению возрастных нарушений эстральной функции. Препарат не оказывал влияния на эстральную функцию трансгенных и инбредных животных. Применение *SkQ1* значительно уменьшало двигательную активность и выносливость мышей *129/Sv* и *SHR*, не оказывая влияния на тревожность мышей *SHR*. Отмечена тенденция к замедлению проявлений внешних признаков старения у мышей *SHR*, получавших *SkQ1* в разных дозах. Введение *SkQ1* в дозах от 0,5 до 50 нмоль/кг сопровождалось увеличением основных параметров ПЖ мышей *SHR* (средней ПЖ, средней ПЖ последних 10%, медианы, максимальной ПЖ), не оказывая значительного влияния на ПЖ самок мышей *129/Sv* и *HER-2/neu*. У трех исследованных линий мышей применение *SkQ1* во всех исследованных дозах не оказывало существенного влияния на спонтанный канцерогенез, но достоверно уменьшало смертность мышей *SHR* от неопухоловой патологии. Полученные данные подтверждают гипотезу о герпротекторных свойствах исследованного препарата и отсутствии у него общетоксической и канцерогенной активности при длительном применении.

Ключевые слова: антиоксидант, *SkQ1*, митохондрия, биомаркеры старения, продолжительность жизни, канцерогенез

Одной из наиболее плодотворно развивающихся в последнее время фундаментальных теорий старения является свободнорадикальная теория [7, 12, 13], согласно которой с возрастом происходит накопление окислительных повреждений макромолекул свободными радикалами [9, 13, 16].

Эта теория объясняет не только механизм старения, но и широкий круг связанных с ним патологических процессов, включая рак. Установлено, что свободные радикалы, в частности активные формы кислорода (АФК), образуются, преимущественно, в митохондриях. Поэтому перспективным направлением в разработке герпротекторов является использование антиоксидантов, способных целенаправленно проникать внутрь митохондрий, аккумулироваться там и снижать уровень свободнорадикальных процессов.

Было показано, что применение липофильных катионов для транспортировки биоактивных молекул внутрь митохондрий значительно увеличивает их эффективность [14]. Так, *MitQ* (10-(6'-убихинолил) децилтрифенилфосфоний) уже в микромолярных концентрациях селективно блокирует окислительные повреждения митохондрий и предотвращает апоптоз, индуцируемый пероксидом [18]. Однако разница между анти- и прооксидантной концентрациями *MitQ* невелика [10].

Для снижения риска прооксидативной активности было предложено использовать пластохинон вместо убихинона [3]. Синтезированная молекула 10E(6'-пластохинонил) децилтрифенилфосфоний получила название *SkQ1*. Для *SkQ1* была показана хорошая проницаемость через фосфолипиды мембраны, большая антиоксидативная и меньшая прооксидативная активность по сравнению с аналогичным препаратом на основе убихинона (*MitQ*) при тестировании на плоских мембранах, липосомах, митохондриях, бактериях, дрожжах, а также на клетках растений и животных [17]. Предполагается, что *SkQ1*, как нейтрализатор АФК внутри митохондрии, может замедлять развитие программы старения, обусловленной АФК-стимулированным апоптозом в различных органах организма [6].

В растительных и животных клетках *in vitro* очень низкие (наномолярные) концентрации *SkQ1* ингибировали апоптоз и некроз, вызванный АФК. У крыс *Wistar SkQ1* в дозах 0,02–250 нмоль/кг в сут уменьшал сердечную аритмию, вызванную перфузией изолированного сердца раствором H_2O_2 *ex vivo*; уменьшал размер инфарктной зоны, вызванной реперфузией сердца *in vivo* [5]. У крыс линии *OXYs* с генетической предрасположенностью к повышенному образованию свободных радикалов введение *SkQ1* в дозе 50 нмоль/кг массы в сут предотвращало развитие катаракты, ретинопатий, остеопороза, увеличивало минерализацию костей [4], а в дозе 250 нмоль/кг массы в сут тормозило возрастную инволюцию тимуса [15].

В концентрациях 20 нМ–100 нМ *SkQ1* увеличивал продолжительность жизни грибов *Podospora anserina*, ракообразных *Ceriodaphnia affinis* и насекомых *Drosophila melanogaster* [2].

SkQ1, добавленный в питьевую воду (5 нмоль/кг в сут), подавлял развитие лимфом у мышей с выключенным геном $p53$ и тормозил рост ксенографтов рака ободочной кишки человека *HCT116/p53*–/– на бестимусных мышцах; не вызывал значительных изменений в росте опухолевых ксенографтов *SiHa* (*HPV-16*-ассоциированного рака шейки матки человека), однако заметно увеличивал продолжительность жизни мышей с опухолями [1].

Целью данной работы было изучение действия препарата *SkQ1* на некоторые параметры гомеостаза и старения, продолжительность жизни и спонтанный канцерогенез у разных линий мышей.

Материалы и методы

Всего в опытах было использовано 558 самок мышей разных линий: низкорактовой аутбредной линии *SHR*, долгоживущей инбредной *129/Sv* и высокорактовой линии трансгенных мышей *HER-2/neu*. Животных содержали в пластмассовых клетках при стандартном режиме освещения (12:12) и температуре (+22 °C), они получали стандартный лабораторный корм *ad libitum* [8].

Начиная с двухмесячного возраста, опытные животные (от 30 до 50 в группе) в течение всей жизни ежедневно с питьевой водой получали препарат *SkQ1* в разных дозах: мыши *SHR* — 50; 5 и 0,5 нмоль/кг массы в сут; *129/Sv* — 250 и 5 нмоль/кг массы в сут; *HER-2/neu* — 2500; 250; 50 и 5 нмоль/кг массы в сут. Мыши контрольных групп (от 30 до 80 в группе) получали чистую питьевую воду.

Ежемесячно проводили оценку возрастного изменения массы тела, потребления корма и воды. Раз в 3 мес оценивали температуру тела интратектально, а также рассчитывали параметры эстральной функции (продолжительность эстрального цикла и его фаз, регулярность), цитологически исследуя содержимое влагалищных мазков.

В возрасте 12 и 15 мес у мышей *SHR* и *129/Sv*, получавших *SkQ1* в дозе 5 нмоль/кг, проводили исследование двигательной активности в тесте «открытое поле», помещая животное в круглую камеру диаметром 50 см, дно которой расчерчено на квадраты 5×5 см. За каждым животным наблюдали в течение 10 мин и фиксировали количество пересеченных квадратов поля, количество вертикальных стоек, продолжительность реакций груминга и замирания. У мышей *SHR* в возрасте 20 мес проводили оценку мышечной силы и физической утомляемости в тесте с подвешиванием за передние лапки на струне, натянутой на высоте 70 см. Регистрировали время до момента падения животного и через 20 мин повторяли эксперимент. Сумму отношений массы мышцы к продолжительности первого и второго подвешивания расценивали как показатель мышечной силы, разницу между этими отношениями рассматривали как показатель восстановления сил. Также в возрасте 20 мес у мышей *SHR* определяли уровень тревожности в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». Животное на 5 мин помещали в установку, представляющую собой крест с рукавами 30×7 см (два открытых рукава с прозрачным дном и два закрытых темных рукава), приподнятый на высоту 50 см. Фиксировали время нахождения в центре, в закрытых рукавах, количество переходов.

За животными вели наблюдение в течение всей жизни. Для регистрации внешних проявлений процесса старения животных фотографировали, а павших мышей подвергали рентгенографии.

Регистрировали сроки гибели мышей и рассчитывали параметры продолжительности жизни — ПЖ (медиану, среднюю и максимальную — ПЖ). Проводили полную аутопсию, регистрируя наличие опухолей и неопухолевых патологических процессов. Полученный материал подвергали гистологическому исследованию. Выявленные новообразования классифицировали согласно критериям МАИР [11, 19]. Для статистической обработки результатов использовали пакеты статистических программ *STATISTICA 6* и *GraphPad InStat 4*. Достоверность различий оценивали по критериям *t* Стьюдента, χ^2 и точному методу Фишера.

Результаты и обсуждение

Масса тела, потребление корма и воды. У мышей всех исследованных линий с возрастом увеличивались показатели массы тела, потребления корма и воды. В отдельные сроки опыта у мышей всех линий наблюдали статистически достоверные отличия массы тела (рис. 1) и количества потребляемого корма (рис. 2) в опытных группах от контрольных, однако определенных тенденций выявлено не было. У мышей 129/Sv, получавших SkQ1 (в дозах 5 и 250 нмоль/кг), в позднем возрасте (с 16 мес) наблюдали повышенное потребление жидкости по сравнению с контрольными группами ($p < 0,05$), рис. 3. У мышей SHR и HER-2/neu существенных отличий в потреблении жидкости не выявлено. В целом, значительного влияния SkQ1 на возрастную динамику массы тела, потребления корма и воды, а также корреляции этих параметров с дозой препарата во всех исследованных группах установить не удалось.

Температура тела. Во всех исследованных дозах SkQ1 не оказывал значительного влияния на температуру тела мышей SHR и HER-2/neu

(рис. 4). У мышей 129/Sv, получавших SkQ1 в дозе 250 нмоль/кг, в возрасте 6–18 мес температура тела была выше, чем у контрольных, а позже (21–24 мес) была ниже контрольной ($p < 0,05$). При этом доза 5 нмоль/кг не влияла на температуру тела животных 129/Sv. Все это может свидетельствовать о случайном характере выявленных различий и отсутствии существенного влияния SkQ1 на температуру тела исследованных линий мышей.

Эстральная функция. У мышей линии SHR под влиянием всех исследованных доз SkQ1 с возрастом становилась более выраженной тенденция к торможению возрастных нарушений эстральной функции, выражающихся в увеличении длительности цикла и снижении частоты регулярных циклов (рис. 5). У мышей SHR достоверные различия в частоте иррегулярных циклов ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными группами были отмечены в возрасте 15 мес (при дозе 50 нмоль/кг) и 18 мес (у мышей всех опытных групп). Влияния препарата на эстральную функцию трансгенных животных HER-2/neu и инбредных 129/Sv выявлено не

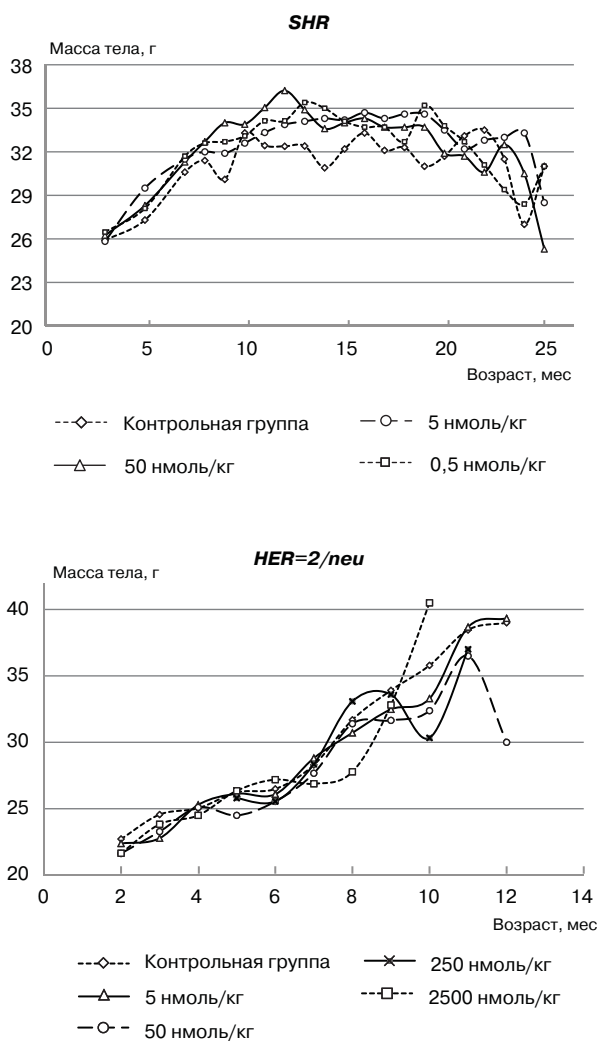


Рис. 1. Динамика массы тела у мышей разных линий в опытах с SkQ1

Здесь и на рис. 2–5: различия с контрольными группами статистически достоверны ($p < 0,05$)

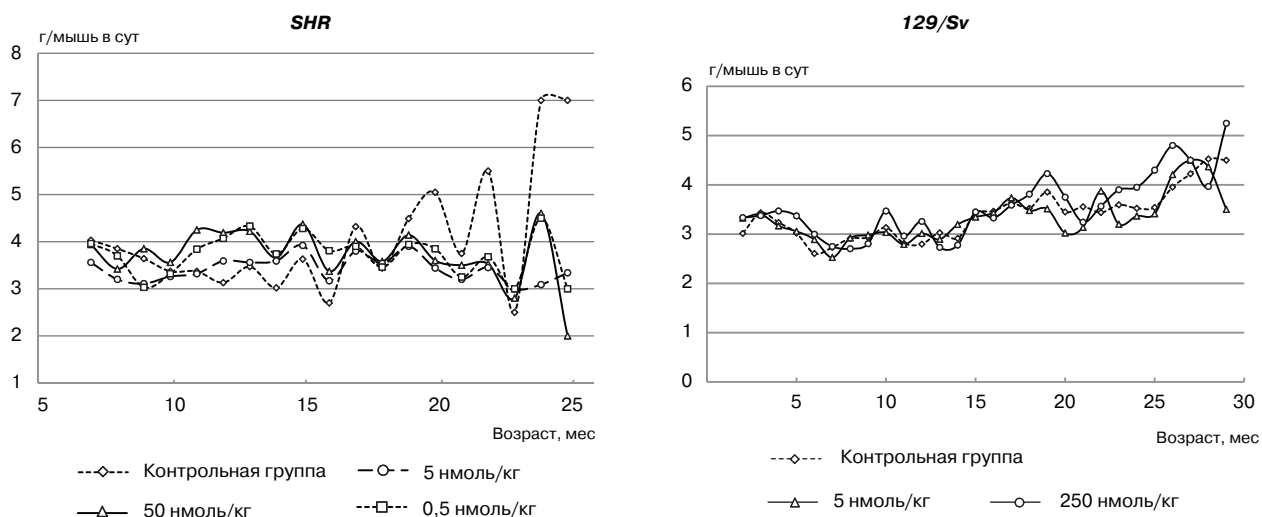
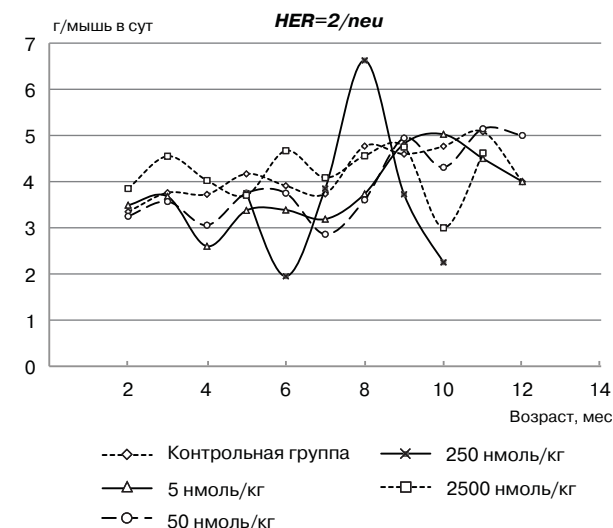


Рис. 2. Динамика потребления корма у мышей разных линий в опытах с *SkQ1*

было. Таким образом, *SkQ1* препятствовал возрастным нарушениям регулярности эстрального цикла у инбредных мышей *SHR*, но не у инбредных *129/Sv* или трансгенных *HER-2/neu*.

Физиологические тесты. С возрастом у мышей линий *SHR* и *129/Sv* наблюдалась тенденция к снижению горизонтальной и вертикальной двигательной активности в тесте «открытое поле», тогда как продолжительность реакции замирания, наоборот, увеличивалась (табл. 1). Препарат *SkQ1* в дозе 5 нмоль/кг значительно угнетал горизонтальную двигательную активность (количество пересеченных квадратов поля) мышей *SHR* в возрасте 12 мес — на 58% ($p < 0,05$), 15 мес — на 61% ($p < 0,05$); мышей *129/Sv* в возрасте 12 мес — на 56% ($p < 0,05$), 15 мес — на 46% ($p < 0,05$). Также под воздействием препарата у мышей обеих линий наблюдалась тенденция к торможению вертикальной двигательной активности, определяемой по количеству вертикальных стоек, и снижению продолжительности реакции груминга. У опытных мышей линии *SHR* прослеживалась тенденция к увеличению продолжительности реакции замирания, тогда как у мышей *129/Sv* подобной тенденции не наблюдалось. Таким образом, препарат *SkQ1* в дозе 5 нмоль/кг снижал двигательную активность мышей линии *129/Sv* и *SHR*.

При исследовании мышечной силы у пожилых (20 мес) мышей линии *SHR* с учетом различий в массе тела (по отношению массы мышца к продол-



жительности подвешивания) статистически достоверных различий выявить не удалось (табл. 2). Показатель $M/T2-M/T1$ отражает способность к восстановлению сил после первого подвешивания. Чем этот показатель выше, тем ниже способность к восстановлению сил и, таким образом, выше физическая утомляемость. Животные, получавшие *SkQ1*, отличались более высокой утомляемостью, чем в контрольных группах (0,5 и 50 нмоль/кг — $p < 0,05$; 5 нмоль/кг — $p > 0,05$). Таким образом, *SkQ1* во всех исследованных дозах усиливал утомляемость животных аутбредной линии *SHR*, снижая их выносливость.

В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» статистически достоверных различий у опытных 20-месячных мышей *SHR* по сравнению с мышами контрольной группы выявлено не было (табл. 3) из-за больших индивидуальных колебаний.

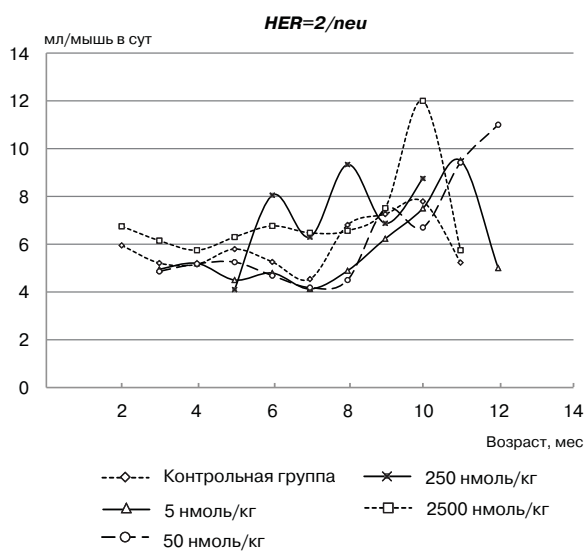
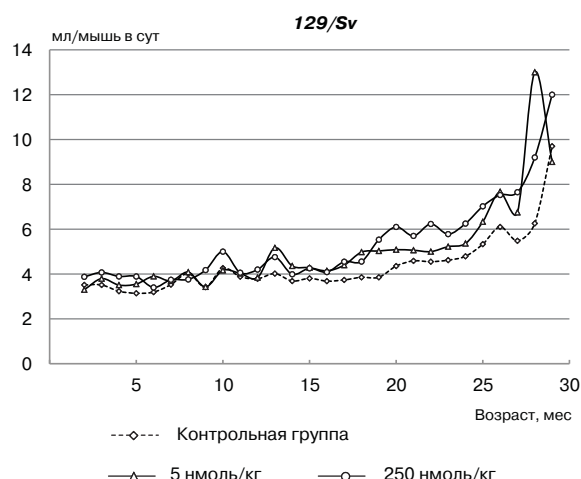
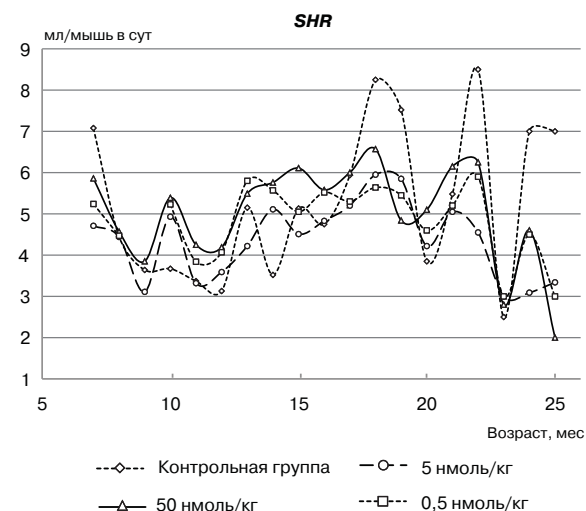


Рис. 3. Динамика потребления жидкости у мышей разных линий в опытах с *SkQ1*

В целом, проведенные опыты позволяют предположить, что препарат *SkQ1* угнетает двигательную активность и выносливость мышей, не оказывая влияния на уровень тревожности, оцениваемый в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт», а также на мышечную силу.

Состояние волосяного покрова и скелета. Известно, что с возрастом происходят изменения волосяного покрова и вибрисс, а также позвоночника. Этот процесс выражается в нарастающем облысении животных, укорочении и исчезновении вибрисс, а также в искривлении позвоночника (кифозе). Так, например, у всех 22-месячных мышей линии *SHR* контрольной группы вибриссы отсутствовали, тогда как в опытных группах у всех мышей вибриссы были сохранены, за исключением частичной потери вибрисс у 20 % животных, получавших *SkQ1* в дозе 0,5 нмоль/кг (табл. 4, рис. 6). Что касается состояния волосяного покрова, то в позднем возрасте (более 20 мес) у всех

Таблица 1

Динамика двигательной активности в тесте «открытое поле» у 12- и 15-месячных мышей линий *SHR* и *129/Sv* в опытах с *SkQ1*

Линия мышей	Доза <i>SkQ1</i> , нмоль/кг·сут	Возраст, мес	Число пересеченных квадратов поля	Число вертикальных стоек	Продолжительность реакции, с	
					груминга	замирания
<i>SHR</i>	0 (контрольная группа)	12	182±22,3	26±5,9	18,3±2,4	14±8,4
		15	177±26,6	20±7,3	14,0±2,6	19±3,3
	5	12	76±21,2*	20±4,8	16,2±2,5	39±15,8
		15	69±13,5*	10±5,7	13,6±5,6	89±36,5
<i>129/Sv</i>	0 (контрольная группа)	12	184±19,8	31±8,7	13,5±1,6	9±1,9
		15	170±20,0	20±10,1	12±2,3	59±20,6**
	5	12	81±21,1*	13±7,2	13,3±2,5	57±29,8
		15	92±15,1*	15±5,2	16±2,4	36±5,0

* Различия с контрольной группой той же линии, того же возраста статистически достоверны, $p < 0,05$; ** различия с 12-месячными мышами контрольной группы той же линии статистически достоверны, $p < 0,05$

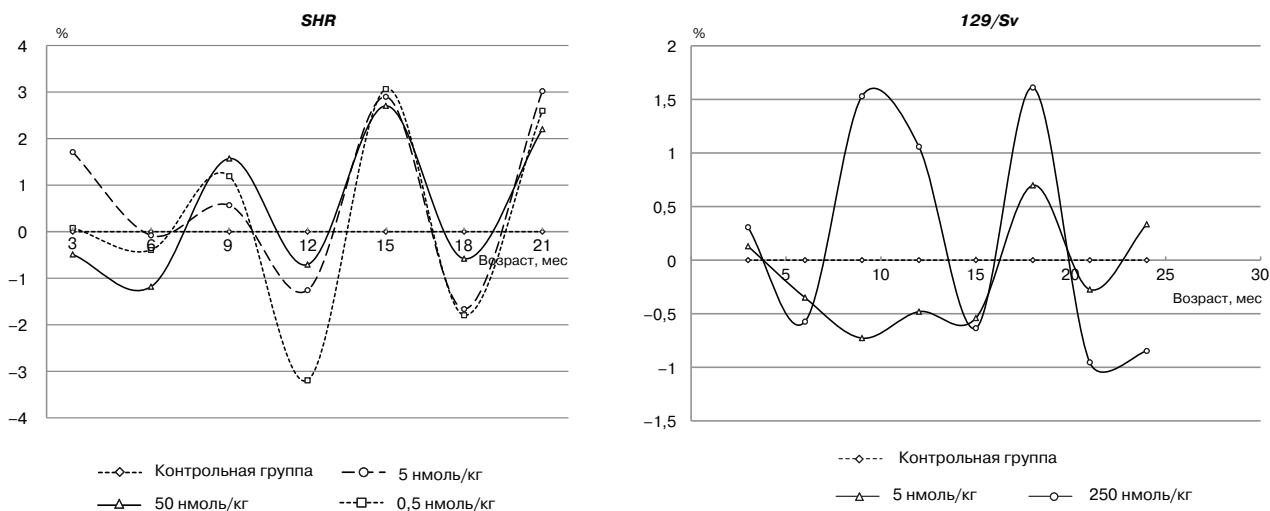


Рис. 4. Динамика температуры тела (% от контрольного значения) у мышей разных линий в опытах с SkQ1

мышей SHR контрольной группы отмечалось полное или частичное облысение, тогда как у большинства опытных мышей волосяной покров сохранялся (рис. 7). Препарат SkQ1 не оказывал влияния на состояние волосяного покрова и вибрисс мышей 129/Sv. Искривление позвоночника (кифоз) в виде горба отмечалось у опытных мышей линий SHR и 129/Sv несколько реже, чем в контрольных группах (см. табл. 4, рис. 8).

В целом, полученные данные могут свидетельствовать о торможении развития исследо-

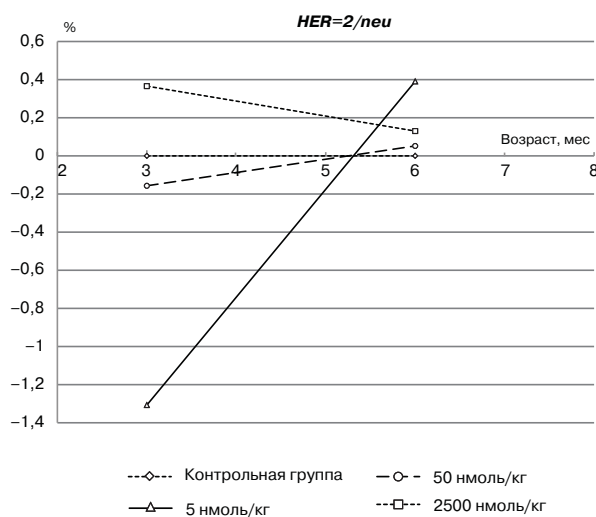


Таблица 2

Мышечная сила и физическая утомляемость в тесте с подвешиванием на струне у 20-месячных мышей линии SHR в опытах с разными дозами SkQ1

Доза SkQ1, нмоль/кг·сут	М, г	T1	T2	M/T1	M/T2	M/T1+M/T2	M/T2-M/T1
0 (контрольная группа)	32±1,7	51±13,5	97±31,0	0,8±0,19	0,5±0,17	1,3±0,3	-0,3±0,1
50	31±1,7	67±26,5	62±22,3	0,8±0,19	0,8±0,24	1,6±0,4	0,05±0,1*
5	35±1,9	57±11,0	51±11,2	0,8±0,23	0,8±0,15	1,6±0,3	0,02±0,2
0,5	32±2,3	88±19,6	65±7,7	0,4±0,09	0,5±0,10	0,9±0,2	0,1±0,05*

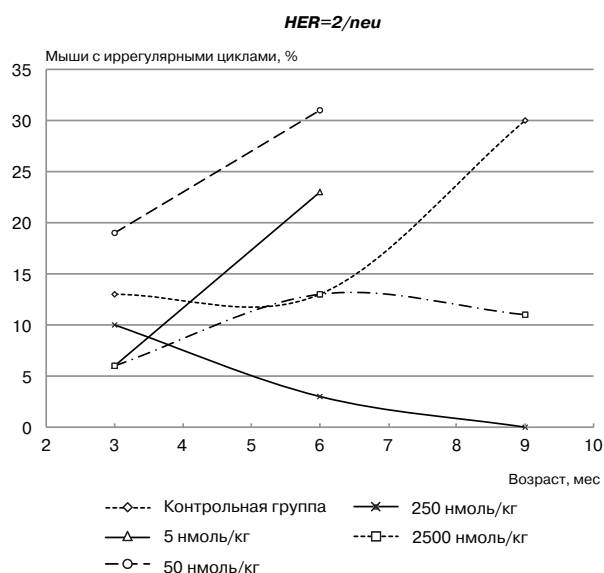
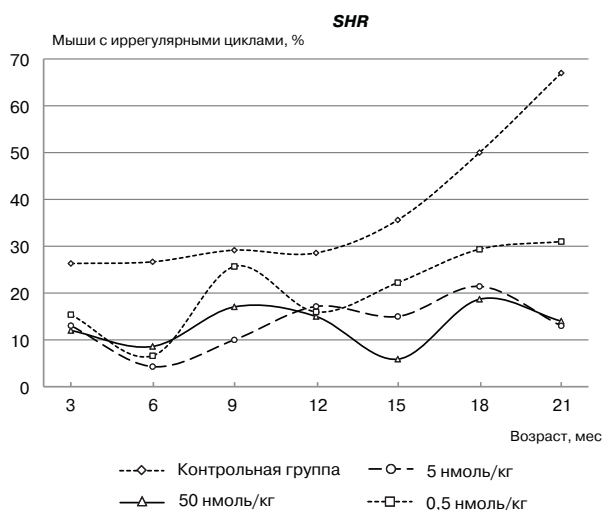
* Различия с контрольной группой достоверны, $p < 0,05$

Примечание. М — масса тела мышей; T1 — продолжительность первого подвешивания до момента падения, с; T2 — продолжительность второго подвешивания, с

Таблица 3

Параметры поведения в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» у 20-месячных мышей линии SHR в опытах с разными дозами SkQ1

Доза SkQ1, нмоль/кг·сут	Время в центре, с	Число переходов	Время в закрытых рукавах, с
0 (контрольная группа)	56±29,9	1±0,73	209±21,9
50	23±13,1	3±1,5	187±36,4
5	112±66,5	1±0,7	119±49,5
0,5	49±35,7	2±0,7	197±60,4



ванных признаков старения у мышей под влиянием *SkQ1*.

Продолжительность жизни. Введение *SkQ1* увеличивало выживаемость и ПЖ аутбредных мышей *SHR*: медиану ПЖ — максимально на 92 % при дозе *SkQ1* 5 нмоль/кг, среднюю ПЖ последних 10 % выживших — максимально на 13 % при дозе 50 нмоль/кг, максимальную ПЖ — до 6 % при дозе 50 нмоль/кг и среднюю ПЖ при дозе 0,5 нмоль/кг — на 32 %; 5 нмоль/кг — на 45 %; 50 нмоль/кг — на 35 %, $p < 0,05$ (табл. 5, рис. 9).

У мышей долгоживущей линии *129/Sv*, получавших *SkQ1* в дозе 5 нмоль/кг, было отмечено небольшое снижение медианы ПЖ (на 9 %, $p < 0,05$) и средней ПЖ (на 6 %, $p < 0,05$). Однако при введении большей дозы препарата (250 нмоль/кг) подобного эффекта обнаружено не было, а максимальная ПЖ при этой же дозе имела даже тенденцию к увеличению (на 7 %, $p > 0,05$).

Препарат не оказывал влияния на ПЖ мышей *HER-2/neu*. Таким образом, *SkQ1* значительно увеличивал ПЖ самок инбредной линии мышей *SHR*, особенно при дозах 50 и 5 нмоль/кг, не оказывая значительного влияния на ПЖ самой инбредной и трансгенной линии мышей.

Патологические изменения. У опытных мышей всех трех линий при аутопсии никаких патологических изменений, свидетельствующих о токсичности исследуемого препарата, обнаружено не было. При определении основных причин гибели животных при наличии крупных опухолей, имевших, скорее всего, фатальный характер, основным заболеванием, приводящим к смерти, считали новообразование, при отсутствии такового — неопухолевую патологию. При анализе параметров канцерогенеза мы учитывали только тех мышей, которые дожили до срока обнаружения первой

Рис. 5. Динамика относительного количества мышей разных линий с иррегулярными эстральными циклами в опытах с *SkQ1*

Таблица 4

Состояние волосяного покрова и скелета у самок мышей линий *129/Sv* и *SHR* в опытах с разными дозами *SkQ1*

Линия мышей	Доза <i>SkQ1</i> , нмоль/кг·сут	Отсутствие вибрисс (22 мес), %	Облысение, %	Кифоз, %
<i>SHR</i>	0 (контрольная группа)	100	100	30
	0,5	0	0	10
	5	0	0	0
	50	0 (20*)	0	25
<i>129/Sv</i>	0 (контрольная группа)	15,5	7	49
	5	22,5	4	47
	250	16	10	27,5

* Частичное укорочение вибрисс



Рис. 6. Состояние вибрисс у 22-месячных мышей SHR:

слева — мышь контрольной группы (полное отсутствие вибрисс), справа — мышь, получавшая SkQ1 в дозе 50 нмоль/кг (вибриссы сохранены)

опухоли и не принимали во внимание незначительную долю слабых животных, погибших от неопухолевой патологии.

У опытных мышей SHR несколько чаще и раньше, чем в контрольных группах, обнаруживали аденокарциномы молочных желез (их частота при дозах SKQ1 50; 5 и 0,5 нмоль/кг составила 28; 29; и 33 %, соответственно, в контрольных группах —

14 %, $p > 0,05$). Препарат не оказывал значительного влияния на частоту развития злокачественных опухолей других локализаций (злокачественных лимфом, аденом и аденокарцином легких, гемангиом и гемангиокарцином печени и яичника, папиллом кожи, табл. 6. В то же время, SkQ1 во всех исследованных дозах не оказывал значительного влияния на параметры канцерогенеза у мышей

Таблица 5

Продолжительность жизни (ПЖ) мышей разных линий в опытах с SkQ1

Линия мышей	Доза SkQ1, нмоль/кг·сут	Средняя ПЖ, сут	Медиана, сут	Средняя ПЖ последних 10 %, сут	Максимальная ПЖ, сут
SHR	0 (контрольная группа)	387,9±22,0	296	727±22,5	814
	0,5	512±21,1*	524	785±6,9*	802
	5	559±22,7*	569	820 ±9,6*	835
	50	528±31,6*	552	824±13,1*	865
129/Sv	0 (контрольная группа)	786±18,6	825	924±5,9	945
	5	738±20,7*	776	890± 5,0*	905
	250	760±22,7	755	972±20,0	1009
HER-2/neu	0 (контрольная группа)	289± 6,2	299	356±5,3	375
	5	286± 6,9	288	336±3,5	340
	50	293±9,0	298	359±10,5	380
	250	291±8,3	288	340±0,5	340
	2500	297±9,5	309	363±6,0	380

* Различия с контрольной группой достоверны, $p < 0,05$



Рис. 7. 26-месячные мыши SHR:

А — мышь контрольной группы (облысение), Б — мышь, получавшая SkQ1 в дозе 5 нмоль/кг (волосяной покров сохранен)

Таблица 6

Развитие опухолей у мышей-самок линии SHR в опытах с разными дозами SkQ1

Доза SkQ1, нмоль/кг·сут	Параметр	Локализация опухолей			
		опухоль молочной железы	злокачественная лимфома	опухоль легкого	прочие
0 (контрольная группа)	частота опухолей	3 (14%)	5 (23%)	2 (9%)	5 (23%)
	СЛП, сут	575±58,2	585±42,5	591±134,0	519±58,5
50	частота опухолей	11 (28%)	4 (10%)	5 (13%)	9 (23%)
	СЛП, сут	542±33,9	621±51,9	648±59,2	666±28,4
5	частота опухолей	13 (29%)	6 (14%)	6 (14%)	1 (2%)
	СЛП, сут	510±31,3	556±44,9	685±68,4	786±0
0,5	частота опухолей	12 (33%)	6 (17%)	3 (8%)	1 (3%)
	СЛП, сут	532±31,2	654±58,6	651±117,8	528±0

Примечание. Здесь и в табл. 7, 8: СЛП — средний латентный период — средний возраст животных при обнаружении опухолей. В скобках — относительное количество мышей с опухолями от числа мышей, доживших до срока обнаружения первой опухоли



Рис. 8. Рентгенография мышей SHR в возрасте 22 мес:

слева — мышь контрольной группы (кифоз), справа — мышь, получавшая SkQ1 в дозе 5 нмоль/кг (кифоз не выявлен)

HER-2/neu (табл. 7). Так, средний латентный период развития опухолей молочной железы, а также частота метастазирования в группах, получавших SkQ1 в дозах 5 и 250 нмоль/кг, были несколько ниже, чем в контрольных группах, а в дозах 50 и 2500 нмоль/кг несколько превышали контрольные значения.

Во всех группах мышей 129/Sv были выявлены новообразования матки, яичников, легких, печени, единичные случаи лимфом. У животных, получавших SkQ1 в дозе 5 нмоль/кг, наблюдалась тенденция к снижению частоты развития опухолей матки (39 и 64 %, соответственно), яичников (6 и 10 %), печени (2 и 5 %) относительно контрольной группы, однако латентный период развития этих новообразований в опытных группах был несколько короче контрольного ($p > 0,05$). В группе, получавшей SkQ1 в дозе 250 нмоль/кг, изменения частоты развития опухолей относительно контрольной группы отмечено не было (табл. 8).

Одним из основных типов неопухоловой патологии являлась пневмония, в ряде случаев с образованием абсцессов. У части животных наблюдали поражение печени, почек, кишечные патологии в виде энтерита и энтероколита с отеком и вздутием кишечника, а также язвенный дерматит.

Вне зависимости от дозы (0,5–50 нмоль/кг) препарат SkQ1 уменьшал ($p < 0,05$) смертность мышей SHR от неопухоловой патологии (рис. 10),

Таблица 7

Влияние разных доз SkQ1 на развитие аденокарцином молочной железы у мышей линии HER-2/neu

Доза SkQ1, нмоль/кг·сут	Количество мышей с опухолями	СЛП, сут	Количество мышей с метастазами
0 (контрольная группа)	76 (100 %)	200±2,5	49 (64 %)
5	30 (100 %)	191±3,0*	19 (63 %)
50	30 (100 %)	203±4,8	21 (70 %)
250	20 (100 %)	190±3,9	9 (45 %)
2500	26 (100 %)	218±6,2*	19 (73 %)

* Различия с контрольной группой достоверны, $p < 0,05$

сдвигая на более поздние сроки гибель животных ($p < 0,05$). SkQ1 (5–250 нмоль/кг) не оказывал влияния на смертность от неопухоловой патологии мышей 129/Sv. У мышей HER-2/neu неопухоловой патологии как основной причины смерти выявлено не было.

Таким образом, SkQ1 во всех дозах не оказывал значительного влияния на канцерогенез у мышей исследованных линий, в то же время достоверно уменьшал смертность мышей SHR от неопухоловой патологии.

Таблица 8

Развитие опухолей у мышей-самок линии 129/Sv в опытах с разными дозами SkQ1

Доза SkQ1, нмоль/кг·сут	Параметр	Локализация опухолей				
		матка	яичники	легкие	печень	прочие
0 (контрольная группа)	частота опухолей	49 (80 %)	6 (10 %)	5 (8 %)	3 (5 %)	1 (2 %)
	СЛП, сут	816±14,6	835±45,1	780±49,2	851±40,0	898±0
5	частота опухолей	19 (39 %)	3 (6 %)	4 (8 %)	1 (2 %)	1 (2 %)
	СЛП, сут	787±18,8	747±56,3	788±34,5	541±0	750±0
250	частота опухолей	26 (68 %)	5 (13 %)	3 (8 %)	2 (5 %)	2 (5 %)
	СЛП, сут	786±24,4	757±38,0	719±145,5	807±152,0	782±39,5

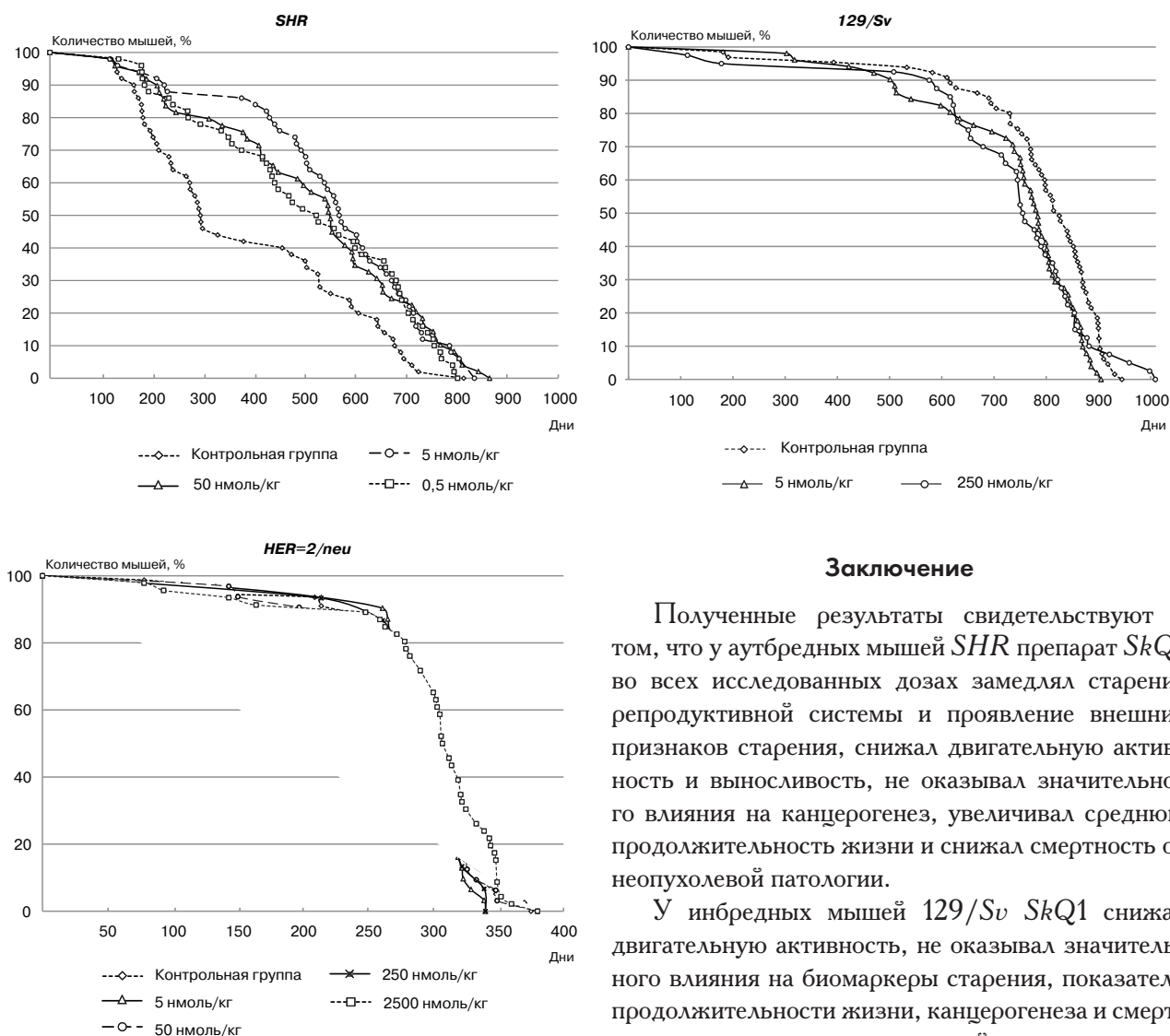


Рис. 9. Динамика выживаемости мышей разных линий в опытах с SkQ1

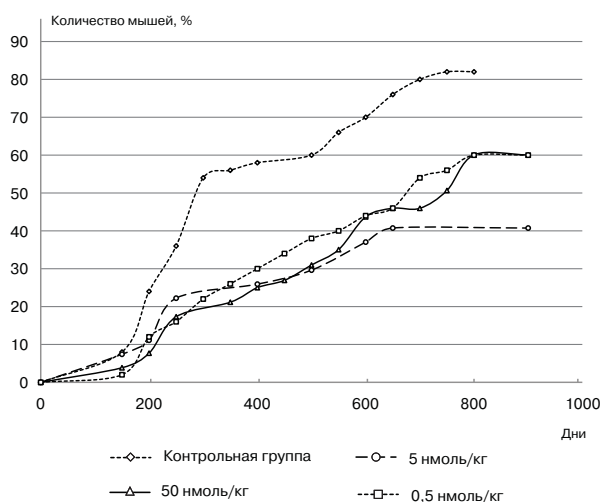


Рис. 10. Возрастная динамика смертности мышей SHR от неопухолевой патологии в опытах с разными дозами SkQ1

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у аутбредных мышей SHR препарат SkQ1 во всех исследованных дозах замедлял старение репродуктивной системы и проявление внешних признаков старения, снижал двигательную активность и выносливость, не оказывал значительного влияния на канцерогенез, увеличивал среднюю продолжительность жизни и снижал смертность от неопухолевой патологии.

У инбредных мышей 129/Sv SkQ1 снижал двигательную активность, не оказывал значительного влияния на биомаркеры старения, показатели продолжительности жизни, канцерогенеза и смертности от неопухолевых патологий.

У высококорактовых короткоживущих мышей HER-2/neu не выявлено эффекта исследованных доз SkQ1 на параметры биологического возраста, продолжительности жизни и частоту развития аденокарцином молочной железы.

В целом, данные подтверждают гипотезу о геропротекторном действии SkQ1, выявленном нами у аутбредных мышей, и отсутствии у него общей токсической и канцерогенной активности при длительном применении.

Литература

1. Агапова Л. С., Черняк Б. В., Домнина Л. В. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения: SkQ1 подавляет развитие опухолей из p53-дефицитных клеток // Биохимия. 2008. Т. 73. № 12. С. 1622–1640.
2. Анисимов В. Н., Бакеева Л. Е., Егормин П. А. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения: SKQ1 увеличивает продолжительность жизни и предотвращает развитие признаков старения // Биохимия. 2008. Т. 73. № 12. С. 1641–1654.

3. Антоненко Ю. Н., Аветисян А. В., Бакеева Л. Е. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения: катионные производные пластохинона: синтез и исследование *in vitro* // Биохимия. 2008. Т. 73. № 12. С. 1589–1606.
4. Архипова Л. Т., Архипова М. М., Бакеева Л. Е. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения: Связанные с возрастом заболевания глаз: *SkQ* возвращает зрение слепым животным // Биохимия. 2008. Т. 73. № 12. С. 1641–1645.
5. Бакеева Л. Е., Барсков И. В., Егоров М. В. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения: Терапия некоторых старческих патологий, опосредованных АФК (сердечной аритмии, инфарктов сердца и почки и инсульта головного мозга) // Биохимия. 2008. Т. 73. № 12. С. 1607–1621.
6. Скулачев В. П. Как отменить программу старения организма? // Рос. хим. журн. 2009. Т. LIII. С. 125–140.
7. Эмануэль Н. М. Некоторые молекулярные механизмы и перспективы профилактики старения // Изв. АН СССР (Сер. биол.). 1975. № 4. С. 785–794.
8. Anisimov V. N., Popovich I. G., Zabezhinski M. A. Methods of evaluating the effect of pharmacological drugs on aging and life span in mice // *Methods Mol. Biol.* 2007. Vol. 371. P. 227–236.
9. Cutler R. Human longevity and aging: possible role of reactive oxygen species // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1991. Vol. 621. P. 1–28.
10. Doughan A. K., Dikalov S. I. Mitochondrial redox cycling of mitoquinone leads to superoxide production and cellular apoptosis // *Antioxid Redox Signal.* 2007. Vol. 9(11). P. 1825–1836.
11. Gart J. J., Krewski D., Lee P. N. *Statistical Methods in Cancer Research* // IARC Sci. Publ. № 79. Lyon: IARC, 1986.
12. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // *J. Geront.* 1956. Vol. 11. № 3. P. 298–300.
13. Harman D. Free-radical theory of aging: increasing the functional life span // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1994. Vol. 717. P. 257–266.
14. Murphy M. P. Development of lipophilic cations as therapies for disorders due to mitochondrial dysfunction // *Exp. Opin Biol. Ther.* 2001. Vol. 1. № 5. P. 753–764.
15. Obukhova L. A., Skulachev V. P., Kolosova N. G. Mitochondria-targeted antioxidant *SkQ1* inhibits age-dependent involution of the thymus in normal and senescence-prone rats // *Aging (Albany, NY)*. 2009. Vol. 1. P. 389–401.
16. Shigenaga M. K., Hogen T. M., Ames B. N. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging // *Proc. nat. Acad. Sci.* 1994. Vol. 91. P. 10771–10778.
17. Skulachev V. P., Anisimov V. N., Antonenko Y. N. *et al.* An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol. 1787. № 5. P. 437–461.
18. Tauskela J. S. MitoQ — a mitochondria-targeted antioxidant // *J. Drugs.* 2007. Vol. 10. № 6. P. 399–412.
19. Turusov V., Mohr U. (Eds) *Pathology of Tumours in Laboratory Animals: Vol. 2: Tumours of the Mouse: Sec. Ed.* // IARC Sci. Publ. № 111. Lyon: IARC, 1994.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 430–441

M. N. Yurova, M. A. Zabezhinski, T. S. Piskunova, M. L. Tyndyk, I. G. Popovich,
V. N. Anisimov

**THE EFFECT OF MITOCHONDRIA TARGETED ANTIOXIDANT *SkQ1* ON AGING, LIFE SPAN
AND SPONTANEOUS CARCINOGENESIS IN THREE MICE STRAINS**

N. N. Petrov Research Institute of Oncology, 68 ul. Leningradskaya, Pesochny-2, St. Petersburg, 197758;
e-mail: marianj@rambler.ru

Female outbred *SHR* mice, inbred 129/*Sv* mice and transgenic *HER-2/neu* mice were given mitochondria targeted antioxidant *SkQ1* with drinking water in the various doses (0,5–2500 nmol/kg·day) since the age of 2 months, whereas control animals received tap water. Age-related dynamics of the body weight and temperature, the amount of drinking water and consumed food, estrous function, as well as parameters of the life span and spontaneous carcinogenesis were estimated. As compared with controls, no difference in the parameters of body weight and temperature or amount of consumed food and water in the treated mice of all studied mice strains was revealed. In *SkQ1*-treated *SHR* mice, the tendencies of inhibition of the age-dependent disturbances of estrous function and aging appearance were observed. No effect of *SkQ1* on estrous function and external view in inbred and transgenic mice was shown. *SkQ1* treatment significantly decreased locomotor activity (in 12–15 months old *SHR* and 129/*Sv* mice) and exercise tolerance in old (20 months) *SHR* mice. The treatment with *SkQ1* (0,5–50 nmol/kg·day) increased parameters of the life span in *SHR* mice (mean life span, mean life span of the last 10% of survival, median and maximum life span) without significant effect on the life span in 129/*Sv* and *HER-2/neu* mice. There was no reliable difference in tumor development in all *SkQ1*-treated mice strains as compared with the control. The drug considerably inhibited the incidence of age-associated non-tumor pathology in *SHR* mice. Our data suggest geroprotective activity of *SkQ1*, and a lack of toxic or carcinogenic activities during long term use.

Key words: mitochondria targeted antioxidant, *SkQ1*, biomarkers of aging, life span, tumors

Г. В. Беньковская

ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ В ЛАБОРАТОРНОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ*

Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, Россия, 450054 Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: bengal2@yandex.ru

В статье представлены результаты серии экспериментов на лабораторных линиях комнатной мухи *Musca domestica* L., демонстрирующие высокий уровень полиморфизма и наличие дифференциации в исходной популяции (линия *Cooper*) по признаку продолжительности жизни (ПЖ) на имагинальной стадии. Показана возможность повышения показателей ПЖ (минимальная и максимальная ПЖ поколения) как следствие гормезиса, вызванного кратковременным контактом с токсикантом (ингибитор эстераз пиперонилбутоксид). Установлены ограничения изменений ПЖ, определяемых видовыми генотипическими характеристиками.

Ключевые слова: лабораторные популяции, *Musca domestica*, токсический стресс, гормезис, продолжительность жизни

Основная задача геронтологии — исследование генетических основ и физиологических механизмов старения и долголетия человека. Вопрос о возможности продления жизни представляется одной из наиболее трудноразрешимых проблем современной геронтологии, о чем свидетельствуют многочисленные исследования последних лет [13].

Сложный интегральный показатель приспособленности, каким считается продолжительность жизни (ПЖ), позволяет объективно оценивать состояние популяции любого вида. Продление жизни расценивают как свидетельство улучшения условий жизни, особенно когда речь идет о человеке [5]. Тем интереснее факты продления жизни, вызванного стрессовыми воздействиями [10]. Малые стрессы, активирующие резервы защитных систем организма, признаны причиной проявления эффектов гормезиса — повышения уровня сопротивляемости стрессовым нагрузкам и, как следствие, продления активного периода жизнедеятельности [7]. Неспецифический характер этого эффекта [3] позволяет предположить существование универсальных адаптивных механизмов, один из кото-

рых — изменение интенсивности метаболизма, в том числе ксенобиотиков [9].

Гормезис как следствие умеренного стресса, вызванного различными факторами, принимается как один из вероятных механизмов продления жизни, и эта гипотеза проходит экспериментальную проверку на разнообразных моделях, в том числе — на природных и лабораторных популяциях насекомых. Модели гормезиса могут быть использованы для определения пороговых доз воздействий разного характера. Эти модели должны разрабатываться не только в соответствии с различиями механизмов воздействий, но и с учетом групповых и индивидуальных особенностей ответа на них, что обусловлено существующим уровнем полиморфизма в популяциях живых объектов [8, 11, 14].

Экспериментальные лабораторные популяции комнатной мухи, позволяющие вести наблюдения в ряду поколений [12], разрешают воспроизведение эффектов изменения ПЖ. В лабораторной культуре, производной от линии *Cooper*, выявлены особи, различающиеся по ПЖ и по динамике репродуктивных процессов [1]. В настоящей работе предпринята попытка оценить интенсивность и длительность изменений ПЖ в результате токсического стресса в лабораторных линиях комнатной мухи с разным уровнем гетерогенности, а также проследить, распространяются ли эти эффекты на последующие поколения.

Материалы и методы

Насекомые. Имаго лабораторной исходной линии *S* (производной от линии *Cooper*, любезно переданной нам проф. С. А. Рославцевой, НИИ дезинфектологии, Москва) содержали в капроновых садках 30×30×30 см с металлическим карка-

* Работа частично поддержана грантом РФФИ 10-04-01614-а.

сом, корм — сухое молоко. Личинки развивались в пластиковых контейнерах с увлажненными отрубями в стандартных условиях при комнатной температуре (+23...+26 °С), освещение с фотопериодом 12:12.

Создание линий методом массового отбора. Из исходной культуры методом отбора на раннее и позднее репродуктивное усилие выделены массовые линии *Sh gen* и *L gen*, достоверно различающиеся по показателю средней минимальной продолжительности жизни имаго, составившему, соответственно, 22 и 54 сут. Для создания линии *Sh gen* из исходной линии *S* на протяжении трех поколений отбирали яйца, отложенные в течение первых двух недель со дня вылета имаго. Для создания линии *L gen* отбирали яйца, отложенные не ранее, чем через 25—28 сут со дня вылета имаго.

Анализ связей продолжительности жизни и репродуктивных показателей. Из каждой линии было взято по 30 виргинных пар имаго, впоследствии содержавшихся изолированно одна от другой. При наблюдении за ПЖ самок и самцов регистрировали период репродуктивного созревания, частоту откладки яиц, количество кладок и длительность репродуктивного периода. Потомство особей с минимальной продолжительностью жизни (10 и 14 сут для самца и самки, соответственно) дало начало линии *Sh17*. Потомство особей с максимальной в период наблюдений ПЖ дало начало линиям *L2* и *L8* (соответственно, 22 и 28 сут для обеих пар).

Кратковременный контакт с токсикантом. Контактное действие токсиканта (пиперонилбутоксид, водный раствор с концентрацией 0,3 М) обеспечивали обработкой стенок садка (1 мл раствора на садок) с 150—200 имаго. Во время обработки каждая линия была представлена двумя дискретно содержавшимися последовательными поколениями. Через 12 ч все сохранившие подвижность имаго были пересажены в чистые садки. В течение 4—6 поколений до обработки и 6—9 поколений после обработки регистрировали ПЖ каждого поколения и сроки развития преимагинальной стадии.

Статистическую обработку проводили с использованием критериев Вилкоксона и Стьюдента [4].

Результаты и обсуждение

Анализ демографических характеристик лабораторной линии *S M. domestica L.*, производной от линии *Cooper* [1], показал, что при селекции на

устойчивость к воздействиям с разной модальностью (механизм действия и продолжительность воздействия) за 15—20 поколений изменялись все показатели жизнеспособности и репродуктивного потенциала. Сформированные путем селекции линии различались и по ПЖ имаго, причем для разных линий отмечено как сокращение ПЖ, так и заметное увеличение (на 23—44 %).

Динамика гибели имаго в исходной линии явилась демонстрацией ее гетерогенности, обусловленной присутствием особей с укороченным жизненным периодом, составляющим менее половины от средней ПЖ имаго. В линиях, подвергавшихся на стадии личинки селекции на устойчивость к кратковременным температурным воздействиям либо хроническому действию токсикантов (малатион или битоксибациллин), наблюдался сдвиг пиков гибели имаго, отмеченных для исходной линии в 4-й и 7-й частях жизненного периода (15—17 сут и 45—49 сут). Для каждой линии этот сдвиг имел свои особенности, но при этом гетерогенность по признаку ПЖ сохранялась. Данный факт позволил предположить постоянное существование в линиях особей с коротким и длинным периодом жизни имаго [2].

Исследование динамики плодовитости в линии *S* подтвердило предположение о существовании двух групп особей с дифференцированными пиками размножения. Изменения динамики плодовитости под влиянием селекции дали возможность определить, какой тип отбора преобладал при воздействии разных факторов [1]. Все полученные при регистрации демографических характеристик результаты позволили разработать стратегию выделения из исходной линии *S* групп имаго с достоверно различающейся ПЖ.

В результате наблюдений за изолированно содержавшимися парами имаго из линий *Sh gen* и *L gen* выявлено 18 пар с ПЖ обеих особей менее 10 сут; 10 пар с ПЖ обеих особей более 20 сут. В 30 парах большей ПЖ обладали самки. В линии *Sh17* минимальная ПЖ имаго в среднем (за поколения *F* 1—5) составляет 23,8 сут (коэффициент вариации среднего значения $C_v=33,5\%$), в линии *L2* — 42,0 ($C_v=11,2\%$) сут и в линии *L8* — 43,5 ($C_v=35,1\%$) сут. Различия между линиями *Sh17* и *L2*; *Sh17* и *L8* достоверны при $p<0,05$.

Анализ данных по скорости развития на преимагинальной стадии показал отсутствие достоверных различий между всеми чистыми линиями: продолжительность развития в линии *Sh17* составила для 3—5 поколений в среднем $15,3\pm 0,61$ сут, в ли-

нии $L8$ — $15,5 \pm 0,58$ сут и в линии $L2$ — $15,4 \pm 1,7$ сут. Сопоставление ПЖ родительской пары и трех поколений потомства каждой пары позволило выявить зависимость между поколениями. Отмечена достаточно высокая степень корреляции ПЖ потомства с ПЖ самок родительского поколения у короткоживущих особей (коэффициент корреляции Пирсона для самок $r=0,77$, для самцов $r=0,78$ при $p < 0,05$). Связь ПЖ самцов родительского поколения и потомства менее выражена (коэффициент корреляции для самок $0,48$; для самцов $0,54$ при $p < 0,05$). В линиях долгоживущих особей также отмечена менее выраженная зависимость ПЖ потомства от ПЖ родительского поколения, хотя коэффициент корреляции для самок родительского поколения и потомства составлял не менее $0,56$.

Различия в длительности периода полового созревания подвержены сильным колебаниям и носят характер тенденции. Однако при анализе взаимосвязи ПЖ и репродуктивной активности имаго комнатной мухи выявлена для короткоживущих имаго отрицательная корреляционная связь между частотой откладки яиц и ПЖ (коэффициент корреляции Пирсона $r=-0,888$; $p < 0,05$), а также тесная положительная корреляция между плодовитостью и долей периода репродукции в общей ПЖ ($r = 0,924$; $p < 0,05$). Для долгоживущих имаго корреляция этих признаков слабая и недостоверная, но положительная в обоих случаях.

Отсутствие корреляции между плодовитостью и долей репродуктивного периода в общей ПЖ для особей из линии L , а также между частотой откладки яиц, отражающей репродуктивную активность самок, и продолжительностью жизни у этих особей — свидетельство полиморфизма жизнен-

ных стратегий в исходной лабораторной популяции комнатной мухи.

Тесная отрицательная корреляция между частотой откладки яиц и ПЖ самок из линий комплекса Sh позволяет предположить наличие у короткоживущих особей жестко заданного ускоренного ритма репродуктивных процессов. Высокая и рано проявляющаяся репродуктивная активность, позволяющая быстро увеличить численность потомства, сопровождается укорочением жизненного периода имаго в родительских поколениях.

Существенные различия между группами короткоживущих и долгоживущих особей обнаружены в ситуации токсического стресса, вызванного кратковременным контактным воздействием пиперонилбутоксида в летальной для имаго *Musca domestica* L. концентрации. Наблюдения в течение 10–12 поколений за потомками перенесших токсическое воздействие особей показали, что во всех линиях, как в исходной, так и в селектируемых по признаку ПЖ, проявлялся эффект гормезиса (табл. 1).

Для комплекса линий короткоживущих мух отмечено достоверное двукратное увеличение как минимальной, так и максимальной ПЖ имаго в первом поколении, тогда как для комплекса линий долгоживущих особей достоверно увеличился только максимальный срок ПЖ поколения. Достоверные отличия по признаку минимальной и максимальной ПЖ на уровне значимости $\alpha=0,01$ отмечены для комплексов линий Sh и L . Эти отличия исчезают для минимальной ПЖ на протяжении всех поколений, в которых проявляется эффект гормезиса.

Таблица 1

Изменение продолжительности жизни имаго *Musca domestica* L. после токсического стресса

Линия	Продолжительность жизни, сут			
	минимальная		максимальная	
	до воздействия, 4 поколения	после воздействия, 4–5 поколений	до воздействия, 4 поколения	после воздействия, 4–5 поколений
<i>Sh17</i>	23,8±3,57	46,25±3,45*	37,86±2,36	70,25±3,94*
<i>L2</i>	39,75±0,35	48,33±2,33*	86,5±5,69	136,5 ±8,5*
<i>L8</i>	43,6±7,64	47,0±11,50	96,75±8,59	156,57±12,27*
<i>Sh gen</i>	22,33±1,86	50,0±13,35*	42,0±3,27	87,75±10,68*
<i>L gen</i>	53,5±1,5	50,33±3,84	83,5 ±10,5	130,67±9,53*
<i>St</i>	35,0±5,0	42,0±6,0	59,0±3,46	84,2±8,78*
<i>S</i>	43,0±1,5	56,0±10,0	60,0±7,0	144,33±5,24*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * достоверные отличия ПЖ после токсического воздействия $p \leq 0,05$ по критерию Вилкоксона

Эффект, выраженный в повышении ПЖ имаго, зарегистрирован на протяжении 4–5 поколений, после чего для показателей ПЖ снова отмечен уровень значений, приближающийся к исходным. Показатель минимальной ПЖ в большинстве линий через 7 поколений после воздействия утратил достоверное увеличение значений. В исходной линии при максимальных изменениях возврат обоих показателей к прежним значениям оказался наиболее близким.

Допущение, положенное в основу выделения линии короткоживущих особей методом массового отбора, не дает гарантии полного исключения из процесса размножения имаго с длинным периодом жизни только на базе отбора наиболее ранних кладок яиц. Этот прием обеспечивает сходство фенотипов в линии *Sh gen*, при том что сохраняется определенная степень полиморфизма; в линии *L gen*, полученной аналогичным методом отбора потомства имаго, проживших не менее 3–4 нед, также возможно сохранение части потомства особей, живущих всего 30–35 сут. Поддержание генетической гетерогенности при массовом отборе в этих линиях, видимо, обусловило более широкие рамки изменений ПЖ по сравнению с чистыми линиями при проявлении эффекта гормезиса. Интенсивность увеличения максимальной ПЖ оказалась наибольшей для самой полиморфной линии *S*. Для комплекса линий *L* максимальная ПЖ увеличивалась в результате гормезиса не более чем в 1,5–1,6 раза, что, вероятно, свидетельствует о генетических ограничениях, заложенных в генофонде исходной популяции.

Значения коэффициента вариации C_v (табл. 2) для значений минимальной ПЖ после воздействия снижались в 3 раза для генеральной выборки и в 7 раз для линий группы *L*, тогда как для показателя максимальной ПЖ наблюдалось двукратное повышение значений C_v для комплексов линий *Sh* и 30-кратное повышение — для исходной линии *S*. Видимо, снижение размаха изменчивости для показателя минимальной ПЖ в генеральной выборке и близость значений для всех тестированных линий (47,22–49,0 сут) означают, что установленный предел увеличения минимальной ПЖ можно рассматривать как ограничение, заложенное в генотипе исходной линии. Повышение размаха изменчивости для значений максимальной ПЖ поколения в ситуации умеренного стресса и проявления эффекта гормезиса, вероятно, следует трактовать как свидетельство адаптационного полиморфизма исходной популяции. Необходимо отметить, что достоверность повышения изменчивости максимальной ПЖ поколения на уровне значимости $\alpha=1\%$ зафиксирована только для исходной линии *S*; для всех остальных линий этот процесс носит характер тенденции. Видимо, снижение уровня генетической гетерогенности, сопутствующее селекции, приводит к существенным ограничениям реализации адаптивного потенциала, сохраняющегося в исходной, то есть наиболее полиморфной, группе особей.

Плотность популяций животных, как известно, считается регулируемой, но обилие существующих теорий регуляции может служить признаком того, что глубинные механизмы этого явления еще не раскрыты полностью [6]. Эффект гормезиса,

Таблица 2

Влияние токсического стресса на вариабельность показателей продолжительности жизни *Musca domestica L.*

Линия	Продолжительность жизни, сут			
	минимальная		максимальная	
Генеральная выборка	37,28±4,32 $C_v=11,35$	47,99±1,63* $C_v=3,39$	66,52±7,29 $C_v=10,96$	115,75±12,89* $C_v=11,14$
Достоверность изменений C_v, α	1 %		–	–
для комплекса <i>Sh</i>	23,07±0,73 $C_v=3,16$	48,13±1,88* $C_v=3,89$	39,93±2,07 $C_v=5,18$	79,0±8,75* $C_v=11,08$
Достоверность изменений C_v, α	–		–	–
для комплекса <i>L</i>	45,62±4,09 $C_v=8,98$	47,22±0,59 $C_v=1,24$	88,92±4,01 $C_v=4,51$	141,25±7,84* $C_v=5,55$
Достоверность изменений C_v, α	0,1 %		–	–
для <i>S</i>	39,0±4,0 $C_v=10,26$	49,0±7,0 $C_v=14,29$	59,5±0,5 $C_v=0,84$	114,27±30,07* $C_v=26,31$
Достоверность изменений C_v, α	–		–	1 %

для которого обязательно предварительное стрессорное воздействие, направлен на обеспечение минимальной эффективной плотности данной популяции. В таком случае пониженная жизнеспособность в условиях отсутствия стрессовых ситуаций, что часто отмечается в контрольных вариантах всевозможных лабораторных экспериментов, когда давление обычных для природной популяции факторов (ограничение пищевых ресурсов, наличие хищников, паразитов, патогенов) снято, может быть проявлением одного из механизмов авторегуляции плотности. Скорее всего, в каждой конкретной популяции компоненты этого механизма будут иметь разный характер, но их должно объединять одно условие: возникновение стрессовой ситуации и запуск стресс-реакции должны подавлять работу этого механизма, и происходить это должно, по-видимому, на уровне генетического аппарата. Баланс регуляции плотности популяции достигается, таким образом, в стрессовой ситуации и в ее отсутствие разными путями, и такая дифференциация является эволюционным приобретением, возникшим на стадии формирования популяций живых организмов.

Модельные лабораторные популяции насекомых позволяют наблюдать эти эффекты. Если стресс, носящий характер умеренного, переносят насекомые на стадии имаго, то стимуляция жизнеспособности выражается, как было показано, в продлении жизни отдельных особей, их репродуктивного периода и, в итоге, в продлении жизни поколения. Распространение этих изменений в нескольких последующих поколениях, вероятно, достигается за счет индукции эпигенетических регуляторных механизмов.

Литература

1. Беньковская Г. В. Стресс-реакция как механизм реализации адаптивного потенциала особей и популяций насекомых: Дис. докт. биол. наук. Уфа, 2008. С. 243–250.
2. Беньковская Г. В., Соколянская М. П. Чувствительность к тепловому стрессу имаго комнатной мухи из лабораторных линий, селектированных инсектицидами и абиотическими факторами // *Агрехимия*. 2008. № 3. С. 52–57.
3. Вайсерман А. М. Геропротекторы: специфическое действие или гормезис? // *Успехи геронтол.* 2008. Т. 21. № 4. С. 564–569.
4. Лакин Г. Ф. Биометрия. М.: Высш. шк., 1990. С. 104–130.
5. Сафарова Г. Л. Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований // *Успехи геронтол.* 2009. Т. 22. № 4. С. 49–59.
6. Фролов А. Н. Развитие идей Г. А. Викторова в решении проблемы динамики численности насекомых // В сб.: *Проблемы и перспективы общей энтомологии: Тез. докл. XIII съезда Рус. энтомол. о-ва*. Краснодар, 9–15 сент. 2007 г. С. 379–380.
7. Яшин А. И., Романюха А. А., Михальский А. И. и др. Геронтология *in silico*: становление новой дисциплины // *Успехи геронтол.* 2007. Т. 20. № 1. С. 7–19.
8. Calabrese E. J., Stanek E. J. 3rd., Nascarella M. A., Hoffmann G. R. Hormesis predicts low-dose responses better than threshold models // *Int. J. Toxicol.* 2008. Vol. 27. № 5. P. 369–378.
9. Gems D., Partridge L. Stress-response hormesis and aging: «That which does not kill us makes us stronger» // *Cell Metabolism*. 2008. Vol. 7. P. 200–203.
10. Mattson M. P. Awareness of hormesis will enhance future research in basic and applied neuroscience // *Crit. Rev. Toxicol.* 2008. Vol. 38. № 7. P. 633–639.
11. Nascarella M. A., Stoffolano J. G., Stanek E. J. 3rd et al. Hormesis and stage-specific toxicity induced by cadmium in an insect model, the queen blowfly, *Phormia regina* Meig. // *Environm. pollut.* 2003. Vol. 124. № 2. P. 257–262.
12. Reed D. H., Bryant E. H. Phenotypic correlations among fitness and its components in a population of the housefly // *J. evol. Biol.* 2004. Vol. 17. № 4. P. 919–923.
13. Underwood M., Bartlett H. P., Hall W. D. Professional and personal attitudes of researchers in ageing towards life extension // *Biogerontology*. 2009. Vol. 10. P. 73–81.
14. Upton A. C. Radiation hormesis: data and interpretations // *Crit. Rev. Toxicol.* 2001. Vol. 31. № 4–5. P. 681–695.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 442–446

G. V. Benkovskaya

POSSIBILITIES AND LIMITATIONS OF LIFE SPAN CHANGES IN LABORATORY EXPERIMENT

Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Centre, RAS; 71 pr. Octyabrya, Ufa 450054, Russia;
e-mail: bengal2@yandex.ru

The article shows the results of set of experiments with laboratory strains of *Musca domestica* L. demonstrating high level of polymorphism and differentiation in the initial population (strain *Cooper*) by sign of adults' life span (LS). Possibility of LS indices extension as a consequence of hormesis caused by a short-term contact with the toxic compound (piperonylbutoxide) has been illustrated. Limitations of LS changes defined by species genotype characteristics have been established.

Key words: laboratory populations, *Musca domestica*, toxic stress, hormesis, life span

А. В. Смирнов¹, Н. И. Чалисова², Г. А. Рыжак¹, Е. А. Концевая¹

ВЛИЯНИЕ КОДИРУЕМЫХ АМИНОКИСЛОТ НА РАЗВИТИЕ ОРГАНОТИПИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ ТКАНЕЙ РАЗНОГО ГЕНЕЗА МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibgu@medport.ru; ² Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; e-mail: ni_chalisova@mail.ru

В органотипической культуре исследовали влияние каждой из 20 кодируемых аминокислот в концентрациях 10^{-12} М на развитие процессов пролиферации в эксплантатах миокарда, поджелудочной железы и коры головного мозга (ткани мезо-, энто- и эктодермального генеза, соответственно) от молодых (3 мес) и старых (24 мес) крыс. В тканях разного генеза стимуляцию клеточной пролиферации или ее угнетение за счет апоптоза осуществляют разные аминокислоты. На миокард активно влияет группа низкомолекулярных гидрофильных аминокислот с заряженными боковыми радикалами, оказывая только стимулирующее воздействие на пролиферацию как у молодых, так и у старых крыс. В тканях коры головного мозга другая группа высокомолекулярных гидрофобных аминокислот вызывает стимуляцию или угнетение пролиферационных процессов в эксплантатах от молодых и старых животных. В эксплантатах у старых крыс значительно снижается количество активно действующих аминокислот: в тканях энтодермального генеза — в 2 раза, и особенно в тканях мезо- и эктодермального генеза — почти в 4 раза, что отражает нарушения транспорта аминокислот при старении организма.

Ключевые слова: органотипическая культура тканей, аминокислоты, старение

Регуляция репаративных процессов в тканях организма — за счет стимуляции клеточной пролиферации или ее торможения при процессах апоптоза — осуществляется под влиянием разных цитокинов и пептидов [4, 8, 9, 15]. Однако аминокислоты, входящие в их состав в качестве структурных элементов, сами могут обладать некоторыми регуляторными свойствами в отношении тканей-мишеней. Еще в 60-х гг. XX в. было найдено, что меченые изотопами аминокислоты накапливались в культивируемых тканях в различной степени — в зависимости от типа ткани [17]. Было показано также, что в культуре ткани слизистой оболочки кишечника, семенников, селезенки, почек ингибирующий эффект нейтральных аминокислот тем больше, чем длиннее их углеводородная боковая цепь. Эффект аминокислот с основными радикалами был различен в разных тканях, а в

слизистой оболочке кишечника и семенниках они вызывали угнетение развития. Проллин угнетал развитие ткани коры головного мозга и селезенки [21]. За последние два десятилетия усилился интерес к изучению влияния кодируемых аминокислот на клеточные процессы [3]. Так, при исследовании показателей специфической и неспецифической резистентности выявлено, что лизин, аргинин, глутаминовая и аспрагиновая кислоты, триптофан обладают разными иммунно- и фагоцитозстимулирующими и детоксицирующими свойствами. После их подкожного введения мышам лизин и аргинин только стимулировали фагоцитоз, но не защищали от токсических веществ, причем лизин не изменял иммунный ответ, а аргинин подавлял его [1]. При исследовании преимплантационных эмбрионов свиней показано, что потребление аминокислот зависит от стадии развития эмбриона. На стадиях от одноклеточного эмбриона до морулы (0–4 дня) увеличивается захват глутамина, треонина, а у бластоциста (6-й день) увеличивается захват изолейцина, валина, фенилаланина, метионина и аргинина [11]. На клеточных линиях PC3 и DU145 андрогеннезависимого рака предстательной железы показано, что депривация метионина, тирозина и фенилаланина оказывает ингибирующее действие, клеточный цикл останавливается на стадии G0/G1. Депривация метионина усиливает апоптоз в клетках PC3, а депривация тирозина и фенилаланина — в DU145. Депривация метионина, тирозина и фенилаланина оказывает ингибирующее действие на инвазию обеих клеточных линий, но депривация глутамина — только на инвазию DU145, то есть ингибция инвазии не зависит от индукции апоптоза [16]. В ряде работ показано, что глутамин-тилизующие клетки обладают молекулярными механизмами, определяющими содержание глутамина и специфически отвечающими на изменения кон-

центрации экстрацеллюлярного глутамина. Так, при понижении уровня экстрацеллюлярного глутамина клетки становились более чувствительны к *Fas*-опосредованному апоптозу [22]. Найдено [14], что концентрация глутамата в ликворе здоровых людей 2,8 мкМ, а у больных боковым амиотрофическим склерозом — 5,8 мкМ. Добавление ликвора больных в культуру нейронов коры головного мозга вызывало апоптоз, в отличие от ликвора здоровых, который не оказывал влияния. Добавление каинатчувствительных антагонистов глутаматных рецепторов — 2,3-дигидрокси-6-нитро-7-сульфамойл-бензол квиноксалин-2,3-диона и альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол пропионової кислоты (АМПК) снимало апоптоз-индуцирующий эффект глутамата. По некоторым данным [13], глутаматиндуцированный апоптоз в этих клетках устраняется при предварительной инкубации культур (7 дней) с 0,5–2 мл лития (антибиполярное вещество). Имеются данные о влиянии аргинина на процессы клеточной пролиферации и апоптоза. Добавление аргиназы (уменьшающей концентрацию аргинина за счет энзиматической деградации) в культуру нормальных клеток приводит к блоку клеточного цикла на стадии G0/G1, но через неделю клетки восстанавливаются. Однако в культуре злокачественных клеток наступает массивная клеточная гибель в течение 3–5 дней, добавление аргинина восстанавливает только менее 0,01% клеток [23]. Показано апоптоз-индуцирующее действие аргинина [18] в культуре клеток сетчатки постнатальных крыс — в центральной ретине у 5-дневных крыс и в периферической — у 5–7-дневных. Аргинин является субстратом синтазы оксида азота, который, таким образом, может участвовать в регуляции пролиферационных процессов. Гладкомышечные клетки сосудов также реагируют на аргинин: понижается пролиферация, повышается апоптоз и соотношение их индексов снижается, увеличивается экспрессия гена *Fas* [10]. Показано на клетках эндотелия сосудов [26], что при их культивировании без аргинина H^2O^2 вызывает выраженный апоптоз, при добавлении аргинина 60 мкМ (нормальное содержание в сыворотке крови человека и крысы) выживаемость клеток увеличивается наполовину, а при 200 мкМ и выше — увеличивается еще больше. Выявлено, что после избыточного внутрибрюшинного введения крысам аргинина не только повышается его уровень в плазме крови, но в ткани поджелудочной железы повышается уровень АТФ и развиваются повреждения за счет активации митохондриально-

го пути апоптоза [27]. При исследовании аминокислот с разветвленными боковыми цепями (валин, лейцин, изолейцин) только лейцин в концентрации 10^{-5} – 10^{-3} М вызывал в культуре гепатоцитов крыс усиление синтеза ДНК и пролиферации. Авторы, используя разные ингибиторы, показали, что в сигнальный путь лейцина вовлекаются фосфолипаза С, тирозин киназа, фосфатидилинозитол 3-киназа, p70 S6 киназа [20]. Лейцин активировал сигнальные компоненты, ведущие к мРНК трансляции, и стимулировал синтез белков в скелетных мышцах новорожденных 7-дневных поросят посредством активации *mTOR*-рецепторов. Кроме того, лейцин стимулировал S6 киназу 1 (*S6K1*), эукариотический фактор инициации (*eIF4E*) [25]. Лейцин увеличивал мРНК трансляцию, эукариотический фактор инициации (*eIF4E*) и синтез белков в миокарде крыс, у которых было ингибирование этого синтеза при острым отравлении этанолом [28]. Имеются данные, что сигнальные пути аминокислот, особенно лейцина, могут осуществляться посредством комплексов *mTORC1* (mammalian target of rapamycin, complex 1) и, таким образом, контролировать многие компоненты процесса трансляции, включая факторы инициации и элонгации [19, 24].

В связи с этим, представляется важным исследовать регуляторные влияния на ткани разного генеза всех 20 незаменимых и заменимых аминокислот, которые записываются генетическим кодом и составляют основу биологических процессов. До сих пор этот вопрос систематически не исследовался. Наиболее адекватным методом для быстрой количественной оценки направленности влияния исследуемых биологически активных веществ является органотипическое культивирование фрагментов тканей [2, 5, 6, 12]. Изменение количества клеток может служить критерием первичной интегральной оценки биологической активности исследуемого вещества и являться основанием для поиска других его свойств.

Целью настоящей работы было скрининговое исследование сравнительного действия 20 аминокислот на развитие органотипической культуры фрагментов сердца, поджелудочной железы, коры головного мозга (ткани мезо-, энто- и эктодермального генеза, соответственно) от молодых (3-месячных) и старых (24-месячных) крыс.

Материалы и методы

Органотипическое культивирование тканей проводили по описанной ранее методике [10, 12]. В экспериментах использовали 1800 эксплантатов сердца, поджелудочной железы, коры головного мозга 3-месячных и 24-месячных самцов крыс линии *Wistar*. Препарированные в стерильных условиях фрагменты тканей крыс разделяли на более мелкие части величиной около 1 мм³, которые помещали в чашки Петри с коллагеновым покрытием дна. Питательная среда состояла из 35 % среды Игла, 35 % раствора Хенкса, 25 % фетальной телячьей сыворотки. В среду добавляли глюкозу (0,6 %), инсулин (0,5 Ед/мл), гентамицин (100 Ед/мл). Использованы *L*-аминокислоты (фирма «Sigma», США) — глицин (*Gly*), аланин (*Ala*), аспарагин (*Asn*), гистидин (*His*), лизин (*Lys*), серин (*Ser*), глутамин (*Gln*), аргинин (*Arg*), пролин (*Pro*), аспарагиновая (*Asp*) и глутаминовая (*Glu*) кислоты, тирозин (*Tyr*), цистеин (*Cys*), валин (*Val*), треонин (*Thr*), метионин (*Met*), лейцин (*Leu*), изолейцин (*Ile*), фенилаланин (*Phe*), триптофан (*Trp*). Для выявления эффективных концентраций исследуемые препараты вводили в культуральную среду экспериментальных чашек Петри в разных концентрациях — от 10⁻³ до 10⁻¹² М. Эффективной для всех исследованных аминокислот была концентрация 10⁻¹². В чашки Петри с экспериментальными эксплантатами добавляли 3 мл питательной среды с исследуемой концентрацией препаратов, в чашки Петри с контрольными эксплантатами — 3 мл питательной среды; таким образом, эксплантаты экспериментальной и контрольной групп развивались в одинаковых объемах питательной среды. Чашки Петри помещали в термостат при температуре 37 °С в условиях постоянного поступления 5 % CO₂ и через 3 сут просматривали под фазово-контрастным микроскопом. Определяли индекс площади (ИП), который рассчитывали в условных единицах как соотношение площади всего эксплантата (вместе с зоной выселяющихся клеток) к площади центральной зоны эксплантата. Для визуализации эксплантатов применяли микротеленасадку для микроскопа (серия 10, МТН-13 «Альфа-Телеком», Россия). Для расчета ИП эксплантатов использовали программу PhotoM 1.2. Для каждого исследуемого вещества анализировали 20–25 экспериментальных эксплантатов и 20–24 контрольных. Достоверность различий ИП контрольных и экспериментальных эксплантатов оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Значения ИП выражали в процентах, контрольное значение ИП принимали за 100 %.

Результаты и обсуждение

В первые сутки культивирования происходило распластывание эксплантатов на коллагеновой подложке, выселение пролиферирующих и мигрирующих клеток, составляющих зону роста от края эксплантата. В структурной организации периферической зоны эксплантатов разных тканей выделяется, прежде всего, периферическая зона роста, а также капсула эксплантата, представленная одним-двумя слоями фибробластов, которая не образует сплошного пласта. Имеются обширные просветы в капсуле, через которые часть клеток мигрирует за пределы эксплантата и в процессе пролиферации образует зону роста. При культивировании фрагментов миокарда крыс зона роста состояла из мигрирующих миокардиоцитов с крупными центрально расположенными ядрами, а также из фибробластоподобных элементов. За счет этих клеток и формируется периферическая зона роста эксплантатов, при измерении которой определяется ИП. Зону роста эксплантатов поджелудочной железы составляли эпителиоидные, железистые, фибробластоподобные клетки, зону роста коры головного мозга — мигрирующие нейроны и глиальные клетки. Через 3 сут, если в эксперименте имела место стимуляция развития зоны роста, ИП экспериментальных эксплантатов увеличивался по сравнению с ИП контрольных эксплантатов. В случаях угнетения развития зоны роста ИП эксплантатов снижался по сравнению с контрольными значениями.

Обнаружено, что статистически достоверная стимуляция развития эксплантатов миокарда у молодых крыс происходит при введении в культуральную среду аспарагина, гистидина, лизина, серина, аргинина, глутаминовой кислоты, изолейцина, при этом ИП повышался (таблица) на 19±2, 31±5, 46±6, 18±2, 29±5, 39±6, 19±2 %, соответственно (*n*=22 в каждом эксперименте, *p*<0,05) по сравнению с контрольными эксплантатами (*n*=24). Недостоверное ингибирующее действие на рост эксплантатов сердца молодых крыс выявлено лишь при добавлении триптофана, при этом ИП снижался на 8±1 % (*n*=22, *p*<0,05) по сравнению с контрольными значениями. Остальные аминокислоты при добавлении в культуральную среду либо не оказывали действия на зону роста эксплантатов (ИП оставался на уровне контрольных значений), либо недостоверно стимулировали рост эксплантатов.

Влияние 20 аминокислот на развитие эксплантатов тканей разного генеза молодых и старых крыс

Аминокислота	Индекс площади (%) по отношению к контролю					
	мезодермальная ткань миокарда		энтодермальная ткань поджелудочной железы		эктодермальная ткань коры головного мозга	
	молодые крысы	старые крысы	молодые крысы	старые крысы	молодые крысы	старые крысы
<i>Gly</i>	—	—	—	—	-31±7*	+6±5
<i>Ala</i>	—	—	+7±1	—	—	+7±5
<i>Asn</i>	+19±2*	-9±1	+33±5*	+20±3*	—	-6±3
<i>His</i>	+31±5*	—	—	—	+42±7*	+19±3*
<i>Lys</i>	+46±6*	+21±2*	-5±0,5	-18±3*	—	+4±2
<i>Ser</i>	+18±2*	—	—	—	—	-8±5
<i>Gln</i>	—	+8±1	+17±2	+12±2	—	+8±4
<i>Arg</i>	+29±5*	+18±3*	-4±0,5	—	—	+7±5
<i>Pro</i>	—	+6±5	+19±3*	+10±1	-22±3*	+20±3*
<i>Glu</i>	+39±5*	+7±5	-16±2*	-20±3*	—	+7±5
<i>Asp</i>	+6±5	—	—	—	+56±11*	+12±6
<i>Cys</i>	+9±5	—	—	—	—	+7±5
<i>Tyr</i>	—	+14±2	-18±3*	-12±1	-20±3*	+6±3
<i>Val</i>	—	-10±1	—	—	+55±9*	+9±5
<i>Thr</i>	—	—	+19±4*	+20±3*	+40±5*	-12±3
<i>Met</i>	—	—	-24±4*	-12±1	+57±7*	+10±5
<i>Leu</i>	+15±1	—	+33±5*	+10±1	+55±5*	+20±4*
<i>Ile</i>	+19±2*	—	+8±1	—	+41±7*	+10±2
<i>Phe</i>	—	-9±1	—	—	—	-15±7
<i>Trp</i>	-8±2	-8±1	+6±3	-8±1	-22±5*	+8±2

* $p < 0,05$ по сравнению с индексом площади в контроле; «—» — уровень контроля

В культуре миокарда старых крыс наблюдалась другая картина. Статистически достоверная стимуляция зоны роста эксплантатов выявлялась лишь при добавлении лизина и аргинина. При добавлении этих аминокислот в культуральную среду ИП эксплантатов увеличивался на 21 ± 2 и 24 ± 3 %, соответственно ($n=22$ в каждом эксперименте, $\rho < 0,05$), по сравнению с контрольными эксплантатами ($n=23$). Аспарагин, валин, фенилаланин, триптофан недостоверно ингибировали зону роста эксплантатов. Остальные аминокислоты либо недостоверно стимулировали рост эксплантатов миокарда молодых крыс, либо не оказывали действия на зону роста (ИП оставался на уровне контрольных значений). Таким образом, впервые выявлено изолированное влияние 20 кодируемых аминокислот на основные клеточные процессы — пролиферацию и апоптоз в эксплантатах ткани миокарда крыс разного возраста. В эксплантатах этой ткани мезодермального генеза стимулирующее пролиферацию действие было выражено у гидрофильных аминокислот с небольшой молекулярной массой,

причем все 5 аминокислот с заряженными боковыми радикалами (основные — у гистидина, лизина, аргинина и кислые — у аспарагина и глутаминовой кислоты) обладали стимулирующим эффектом. Результаты исследования свидетельствуют также о том, что при действии на эксплантаты старых крыс резко уменьшается — с 7 до 2 (то есть почти в 4 раза) — количество аминокислот, проявляющих стимулирующую активность в отношении клеток миокарда.

При скрининге кодируемых аминокислот в органотипической культуре ткани поджелудочной железы молодых крыс найдено, что аспарагин вызывает выраженную стимуляцию зоны роста, ИП увеличивался на 33 ± 5 % ($n=23$, $\rho < 0,05$) по сравнению с контрольными значениями ($n=22$). Стимулировали развитие зоны роста также пролин и треонин. Отмечалось статистически достоверное уменьшение ИП на 16–24 % при действии группы аминокислот — глутаминовой кислоты, тирозина, метионина. В эксплантатах поджелудочной железы старых крыс аспарагин и треонин стимулиро-

вали клеточную пролиферацию зоны роста, а статистически достоверное угнетение пролиферации отмечалось только при воздействии лизина. Таким образом, количество активно действующих на процессы пролиферации аминокислот снижалось с 6 у молодых крыс до 3 у старых, то есть уменьшалось в 2 раза.

При добавлении аминокислот в культуру ткани коры головного мозга молодых (3 мес) крыс получены следующие результаты. Стимулирующим статистически достоверным влиянием на ИП обладали: гистидин — ИП увеличивался на $42 \pm 7\%$ ($n=22$, $\rho < 0,05$) по сравнению с контролем ($n=20$); аспарагиновая кислота — ИП увеличивался на $56 \pm 11\%$ ($n=21$, $\rho < 0,05$) по сравнению с контролем ($n=23$). Вся группа гидрофобных аминокислот — валин, треонин, метионин, лейцин, изолейцин — также стимулировала процессы пролиферации, и ИП увеличивался на 40–57 % по сравнению с контролем. Ингибирующее статистически достоверное действие на ИП эксплантатов выявилось у глицина, пролина и триптофана — ИП уменьшался на 22–31 % по сравнению с контролем. Следовательно, выявлено 11 аминокислот, активно действующих на процессы стимуляции или угнетения пролиферации в тканях коры головного мозга молодых крыс. Другие явления наблюдались в эксплантатах коры головного мозга старых (24 мес) крыс. Количество активно действующих аминокислот снижалось до трех — гистидин, пролин, лейцин стимулировали пролиферацию, увеличивая ИП на 19–20 %. Таким образом, в эксплантатах коры головного мозга старых крыс, по сравнению с молодыми, число активно действующих аминокислот уменьшалось почти в 4 раза, так же как и в эксплантатах миокарда старых крыс.

Снижение количества активно действующих аминокислот в эксплантатах от старых животных связано, возможно, с нарушениями транспортных систем аминокислот при старении [14, 15]. Полученные нами данные об уменьшении числа аминокислот, активно действующих на пролиферационные процессы в тканях мезо-, энто- и эктодермального генеза в эксплантатах от старых животных (наряду с тем, что у тканеспецифических пептидов сохраняется стимулирующая активность в отношении эксплантатов от старых животных [4, 7]), подчеркивают необходимость пептидной регуляции основных клеточных процессов при старении.

Как было показано в предыдущих работах, при иммуногистохимическом исследовании экспрессии

проапоптозного белка P53 [6, 12] ингибирующее действие аминокислот происходит за счет развития процессов апоптоза. Необходимо отметить, что на ткани поджелудочной железы энтодермального генеза аминокислоты (глутаминовая кислота, тирозин, метионин у молодых крыс и лизин у старых крыс) оказывали апоптозинулирующее влияние. В постмитотических тканях миокарда и коры головного мозга, то есть в тканях мезо- и эктодермального генеза, у крыс старого возраста вообще не наблюдалось аминокислот с ингибирующим эффектом. Можно полагать, что процессы апоптоза, играющие важную роль в поддержании клеточного баланса, изменяются при старении в тканях мезо- и эктодермального генеза, в отличие от ткани энтодермального генеза — поджелудочной железы.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о том, что в тканях разного генеза стимуляцию клеточной пролиферации или ее угнетение за счет апоптоза осуществляют разные аминокислоты. На ткани мезодермального генеза (миокард) активно влияет группа низкомолекулярных гидрофильных аминокислот с заряженными боковыми радикалами, оказывая только стимулирующее воздействие на пролиферацию, как у молодых, так и у старых крыс. В тканях эктодермального генеза (кора головного мозга) другая группа аминокислот, а именно высокомолекулярные гидрофобные аминокислоты, вызывает стимуляцию или угнетение пролиферационных процессов, причем в эксплантатах от старых животных аминокислоты с проапоптозным действием не выявляются, в отличие от эксплантатов молодых крыс. В тканях энтодермального генеза (поджелудочная железа) аминокислоты оказывали стимулирующее и ингибирующее воздействие на клеточную пролиферацию в эксплантатах крыс как молодого, так и старого возраста.

Существенным является то, что в эксплантатах старых крыс снижается количество активно действующих аминокислот: в тканях энтодермального генеза — в 2 раза, и особенно в тканях мезо- и эктодермального генеза — почти в 4 раза. Учитывая также нарушения всасывания аминокислот в желудочно-кишечном тракте при старении, необходимо для регуляции основных клеточных процессов использовать биорегуляторные пептиды в терапевтических целях, в том числе при болезнях, ассоциированных с возрастом.

Литература

1. Белокрылов Г. А., Деревнина О. Н., Попова О. Я. Различия в иммунном ответе, фагоцитозе и детоксицирующих свойствах под влиянием пептидных и аминокислотных препаратов // Бюл. exper. биол. 1995. Т. 118. № 2. С. 509–512.
2. Калюнов В. Н. Биология фактора роста нервной ткани. Минск: Наука и техника, 1986.
3. Кричевский А. И., Лукаш С. А., Шугалин В. И. и др. Аминокислоты. Ростов н/Д, 1983.
4. Чалисова Н. И., Быков Н. М., Зезюлин П. Н. Реципрокные соотношения пролиферативной активности в центральной и периферической зонах органотипической культуры селезенки при действии вилона у крыс разного возраста // Успехи геронтол. 2003. Т. 11. С. 104–108.
5. Чалисова Н. И., Пенниайнен В. А., Ноздрачев А. Д. Регулирующее действие аминокислот в органотипической культуре лимфоидных тканей с различной степенью зрелости // Докл. РАН. 2003. Т. 389. № 2. С. 117–119.
6. Чалисова Н. И., Пенниайнен В. А., Хаазе Г. Регулирующая роль некоторых аминокислот при развитии апоптоза в культуре нервной и лимфоидной ткани // Рос. физиол. журн. 2002. Т. 88. № 5. С. 627–633.
7. Чалисова Н. И., Хавинсон В. Х., Ноздрачев А. Д. Модулирующий и протекторный эффекты пептидов тимуса в культуре лимфоидной ткани // Докл. АН. 1999. Т. 379. № 3. С. 411–413.
8. Шатаева Л. К., Хавинсон В. Х., Ряднова И. Ю. Пептидная саморегуляция живых систем. СПб.: Наука, 2003.
9. Arai T., Hiromatsu K., Nishimura H., Hamid G. Endogenous interleukin 10 prevents apoptosis in macrophages during Salmonella infection // Biochem. biophys. Res. Commun. 1995. Vol. 213. № 2. P. 600–607.
10. Bing W., Junbao D., Jianguang Q. et al. L-arginine impacts pulmonary vascular structure in rats with an aortocaval shunt // J. surg. Res. 2002. Vol. 108. № 1. P. 20–31.
11. Booth P. J., Humpherson P. G., Watson T. J. et al. Amino acid depletion and appearance during porcine preimplantation embryo development in vitro // Reproduction. 2005. Vol. 130. № 5. P. 655–668.
12. Chalisova N. I., Zakutskii A. Effect of amino acids on cell proliferation and P53 expression in neonatal rats // Cell Biol. Int. 2008. Vol. 32. № 2. P. 1574–1577.
13. Chen R. W., Qin Z. H., Ren M. Regulation of c-Jun N-terminal kinase, p38 kinase and AP-1 DNA binding in cultured brain neurons: roles in glutamate excitotoxicity and lithium neuroprotection // J. Neurochem. 2003. Vol. 84. № 3. P. 566–575.
14. Cid C., Alvarez-Cermeno J. C., Regidor I. et al. Low concentrations of glutamate induce apoptosis in cultured neurons: implications for amyotrophic lateral sclerosis // J. Neurol. Sci. 2003. Vol. 206. № 1. P. 91–95.
15. Fratelli M., Gagliardini V., Galli G. et al. Autocrine interleukin-1 beta regulates both proliferation and apoptosis in EL4-6.1 thymoma cells // Blood. 1995. Vol. 85. № 12. P. 3532–3537.
16. Fu Y. M., Yu Z. X., Li Y. Q. et al. Specific amino acid dependency regulates invasiveness and viability of androgen-independent prostate cancer cells // Nutr. Cancer. 2003. Vol. 45. № 1. P. 60–73.
17. Gerarde H. W., Jones M., Winnick T. Protein synthesis and amino acid turnover in tissue culture // J. biol. Chem. 1966. Vol. 1. P. 51–68.
18. Kim K. Y., Moon J. I., Lee E. J. et al. The effect of L-arginine, a nitric oxide synthase substrate, on retinal cell proliferation in the postnatal rat // Dev. Neurosci. 2002. Vol. 24. № 4. P. 313–321.
19. Kimball S. R., Jefferson L. S. New functions for amino acids: effects on gene transcription and translation // Amer. J. clin. Nutr. 2006. Vol. 83. № 2. P. 500–507.
20. Kimura M., Ogihara M. Effects of branched-chain amino acids on DNA synthesis and proliferation in primary cultures of adult rat hepatocytes // Europ. J. Pharmacol. 2005. Vol. 510. № 3. P. 167–180.
21. Neame K. D. Effect of neutral alpha- and omega-amino acids and basic alpha-amino acids on uptake of L-histidine by intestinal mucosa, testis, spleen and kidney in vitro: a comparison with effect in brain // J. Physiol. 1966. Vol. 185. № 3. P. 627–645.
22. Oehler R., Roth E. Regulative capacity of glutamine // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2003. Vol. 6. № 3. P. 277–282.
23. Philip R., Campbell E., Wheatley D. N. Arginine deprivation, growth inhibition and tumour cell death: 2. Enzymatic degradation of arginine in normal and malignant cell cultures // Brit. J. Cancer. 2003. Vol. 88. № 4. P. 613–623.
24. Proud C. G. Amino acids and mTOR signalling in anabolic function // Biochem. Soc. Trans. 2005. Vol. 35. № 5. P. 1187–1190.
25. Suryawan A., Jeyapalan A. S., Orellana R. A. et al. Leucine stimulates protein synthesis in skeletal muscle of neonatal pigs by enhancing mTORC1 activation // J. neurol. Sci. 2008. Vol. 295. № 4. P. 868–875.
26. Suschek C. V., Schnirr O., Hemmrich K. et al. Critical role of L-arginine in endothelial cell survival during oxidative stress // Circulation. 2003. Vol. 107. № 20. P. 2607–2014.
27. Trulsson L., Sandström P., Sundqvist T. et al. The Influence of a load of L-arginine on serum amino acids and pancreatic apoptosis/proliferation and ATP levels in the rat // Pancreas. 2004. Vol. 29. № 4. P. 113–120.
28. Vary T. Oral leucine enhances myocardial protein synthesis in rats acutely administered ethanol // J. Nutr. 2009. Vol. 139. № 8. P. 1439–1444.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 447–452

A. V. Smirnov¹, N. I. Chalisova², G. A. Ryzhak¹, E. A. Kontsevaya¹

THE EFFECT OF THE CODED AMINO ACIDS ON THE DEVELOPMENT OF ORGANOTYPIC CULTURE OF THE DIFFERENT GENESIS TISSUES FROM YOUNG AND OLD RATS

¹ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: ibgu@medport.ru; ² I. P. Pavlov Institute of Physiology of RAS, 6 Nab. Makarova, St. Petersburg 199034; e-mail: ni_chalisova@mail.ru

The effect of 20 coded amino acids in concentration 10^{-12} M was investigated in organotypic tissue culture on the cell proliferation development in myocardium, pancreas, brain cortex tissue (the tissues of meso-, ento- and ectodermal genesis accordingly) explants in 3- and 24-months old rats. The different effect was observed in the tissues of different genesis. The group of low molecular mass hydrophile amino acids with the charge chains stimulated the cell proliferation in the young and old rats. The other group of high molecular mass hydrophobe amino acids stimulated the cell proliferation in the young and old rats brain cortex. The number of active amino acids decreased significantly in the old rats — 2 times in the entodermal tissues and 4 times in the meso- and ectodermal tissues, reflecting the disturbances of the amino acid transport by aging.

Key words: organotypic tissue culture, amino acids, aging

Л. В. Васильева¹, Д. И. Лахин²

ВЛИЯНИЕ АРТРОФООНА НА ТЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

¹ Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10; e-mail: sanc@vsma.ac.ru; ² Центральная городская клиническая больница, 398035 Липецк; ул. Космонавтов, 39; e-mail: cgkb@lipetsk.ru

В статье отражены наблюдаемые эффекты Артрофоона в отношении проявлений метаболического синдрома у больных ревматоидным артритом. Пациенты основной группы получали Артрофоон на протяжении 12 мес по 4 табл. в сут, при этом удалось стабилизировать артериальное давление, достичь достоверного снижения уровня мочевой кислоты, улучшения показателей липидного спектра крови, снижения массы тела. Таким образом, было отмечено положительное влияние препарата на основные проявления метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, ревматоидный артрит, Артрофоон

Метаболический синдром (МС), в основе которого лежит инсулинорезистентность [16], в последние годы привлекает все более пристальное внимание врачей. Это связано с широким распространением МС — до 25–30% взрослого населения, по разным данным [6, 14, 17]. Кроме того, распространенность данной патологии растет с возрастом и существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунная ревматическая патология, одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний, частота которого также увеличивается с возрастом [4, 10]. Кроме того, было выявлено, что РА существенно повышает частоту развития инфарктов и инсультов [5, 7]. В свою очередь, МС представляет собой набор признаков, каждый из которых является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, а сочетание нескольких компонентов существенно повышает опасность их развития [15]. Полученные данные являются основой для поиска новых, более эффективных методов коррекции МС в данной группе больных.

В лечении РА широко используют «Артрофоон» — препарат, представляющий собой аффинно очищенные антитела к человеческому фактору некроза опухоли- α (TNF- α): смесь гомеопатиче-

ских разведений С12, С30, С200. В патогенезе РА TNF- α занимает центральное место: это один из провоспалительных цитокинов, индуцирующих синтез медиаторов, поддерживающих воспаление и способствующих разрушению суставов [9].

Кроме того, известно, что при ожирении, одном из признаков МС, адипоциты висцеральной жировой ткани синтезируют ряд гормонально активных веществ, одним из которых является TNF- α [12]. Последний не только усугубляет течение РА, индуцирует образование других провоспалительных цитокинов, но и приводит к уменьшению мышечной массы и атрофии мышц [3]. Таким образом, Артрофоон способен оказывать влияние не только на суставной синдром при РА, но и на проявления МС. Однако эффекты данного препарата в отношении МС остаются малоизученными.

Цель исследования — оценка эффективности Артрофоона в отношении проявлений МС у больных РА.

Материалы и методы

В обследование включены 65 больных РА с МС. Все пациенты находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении Центральной городской клинической больницы Липецка в 2006–2008 гг. Обследованные больные были подразделены на две группы: контрольная — 31 больной РА с диагностированным МС (24 женщины и 7 мужчин от 46 до 72 лет), получавший патогенетическое лечение РА; основная — 34 пациента с РА и МС (27 женщин и 7 мужчин от 45 до 72 лет), получавшие на фоне патогенетической терапии РА препарат «Артрофоон».

При поступлении в стационар у всех больных, включенных в исследование, был диагностирован МС на основании критериев, разработанных комитетом экспертов Национальной образователь-

ной программы по холестерину (NCEP АТРИИ, 2001 г.). МС устанавливали при наличии у пациента трех и более признаков [18]:

- абдоминальное ожирение (окружность талии >102 см у мужчин, >88 см у женщин);
- уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
- ХС ЛПВП <1 ммоль/л у мужчин, $<1,3$ ммоль/л у женщин;
- артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.);
- показатели глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л.

В исследование не включали больных, имеющих противопоказания к назначению Артрофоона: гипоксические состояния (сердечная или дыхательная недостаточность); декомпенсация функций печени и почек; повышенная чувствительность к Артрофоону или другим компонентам препарата. По мере необходимости пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты, средства базисной терапии, гипотензивную терапию и другие средства симптоматического лечения.

Антропометрические методы исследования включали измерение роста (см), массы тела (кг), окружностей талии (ОТ, см) и бедер (ОБ, см). На основании проведенных измерений подсчитывали индекс массы тела (ИМТ, кг/м²) по формуле Кетле — отношение массы тела (кг) к росту (м), возведенному в квадрат, и отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Полученные результаты использовали для оценки физического развития пациентов.

Биохимическими методами определяли уровень глюкозы, показатели липидного спектра: холестерина суммарного, холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛПВП) и низкой плотности (ХС ЛПНП), индекса атерогенности, триглицеридов; концентрацию мочевой кислоты, а также уровень СОЭ.

Стратификацию по степени риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний больных РА с артериальной гипертензией проводили согласно рекомендациям, разработанным экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (2000).

АД определяли ручным методом в состоянии покоя в положении больного сидя по методу Н. С. Короткова путем трехкратного измерения с 5-минутными интервалами. Артрофоон назначали по 1 табл. 4 раза в сут сублингвально. В контрольной и основной группах отслеживали антропометрические и биохимические показатели на 1–3-й, 7–10-й дни стационарного лечения, а также спустя

3, 6 и 12 мес. Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel пакета Microsoft Office 2003. Подсчитывали величину средней, ошибки средней. Достоверность различий изученных показателей в контрольной и опытной группах определяли по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В начале исследования достоверных различий по биохимическим и антропометрическим данным, выраженности суставного синдрома среди пациентов контрольной и основной групп обнаружено не было. Пациенты основной группы на протяжении 12 мес ежедневно принимали Артрофоон по 1 табл. 4 раза в сут сублингвально. Побочных нежелательных эффектов препарата среди данной группы больных за время исследования обнаружено не было.

Динамика биохимических показателей. В контрольной группе уровень общего холестерина на протяжении всего исследования достоверно не менялся, однако отмечалась тенденция к увеличению данного показателя (за 12 мес — на 3,7%). Уровень триглицеридов достоверно вырос к концу исследования, составив 107,5% от первоначальных значений ($p < 0,05$). В это же время уровень ХС ЛПВП достоверно уменьшился на 9,8% ($p < 0,05$), а показатели ХС ЛПНП ($p < 0,05$) и индекса атерогенности ($p < 0,001$) увеличились на 7 и 13,8%, соответственно, к исходу 12-го месяца (табл. 1).

В основной группе было отмечено достоверное снижение уровня общего холестерина спустя 6 мес на 11% ($p < 0,01$) и через 12 мес — на 12,6% ($p < 0,001$). Уровень триглицеридов достоверно снизился к концу исследования, составив 82,3% от первоначальных значений ($p < 0,05$). Было выявлено достоверное увеличение показателя ХС ЛПВП через 12 мес на 7,8% ($p < 0,05$). Уровень ХС ЛПНП достоверно снизился через 6 мес на 8,1% ($p < 0,05$), к концу исследования — на 8,8% ($p < 0,01$). Показатели индекса атерогенности были также достоверно ниже: через 6 мес снижение составило 12,4% ($p < 0,05$), через 12 мес — 16,9% ($p < 0,01$).

Достоверные различия в контрольной и основной группах по уровню общего холестерина были получены через 6 ($p < 0,01$) и 12 мес ($p < 0,001$). Уровень триглицеридов в основной группе оказался достоверно ниже по отношению к контрольной

Динамика показателей липидного спектра крови у больных обеих групп за 12 мес

Показатель	Группа	1–3-й день	7–10-й день	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
Общий холестерин, ммоль/л	контрольная	6,0±0,15	5,8±0,14	6,09±0,15	6,12±0,14	6,22±0,16
	основная	6,1±0,16	6,0±0,17	5,72±0,16	5,43±0,15	5,33±0,15
<i>p</i>		нд	нд	нд	<0,01	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	контрольная	2,39±0,14	2,34±0,13	2,41±0,14	2,49±0,15	2,57±0,12
	основная	2,43±0,15	2,24±0,16	2,17±0,14	2,08±0,15	2,00±0,13
<i>p</i>		нд	нд	нд	нд	<0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	контрольная	1,02±0,04	1,05±0,02	0,97±0,03	0,96±0,03	0,92±0,02
	основная	1,02±0,03	1,03±0,02	1,06±0,03	1,08±0,03	1,10±0,02
<i>p</i>		нд	нд	<0,05	<0,01	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	контрольная	4,00±0,11	3,79±0,10	4,11±0,12	4,23±0,09	4,28±0,08
	основная	4,07±0,11	3,95±0,10	3,78±0,11	3,74±0,10	3,71±0,09
<i>p</i>		нд	нд	<0,05	<0,001	<0,001
Индекс атерогенности, ед.	контрольная	5,01±0,19	4,8±0,19	5,2±0,17	5,4±0,18	5,7±0,17
	основная	5,10±0,20	4,83±0,18	4,59±0,18	4,47±0,16	4,28±0,15
<i>p</i>		нд	нд	<0,05	<0,001	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: нд — различия не достоверны

группе больных к концу исследования ($p < 0,01$). Достоверно выше в основной группе был показатель ХС ЛПВП спустя 3 ($p < 0,05$), 6 ($p < 0,01$) и 12 мес исследования ($p < 0,001$). Достоверные различия удалось получить по уровню ХС ЛПНП и индекса атерогенности через 3 ($p < 0,05$), 6 и 12 мес ($p < 0,001$).

Уровень гликемии в контрольной группе достоверно не менялся, однако отмечалась тенденция к постоянному росту данного показателя до 102,8 % к концу исследования. В основной же группе отмечалась обратная тенденция к снижению данного показателя до 93,4 % к концу исследования, статистически недостоверная (табл. 2). При сравнении данного показателя между пациентами контрольной и основной групп достоверных различий также обнаружено не было.

Уровень мочевой кислоты в контрольной группе достоверно не менялся, однако этот показатель постоянно рос и к концу исследования увеличился на 11,9 %. В основной группе больных концентрация мочевой кислоты достоверно снизилась через 6 мес на 12,4 % ($p < 0,05$), составив к концу исследования 85,8 % ($p < 0,05$) от первоначальных значений. Достоверные различия по уровню урикемии в двух группах были достигнуты через 3 ($p < 0,05$), 6 и 12 мес ($p < 0,001$), см. табл. 2.

Динамика антропометрических показателей. У пациентов контрольной группы было отмечено достоверное увеличение массы тела к концу исследования на 6,4 % ($p < 0,05$). Достоверных изменений ИМТ отмечено не было, однако наблюдалась тенденция к увеличению этого показателя на протяжении всего исследования (табл. 3).

Уровень гликемии и урикемии у пациентов обеих групп за 12 мес

Показатель	Группа	1–3-й день	7–10-й день	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
Глюкоза, ммоль/л	контрольная	6,01±0,19	6,02±0,22	6,08±0,14	6,11±0,13	6,18±0,15
	основная	6,38±0,18	6,05±0,12	6,11±0,11	5,97±0,10	5,96±0,11
<i>p</i>		нд	нд	нд	нд	нд
Мочевая кислота, мкмоль/л	контрольная	324,3±16,4	325,7±16,5	339,4±17,0	358,7±18,4	362,9±18,7
	основная	320,3±15,8	303,4±11,7	288,4±11,4	280,7±10,9	274,7±9,20
<i>p</i>		нд	нд	<0,05	<0,001	<0,001

Антропометрические показатели у пациентов обеих групп за 12 мес

Показатель	Группа	1–3-й день	7–10-й день	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
Масса тела, кг	контрольная	92,4±2,01	93,3±1,99	95,2±2,04	96,1±2,05	98,3±2,00
	основная	91,3±2,14	90,7±2,10	86,8±2,03	85,2±2,07	84,7±2,01
<i>p</i>		нд	нд	<0,01	<0,001	<0,001
ИМТ, кг/м ²	контрольная	33,9±0,88	34,2±0,67	34,9±1,09	35,3±1,12	36,0±1,14
	основная	33,7±0,89	33,4±0,90	32,1±1,29	31,5±0,97	31,2±0,86
<i>p</i>		нд	нд	нд	<0,05	<0,01
ОТ, см	контрольная	108,0±1,02	108,2±1,03	108,9±0,90	109,4±0,92	110,3±0,95
	основная	108,6±1,55	108,1±1,37	106,1±1,08	104,8±1,01	103,5±0,89
<i>p</i>		нд	нд	нд	<0,01	<0,001
ОБ, см	контрольная	115,6±2,03	115,8±2,00	116,1±1,97	116,5±1,98	117,4±0,99
	основная	118,5±1,97	118,2±1,92	117,7±2,02	116,4±1,89	115,7±1,82
<i>p</i>		нд	нд	нд	нд	нд
ОТ/ОБ	контрольная	0,93±0,01	0,93±0,01	0,94±0,01	0,94±0,01	0,94±0,01
	основная	0,92±0,01	0,91±0,01	0,90±0,01	0,90±0,01	0,89±0,01
<i>p</i>		нд	нд	нд	нд	<0,001

Достоверных изменений показателей ОТ, ОБ и отношения ОТ/ОБ в контрольной группе обнаружено не было, хотя также отмечалась тенденция к их увеличению на 2,1; 1,6 и 1,1 %, соответственно, к концу 12 мес (см. табл. 3).

У больных основной группы масса тела достоверно снизилась спустя 6 мес на 6,7 % ($p < 0,05$), а через 12 мес — на 7,2 % ($p < 0,01$). ИМТ к концу исследования достиг 92,6 % от первоначального ($p < 0,05$). Достоверное снижение ОТ было достигнуто через 6 мес и составило 3,5 % ($p < 0,05$), а к концу 12 мес — 4,7 % ($p < 0,01$). Показатель ОБ и индекс ОТ/ОБ в основной группе на протяжении исследования достоверно не менялся.

При сравнении антропометрических показателей среди пациентов обеих групп было выявлено достоверное снижение массы тела в основной группе через 3 мес ($p < 0,01$); уменьшение массы тела ($p < 0,001$), ИМТ ($p < 0,05$) и ОТ ($p < 0,01$) — че-

рез 6 мес, а через 12 мес достоверно ниже в основной группе оказались масса тела, ОТ, ОТ/ОБ ($p < 0,001$) и ИМТ ($p < 0,01$), см. табл. 3.

Динамика артериального давления. За время нахождения больных контрольной и основной групп на стационарном лечении им была подобрана адекватная гипотензивная терапия, причем препаратами выбора считались метаболически нейтральные ингибиторы АПФ [12]. Адекватность гипотензивной терапии подтверждает достоверность снижения цифр систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) через 7–10 дней от начала терапии в обеих группах ($p < 0,001$). Однако в контрольной группе достоверность снижения ДАД через 6 и 12 мес уменьшалась ($p < 0,01$ и $p < 0,05$, соответственно), табл. 4. Кроме того, среди пациентов, получавших Артрофон, 7 человек (20,6 %) к концу исследования сумели сократить среднесуточную дозировку гипотензивных

Динамика показателей артериального давления у пациентов обеих групп

Показатель	Группа	1–3-й день	7–10-й день	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
САД, мм рт. ст.	контрольная	162,4±3,01	127,3±0,97	139,8±1,04	140,3±1,07	142,1±1,21
	основная	162,7±3,48	126,9±1,07	128,7±0,93	125,9±0,91	125,4±0,89
<i>p</i>		нд	нд	<0,001	<0,001	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	контрольная	90,4±1,48	80,1±0,45	83,1±0,63	84,9±0,62	86,3±0,77
	основная	91,4±2,14	80,7±0,52	80,9±0,55	80,5±0,47	80,2±0,45
<i>p</i>		нд	нд	<0,01	<0,001	<0,001

Динамика показателя СОЭ у пациентов обеих групп на протяжении 12 мес

Показатель	Группа	1–3-й день	7–10-й день	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
СОЭ, мм/ч	контрольная	35,9±0,99	20,6±0,93	31,4±0,94	34,7±1,03	38,1±1,07
	основная	37,4±1,21	17,8±1,03	17,3±0,93	15,8±0,84	13,6±0,89
<i>p</i>		нд	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001

препаратов вдвое, а 2 больных (5,9%) отказались от их приема.

Достоверность различий уровня САД между пациентами контрольной и основной групп появилась уже через 3 мес и сохранилась до конца исследования ($p < 0,001$). Различия уровня ДАД были очевидны через 3 ($p < 0,05$), 6 и 12 мес ($p < 0,001$), см. табл. 4.

Динамика показателя СОЭ. У пациентов контрольной группы за время стационарного лечения отмечалось достоверное снижение уровня СОЭ на 7–10-е сутки на 42,6% ($p < 0,001$) в результате адекватно подобранной противовоспалительной и базисной терапии. Спустя 3 мес данный показатель оставался достоверно ниже первоначальных значений, составив 87,5% ($p < 0,01$). Однако в дальнейшем достоверных изменений в отношении уровня СОЭ по отношению к первоначальным значениям обнаружено не было: через 6 мес — 96,7%, через 12 мес — 106,1% (табл. 5). В группе больных, получавших Артрофоон, данный показатель достоверно снизился уже на 7–10-е сутки на 45,6% ($p < 0,001$) и оставался достоверно ниже первоначальных значений на протяжении всего исследования ($p < 0,001$).

При сравнении уровня СОЭ среди пациентов контрольной и основной групп выяснялось, что данный показатель был достоверно ниже в основной группе больных на 7–10-е сутки ($p < 0,05$) и спустя 3, 6 и 12 мес ($p < 0,001$).

На сегодня известно, что Артрофоон оказывает противовоспалительное и анальгезирующее действие, изучена его эффективность в отношении лечения ревматоидного артрита, периартрита и других ревматических заболеваний, характеризующихся хроническим течением воспалительного процесса [1, 2, 8, 11, 13], также отмечена его хорошая переносимость.

В нашем исследовании на фоне применения Артрофоона в дозировке 4 табл. в сут сублингвально на протяжении 12 мес побочных нежелательных реакций отмечено не было. При этом удалось достичь достоверного снижения уровня мочевой кислоты на 14,2%. На фоне лечения также было

отмечено улучшение липидного спектра крови: показатели общего холестерина достоверно уменьшились через 6 мес на 11%, через 12 мес — на 12,6%, уровень триглицеридов уменьшился на 11,7% к концу исследования. Показатель ХС ЛПВП достоверно увеличился к концу исследования, составив 107,8% от первоначального. Уровень ХС ЛПНП достоверно снизился через 6 мес на 8,1%, к исходу 12-го месяца — на 8,8%. Достоверное снижение индекса атерогенности было обнаружено через 6 и 12 мес (на 12,4 и 16,9%, соответственно). На фоне терапии Артрофооном больные, существенно не ограничивая себя в питании и не расширяя объема физических нагрузок, смогли похудеть в среднем на 6,6 кг, что составило 7,2% от массы тела. Достоверное снижение ОТ было обнаружено через 6 и 12 мес (3,8 см — 3,5% и 5,1 см — 4,7%, соответственно). Среди пациентов основной группы было также отмечено достоверное снижение уровня СОЭ до 45,6%. У пациентов, получавших Артрофоон, удалось стабилизировать артериальное давление. Кроме того, среди пациентов основной группы 7 человек (20,6%) к концу исследования сумели сократить среднесуточную дозировку гипотензивных препаратов вдвое, а 2 больных (5,9%) отказались от их приема, в то время как у пациентов контрольной группы после стационарного лечения показатели артериального давления постоянно росли, несмотря на проводимую гипотензивную терапию. Данные факты отражают положительное влияние терапии Артрофооном на течение МС у пациентов с ревматоидным артритом.

Выводы

Таким образом, полученные результаты подтверждают существенное благоприятное воздействие препарата на течение метаболического синдрома путем снижения массы тела, уменьшения окружности талии, снижения концентрации уровня мочевой кислоты, стабилизации артериального давления, улучшения липидного спектра крови. Это дает основание говорить об эффективности

Артрофоона у пациентов с ревматоидным артритом в отношении основных проявлений метаболического синдрома, демонстрируя необходимость и целесообразность его назначения для лечения данной категории больных.

Литература

1. Алиханов Б. А. Артрофоон в лечении остеоартроза // Клинический геронтолог. 2004. № 12. С. 63–66.
2. Алиханов Б. А. Артрофоон в лечении остеоартроза // Клинический геронтолог. 2006. № 2. С. 51–54.
3. Арутюнов Г. П. Какексия у больных с хронической сердечной недостаточностью. Каков масштаб проблемы? Что мы знаем и что нам делать? // Сердечная недостаточность. 2001. Т. 2. № 3. С. 101–104.
4. Багирова Г. Г. Избранные лекции по ревматологии. М.: Медицина, 2008.
5. Грунина Е. А., Гальперин Е. В., Юдович Е. А. Функция эндотелия при ревматоидном артрите и ишемической болезни сердца // Ревматология. 2005 (апрель). С. 12–13.
6. Дедов И. И. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. М., 2000.
7. Кремлева О. В., Колотова Г. Б. Ревматоидный артрит: влияние болезни на социальные аспекты качества жизни // Научно-практическая ревматология. 2004. № 2. С. 14–18.
8. Мазер Р. Ю. Применение препарата «Артрофоон» в практике хирурга амбулаторной службы // В сб.: Материалы II Научно-практического конгресса «Проблемы современной ревматологии». М., 27 апреля 2005. С. 63–66.
9. Насонов Е. Л., Насонова В. А. Ревматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
10. Насонова В. А., Насонов Е. Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Рук. для практикующих врачей. М.: Литтера, 2003.
11. Хитров Н. А. Лечение Артрофооном различных вариантов периартрита плечевого сустава // В сб.: Материалы III Научно-практического конгресса «Проблемы современной ревматологии». М., 26 апреля 2006. С. 42–45.
12. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Профилактика, диагностика и лечение метаболического синдрома. М., 2005.
13. Шостак Н. А., Павленко А. Ю., Хоменко В. В. Исследование эффективности и безопасности препарата Артрофоон для лечения болевого синдрома у больных остеоартрозом коленного сустава // Вестник РГМУ. 2005. Т. 8. № 47. С. 45–48.
14. Haffner S. M., Valdez R. A., Hazuda H. P. Prospective analyses of the insulin resistance syndrome (Syndrome X) // Diabetes. 1992. Vol. 41. P. 715–722.
15. Lemieux S. Genetic susceptibility to visceral obesity and related clinical implications // Int. J. Obes. 1997. Vol. 21. № 10. P. 831–838.
16. Reaven G. V. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. 1988. Vol. 37. P. 1595–1607.
17. Tam C. S., Heersche J. N. M., Murray T. M. Parathyroid hormone stimulated the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effect of intermittent and continuous administration // Endocrinology. 1982. Vol. 110. P. 505–512.
18. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) NIH Publication, 2005. Vol. 5, № 01-3670.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 453–458

L. V. Vasilieva¹, D. I. Lakhin²

INFLUENCE OF ARTROFOON ON THE CURRENT OF THE METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

¹N. N. Burdenko State Medical Academy, 10 ul. Studencheskaya, Voronezh 394036; e-mail: canc@vsma.ac.ru;

²Central City Clinical Hospital, 39 ul. Cosmonavtov, Lipetsk 398035; e-mail: cgkb@lipetsk.ru

This article shows observable effects of Artrofoon concerning displays a metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis. Patients of the basic group received Artrofoon throughout 12 months by 4 tablets a day, thus it was possible to reach authentic decrease in level of uric acid, improvement of indicators of a lipid spectrum of blood, weight reduction, to stabilise arterial pressure. Thus, positive influence of the preparation on the basic displays of a metabolic syndrome has been noted.

Key words: metabolic syndrome, rheumatoid arthritis, Artrofoon

А. В. Махнёва, Л. П. Свиридкина, С. Г. Топорова

РОЛЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В РАЗВИТИИ ИНВОЛЮТИВНЫХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Российский геронтологический научно-клинический центр Росздрава, 129226 Москва, ул. 1-я Леонова, 16;
e-mail: personacat@mail.ru

У 135 больных разного возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС) исследовали токсичность плазмы крови в комплексе с биохимическим анализом крови. Исследования проводили методом биотестирования на приборе «Цитоэксперт». Токсичность плазмы крови зарегистрировали у 85% больных среднего, у 87% пожилого и у 95% старческого возраста с ИБС, что свидетельствует о развитии у них синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ). Между возрастом пациентов и уровнем токсичности плазмы крови выявлена прямая корреляция ($R=0,22$; $t=2,18$; $p<0,05$). Токсичность плазмы крови вне зависимости от возраста пациентов увеличивалась при повышении у них уровня глюкозы более 5,5 ммоль/л, мочевины более 8,0 ммоль/л и лактатдегидрогеназы более 410 ЕД/л. Возрастное нарастание интоксикации не связано с повышением уровня глюкозы, мочевины и лактатдегидрогеназы, поскольку их концентрация в сыворотке крови у больных разного возраста с ИБС не различалась. Прямая корреляция между уровнем токсичности плазмы крови и возрастом свидетельствует о патогенетической роли синдрома ЭИ в развитии инволютивных и патологических процессов у больных пожилого и старческого возраста с ИБС и диктует необходимость поиска средств и методов его купирования.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, ишемическая болезнь сердца, пожилой и старческий возраст

Изучение возрастных особенностей патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС) продолжает оставаться актуальным в связи с широким распространением заболевания [2, 12] и увеличением частоты его возникновения по мере старения населения [6, 17]. В этой связи представляет интерес уточнение роли эндогенной интоксикации (ЭИ) в развитии инволютивных и патологических процессов у больных пожилого и старческого возраста с ИБС.

В последние годы отмечается тенденция к универсализации синдрома ЭИ [10]. Считается, что основные причины развития ЭИ различного генеза однотипны: возникновение системного (генерализованного) воспаления (systemic inflammatory

response syndrome — SIRS), к которому могут привести такие патологические процессы, как тканевая деструкция, гипоксия тканей, вегетация микрофлоры, хроническое отравление [11, 20, 21]. Независимо от причины ЭИ, выделяют три основных механизма ее формирования: увеличение образования метаболитов; недостаточная их утилизация и обезвреживание; затруднение их выведения из интерстициальной ткани в лимфу и кровь. В конечном счете, ЭИ рассматривают как неспецифический признак нарушения баланса между образованием и утилизацией эндогенных веществ [3, 16]. Ее развитию, несомненно, будут способствовать возникающие по мере старения изменения в системе окологлобулярного гуморального транспорта, ограничивающие как доставку в межклеточный матрикс необходимых для клеток питательных веществ, лекарств и кислорода, так и выведение продуктов обмена веществ [14–16]. У больных пожилого возраста частота выявления токсемии возрастает, что объясняется нарушением метаболизма, преобладанием катаболических процессов, снижением работы дезинтоксикационных систем [1, 3]. В экспериментах на животных показано, что одним из механизмов развития ЭИ по мере старения является прогрессирующее угнетение интерстициального гуморального транспорта и лимфатического дренажа тканей [14]. Накопившиеся в межклеточном матриксе метаболиты и ксенобиотики еще более усугубляют нарастающее с возрастом угнетение антитоксической и дренажной функции лимфатической системы [14, 15] и запускают комплекс реакций: активацию фагоцитоза, продукции цитокинов, систем калликреин-кинина, комплемента, свертывания крови и лимфы [5, 16]. Прогрессирующая интоксикация ведет к снижению активности окислительных ферментов, паде-

нию способности к адаптации при уменьшении напряжения кислорода в крови, нарастанию явлений циркуляторной и тканевой гипоксии.

Современная концепция ЭИ подразумевает связь патогенеза заболевания с воздействием на организм токсических продуктов, образующихся в нем самом в результате нарушений вегетативных функций. Совокупность патологических факторов ЭИ вызывает повреждение клеточных структур с последующим развитием органной и полиорганной недостаточности [7]. Первоначально ЭИ была описана при критических состояниях (шок, сепсис, панкреонекроз, ожоговая болезнь, уремия и так далее), при которых значительные метаболические нарушения, приводя к почечной или легочной недостаточности, желудочно-кишечным кровотечениям и так далее, являлись причиной гибели пациентов [10]. Детальное изучение клинических и лабораторных изменений позволило выявить наличие ЭИ и при значительно более благоприятно протекающих заболеваниях [22], при которых она не является фатальной, но значительно ухудшает качество жизни больных: при деформирующем остеоартрозе [19], ревматоидном артрите [9], респираторных заболеваниях у детей [8] и так далее. Одной из наиболее чувствительных к действию повреждающих факторов ЭИ является сердечно-сосудистая система [7]. Установлено, что синдром ЭИ развивается у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [13], с инфарктом миокарда и ИБС [3, 4, 7]. Выявлена тесная связь между параметрами Холтеровского мониторирования ЭКГ и показателями тяжести ЭИ: у больных с выраженной ЭИ регистрируются учащение сердечных сокращений, снижение вариабельности сердечного ритма, повышение эктопической активности миокарда, свидетельствующие о высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений [11]. Эти факты дают основание предполагать, что продукты нарушенного метаболизма, образующиеся при хронической ишемии, выступают как мощный фактор, дестабилизирующий атеросклеротические бляшки артерий сердца и мозга, что и обуславливает повышенный риск развития инфаркта миокарда, внезапной смерти и инсультов. Однако патогенетическая роль ЭИ в развитии инволютивных и патологических процессов у больных пожилого и старческого возраста с ИБС изучена недостаточно, что и послужило целью данного исследования.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе отделения гериатрической кардиологии ФГУ «Российский геронтологический научно-клинический центр Росздрава» (Москва). В исследование были включены 135 больных среднего ($n=20$), пожилого ($n=93$) и старческого ($n=22$) возраста с установленным при поступлении в стационар диагнозом ИБС, стенокардией II–III ФК. Всем больным проводили определение токсичности плазмы крови и ее биохимического состава.

Для выявления ЭИ используют лабораторные методы, позволяющие оценить степень ее тяжести по тем или иным показателям крови: уровню деструктивных изменений лейкоцитов (цитоморфологический метод), количеству иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов (иммунологический метод), концентрации продуктов перекисного окисления липидов, молекул средней массы и др. (биохимический метод) [13, 18]. Однако эти методы отличаются малой специфичностью. К наиболее объективным способам выявления ЭИ, отличающимся точностью, простотой и оперативностью, относится биотестирование.

Для диагностики синдрома ЭИ нами применен метод микроэлектрофореза клеток спирулины после контакта их с плазмой больного на приборе «Цитоэксперт»*. Принцип его действия основан на способности живых клеток, обладающих электрическим зарядом, осуществлять в буферном растворе под действием переменного электрического тока возвратно-поступательное движение. Материалом для исследования явилась плазма крови больных, взятая натошак из кубитальной вены. До начала работы тестовые клетки (сушеная водоросль *Spirulina platensis*, фирма «Nutri-Care», США) помещали в дистиллированную воду в соотношении 5 мг клеток на 1 мл воды. Емкость с водой интенсивно встряхивалась в течение 1–2 мин. Отцентрифугированную плазму крови пациента разводили дистиллированной водой в соотношении 1:1. В центр рабочей зоны выдвижной платформы вносили 25 мкл разведенной плазмы крови больного и 25 мкл тестовых клеток и перемешивали их тонкой стеклянной палочкой. Каплю накрывали покровным стеклом, расположив его строго симметрично относительно черных графитовых

* Комплект устройств проведения клеточного микроэлектрофореза для экспресс-диагностики эндотоксикозов и других электрофоретических цитологических исследований (патенты № 2168176, № 2222809).

электродов, включали ток. Оценивали 100 клеток спирулины и рассчитывали долю подвижных клеток, у которых с помощью окуляра микрометра определяли амплитуду колебания. О токсичности плазмы крови пациентов судили по степени угнетения электрофоретической подвижности клеток спирулины. При отсутствии ЭИ число подвижных клеток спирулины должно превышать 90 %, амплитуда их движения должна быть 15–20 мкм.

Статистический анализ экспериментальных и клинических данных проводили методами вариационной статистики по Стьюденту для связанных и несвязанных между собой величин и рангового корреляционного анализа по Спирмену.

Результаты и обсуждение

У 85 % больных среднего возраста, у 87 % больных пожилого возраста и у 95 % больных старческого возраста выявлена токсичность плазмы крови. Частота встречаемости выраженной интоксикации увеличивалась к старческому возрасту: в среднем и пожилом возрасте количество больных, у которых плазма крови угнетала подвижность клеток спирулины более чем на 30 %, составляла 50–51 %, тогда как в старческом возрасте таких больных было 73 %. Токсичность плазмы крови не регистрировалась у 15 % пациентов среднего возраста, у 13 % больных пожилого возраста и только у 4 % пациентов старческого возраста (рисунк). Установлено, что доля подвижных в электрическом поле клеток спирулины и значения амплитуды их движений взаимосвязаны. Так, у пациентов со сниженным (менее 70 %) количеством подвижных клеток спирулины отмечены низкие показатели амплитуды их колебаний.

При анализе динамики средних значений показателей установлено, что доля подвижных в электрическом поле клеток спирулины и амплитуда их колебаний после контакта с плазмой крови пациентов среднего и пожилого возраста не различались, тогда как у пациентов старческого возраста они уменьшились (табл. 1).



Распределение больных разного возраста с ИБС в зависимости от выраженности токсичности плазмы крови

Между возрастом пациентов и уровнем токсичности плазмы крови регистрировалась прямая связь ($R=0,22$; $t=2,18$; $p<0,05$).

Токсичность плазмы крови нарастала у пациентов с повышенным уровнем глюкозы (более 5,5 ммоль/л), мочевины (более 8,0 ммоль/л) и лактатдегидрогеназы (более 410 ЕД/л), о чем свидетельствовало уменьшение доли подвижных в электрическом поле клеток спирулины после контакта с плазмой больного (табл. 2). Однако возрастное увеличение токсичности плазмы крови в наших исследованиях не было связано с ее метаболическим составом, поскольку биохимические показатели, влияющие на электрофоретические характеристики клеток спирулины (глюкоза, мочевина и лактатдегидрогеназа), у обследованных больных разного возраста с ИБС были одинаковыми (табл. 3).

Таблица 1

Показатели токсичности плазмы крови у больных разного возраста с ИБС

Показатель	Возраст пациентов (лет), $M \pm m$					
	средний	пожилой	$p_{св}$	старческий	$p_{св}$	$p_{пв}$
Количество подвижных клеток спирулины, % (норма >90 %)	64,79±3,12	63,06±3,36	>0,2	52,84±3,09	<0,01	<0,05
Амплитуда движения клеток спирулины, мкм (норма 15–20 мкм)	13,35±0,72	11,85±0,72	<0,2	10,41±0,76	<0,01	<0,2

Таблица 2

Доля подвижных в электрическом поле клеток спиролины у больных с ИБС с нормальными и повышенными значениями некоторых биохимических параметров крови, $M \pm m$

Показатель	Доля подвижной спиролины, %	<i>p</i>
Глюкоза		
до 5,5 ммоль/л	64,18±3,86	<0,05
более 5,5 ммоль/л	52,86±3,91	
Мочевина		
до 8,0 ммоль/л	61,81±4,24	<0,05
более 8,0 ммоль/л	51,69±2,53	
Лактатдегидрогеназа		
до 410 ЕД/л	71,34±3,01	<0,05
более 410 ЕД/л	60,20±4,46	

Выводы

Повышение токсичности плазмы крови у преобладающего большинства пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с ИБС свидетельствует о развитии синдрома эндогенной интоксикации. Частота ее встречаемости и выраженность не различаются у больных среднего и пожилого возраста и увеличиваются к старческому возрасту.

Токсичность плазмы крови нарастает у пациентов с уровнем глюкозы более 5,5 ммоль/л, мочевины более 8,0 ммоль/л и лактатдегидрогеназы более 410 ЕД/л. Возрастное увеличение частоты встречаемости эндогенной интоксикации не связано напрямую с повышением уровня глюкозы, мочевины и лактатдегидрогеназы, поскольку их концентрация в сыворотке крови у больных разного возраста с ИБС не различается.

Прямая корреляция между уровнем токсичности плазмы крови и возрастом больных, а также отсутствие такой связи между возрастным повышением токсичности плазмы крови и увеличением ряда биохимических показателей в ней указывают на возможную патогенетическую роль эндогенной интоксикации в усугублении инволютивных и патологических процессов, в появлении риска разви-

тия сердечно-сосудистых осложнений у больных с ИБС.

Полученные данные диктуют необходимость разработки новых подходов и поиска средств и методов купирования синдрома эндогенной интоксикации у больных среднего, пожилого и, особенно, старческого возраста с ИБС и стенокардией II–III ФК.

Литература

1. Анисимов В. Н. Средства профилактики преждевременного старения (геропротекторы) // Успехи геронтол. 2000. Вып. 4. С. 55–74.
2. Аронов Д. М. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — интерполяция на Россию // Сердце. 2002. № 3. С. 109–112.
3. Афанасьева А. Н. Показатели эндогенной интоксикации у людей пожилого возраста // Клини. геронтол. 2002. Т. 8. № 5. С. 3–4.
4. Афанасьева А. Н., Демьянов С. В., Репин А. Н. и др. Лабораторная оценка эндогенной интоксикации у больных инфарктом миокарда // Рос. кардиол. журн. 2007. № 3. С. 36–41.
5. Буянов В. М., Алексеев А. А. Лимфология эндотоксикоза. М.: Медицина, 1990.
6. Воробьев П. А., Горохов С. Г. Ишемическая болезнь сердца в пожилом возрасте // Клини. геронтол. 2002. № 7. С. 28–33.
7. Еремин П. А. Уменьшение токсического повреждения миокарда при лечении синдрома эндогенной интоксикации // Вестн. интенсивной тер. 2005. № 6. С. 30–32.
8. Иванова И. Л., Лучанинова В. Н., Гнеденкова Л. Г. Исследования биологических жидкостей у детей с заболеваниями респираторной системы // Клини. лаб. диагностика. 1992. № 7–8. С. 45–47.
9. Корякина Е. В., Белова С. В. Особенности патогенетических механизмов эндогенной интоксикации у больных ревматоидным артритом // Науч.-практич. ревматология. 2001. № 1. С. 24–34.
10. Макарова Н. П., Коничева И. Н. Синдром эндогенной интоксикации при сепсисе // Анестезиол. и реаниматол. 1995. № 6. С. 4–6.
11. Макурина О. Н., Кондрашова Е. А., Кривошеков Е. П., Лебедев П. А. Предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // Вестн. СамГУ (Естественнонаучная серия). 2006. № 6/2 (46). С. 206–213.
12. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России // Кардиология. 2007. № 1. С. 4–7.
13. Пестряева Л. А., Юрченко Л. Н., Шипицына Е. А. и др. Лабораторная оценка тяжести аутоиммунного эндотоксикоза при беременности, осложненной гестозом // Клини. лаб. диагностика. 2000. № 10. С. 7.

Таблица 3

Показатели биохимического анализа крови у больных разного возраста с ИБС, $M \pm m$

Показатель	Возраст пациентов, лет					
	средний	пожилой	<i>p</i> _{св}	старческий	<i>p</i> _{св}	<i>p</i> _{пв}
Глюкоза, ммоль/л	6,80±0,89	5,82±0,30	>0,2	5,66±0,34	>0,2	>0,2
Мочевина, ммоль/л	5,20±0,37	5,66±0,35	>0,2	5,95±0,25	<0,2	>0,2
ЛДГ, ЕД/л	391,17±29,16	424,84±22,99	>0,2	398,86±27,69	>0,2	>0,2

14. Попова С. А. Возрастные изменения дренажной функции лимфатической системы при экзогенной интоксикации и пути их коррекции (экспериментальное исследование): Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2008.

15. Сененко А. Ш. Коррекция функций лимфатической системы в комплексной терапии ревматоидного артрита и остеоартроза у пациентов среднего и пожилого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2003.

16. Симбирцев С. А., Беляков Н. А. Патологические аспекты эндогенных интоксикаций // В сб.: Эндогенные интоксикации. СПб., 1994. С. 5–9.

17. Сорокин Е. В., Карпов Ю. А. Особенности лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых больных // РМЖ. 2003. Т. 11. № 19. С. 25–32.

18. Сыромятникова Е. Д. Лабораторная оценка уровня эндогенной интоксикации при остром панкреатите // Клиническая диагностика. 2000. № 10. С. 15–16.

19. Білозецька-Сміян С. І. Синдром ендогенної інтоксикації як маркер мембранодеструктивних змін при первинному остеоартрозі і його корекція за допомогою ентеросорбентів. // Укр. кардіол. журн. 1995. № 9. С. 44–50.

20. Bone R. S. Sepsis, sepsis syndrome and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) // J.A.M.A. 1995. Vol. 273. № 2. P. 155–156.

21. Bone R. S. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and not know about cytokine regulation // Crit. Care Med. 1996. Vol. 24. № 1. P. 163–172.

22. Nathens A. B., Marshall J. C. Sepsis, SIRS, and MODS: what's in a name? // Wld J. Surg. 1996. Vol. 20. № 4. P. 386–391.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 459–463

A. V. Machneva, L. P. Sviridkina, S. G. Toporova

ROLE OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN DEVELOPMENT OF INVOLUTIVE AND PATHOLOGIC PROCESSES IN PATIENTS OF ELDERLY AND SENILE AGE WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Russian Gerontology Scientific Clinical Center, 16 ul. 1st Leonova, Moscow 129226; e-mail: personacat@mail.ru

Blood toxicity and biochemical values were studied in 135 patients of different age with ischemic heart disease. Researches were carried out by means of bio-test method on «Cito-expert» apparatus. Blood toxicity was diagnosed in 85% patients of average age, in 87% patients of elderly age and in 95% patients of senile age with ischemic heart disease, which indicates endogenous intoxication. The study revealed correlation between age and blood toxicity ($R=0,22$; $t=2,18$; $p<0,05$). The increase of glucose, urea and lactate dehydrogenase content in blood was accompanied by growth of blood toxicity. Age-related raising of intoxication didn't have any relations with increasing of glucose, urea and lactate dehydrogenase content in blood, because there was no difference between concentration of these metabolites in patients of different age. The correlation between age and blood toxicity demonstrates pathogenetic role of endogenous intoxication in the development of involutive and pathologic process in elderly and senile patients with ischemic heart disease and confirms the necessity to stop it.

Key words: *endogenous intoxication, ischemic heart disease, elderly and senile age*

А. В. Куренков, С. Б. Петров

НОКТУРИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 198213 Санкт-Петербург, Загородный пр., 47;
e-mail: alkurenkov@hotmail.com

В представленном исследовании проведена сравнительная оценка причин ноктурии у молодых и пожилых пациентов с гиперактивностью мочевого пузыря (ГАМП). Использована база данных 245 пациентов старше 18 лет (мужчин 117, женщин 128) с ГАМП (более 8 мочеиспусканий в сутки), наличием или отсутствием ургентного недержания мочи и ноктурией (в среднем 2,5 эпизода за ночь). Все пациенты получали дневник мочеиспускания, который они должны были заполнить в течение 3 сут с указанием времени позыва к мочеиспусканию, объема выделенной мочи за одно мочеиспускание и времени сна (то есть время, когда пациент действительно заснул, до времени пробуждения). Данные пациентов были распределены по полу и на три возрастные группы: моложе 60 лет, 61–69 лет и 70 лет и старше. Дневник мочеиспускания использовали и для того, чтобы определить индекс ноктурии, индекс ночной полиурии, индекс ночной ёмкости мочевого пузыря. У пациентов с ГАМП и ноктурией наиболее явной причиной последней являлись ночная полиурия и снижение ночной ёмкости мочевого пузыря, которые не зависели от возраста. У пациентов моложе 60 лет ноктурия была результатом снижения ночной ёмкости мочевого пузыря и оценивалась с помощью индекса ёмкости мочевого пузыря. У пациентов старше 70 лет причиной ноктурии чаще всего была ночная полиурия, которую оценивали с помощью индекса ночной полиурии.

Ключевые слова: ноктурия, ночная полиурия, индекс ночной ёмкости мочевого пузыря, индекс ноктурии, гиперактивность мочевого пузыря, пожилые пациенты

Хорошо известно, что частота симптомов нижних мочевых путей, относящихся к фазе накопления (поллакиурия, ургентность, ургентное (неотложное) недержание мочи, ноктурия), увеличивается с возрастом. Несмотря на то, что их появление не строго зависит от возраста, старение связано с изменениями функции почек и ёмкости мочевого пузыря, способствуя появлению так называемой безотлагательности со стороны нижних мочевых путей. Однако нельзя говорить о том, что эти состояния необратимы и не поддаются лечению. Возможность проведения лечения основывается на выяснении причин нарушения функции нижних мочевых путей, которые в подавляющем

большинстве случаев могут быть определены с помощью доступных способов диагностики.

Ноктурия определяется Международным комитетом по удержанию мочи ICS [12] как необходимость опорожнить мочевой пузырь в течение ночи один раз и более. Из всех симптомов нижних мочевых путей, относящихся к нарушениям в фазу наполнения, ноктурии присуще наиболее стремительное увеличение распространенности по мере старения [4, 5]. В общей популяции ноктурию чаще всего связывают с нарушением сна [6]. В основе патофизиологии ноктурии лежат как урологические, так и не урологические причины, а также первичное нарушение сна. Все из перечисленных причин могут встречаться у пациентов пожилого возраста. Возрастные изменения функции почек приводят к задержке воды и натрия, что, в свою очередь, ведет к увеличению продукции мочи в ночное время [1, 8]. Кроме того, с увеличением возраста происходит уменьшение функциональной ёмкости мочевого пузыря [3], что сопровождается увеличением частоты мочеиспусканий, особенно в ночные часы [7]. В этих случаях ноктурия связана с уменьшением ночной ёмкости мочевого пузыря. Разграничить ночную полиурию и снижение ночной ёмкости мочевого пузыря можно достаточно легко с помощью дневника мочеиспускания.

Для оценки причин ноктурии весьма успешно использовали два дополняющих друг друга индекса ноктурии: измерение ночной гиперпродукции мочи относительно снижения функциональной ёмкости мочевого пузыря и индекс ночной ёмкости мочевого пузыря, отражающий снижение этой ёмкости [14]. Вместе эти индексы дают количественную информацию об относительном вкладе ночной полиурии и снижении ночной ёмкости мочевого пузыря в этиологии ноктурии. В данном исследовании мы сравнили причины ноктурии у молодых и пожи-

лых пациентов с гиперактивностью мочевого пузыря (ГАМП). Это одно из немногих исследований, оценивающих ноктурию как возможный симптом нарушения функции нижних мочевых путей, связанный с возрастными изменениями у пациентов с ГАМП. Безусловно, четкое представление о причине ноктурии влияет на правильный выбор лечебной тактики у таких пациентов.

Материалы и методы

В данном исследовании мы использовали базу данных 245 пациентов старше 18 лет (117 мужчин, 128 женщин) с ГАМП (более 8 мочеиспусканий в сутки), наличием или отсутствием ургентного недержания мочи и ноктурией (в среднем, 2,5 эпизода за ночь). В исследование не были включены пациенты с преобладанием стрессового недержания мочи, полиурией (более 3 000 мл/сут), объемом остаточной мочи выше 200 мл. При первом визите все пациенты получали дневник мочеиспускания, который они должны были заполнить в течение 3 сут с указанием времени позыва к мочеиспусканию, объема выделенной мочи за одно мочеиспускание и времени сна (то есть время, когда пациент действительно заснул, до времени пробуждения). Данные пациентов были распределены по полу и на три возрастные группы: моложе 60 лет, 61–69 лет и 70 лет и старше.

В соответствии с рекомендациями ICS, ночной объем мочи определяли как общий объем мочи, выделенной в ночные часы, плюс объем первого утреннего мочеиспускания. Максимальный выделенный объем определяли как наибольший объем за одно мочеиспускание в течение 24-часового периода времени. Функциональная ёмкость мочевого

пузыря приравнивалась к максимальному выделенному объёму.

Дневник мочеиспускания использовали и для того, чтобы определить такие показатели, как индекс ноктурии (ИН), индекс ночной полиурии (ИНП), индекс ночной ёмкости мочевого пузыря (ИНЁМП). При этом, ИН был равен значению объема мочи, выделенной в ночные часы, поделенному на максимальный выделенный объем. Если $ИН > 1$, то считается, что ночная продукция мочи превышает функциональную ёмкость мочевого пузыря, что является либо следствием ночной полиурии, либо снижением ночной ёмкости мочевого пузыря, либо сочетанием обоих факторов. Ночная полиурия определяется как отношение ночной продукции мочи к суточному диурезу, которое составляет выше 35 %. В приведенной таблице рассматриваются формулы для оценки причин ноктурии.

Таким образом, если имеются высокие значения ИН и ИНП, то ноктурия связана с увеличением выработки мочи в ночные часы. В случаях, когда имеет место высокие значения ИНЁМП, ноктурия, вероятнее всего, связана со снижением ночной ёмкости мочевого пузыря.

Результаты и обсуждение

Среднее число эпизодов ноктурии в различных группах было 3,30 у мужчин и 3,31 у женщин. Однако были отмечены статистически значимые различия в возрастных группах среди мужчин и женщин.

Как следует из рис. 1, $ИН > 1$ был у мужчин и женщин во всех возрастных группах. Среднее значение ИН было 2,63 и 2,42, соответственно, у мужчин и женщин. Более того, ИН существенно увеличивался в старших возрастных группах

Формулы оценки причин ноктурии

Значение	Формула	Интерпретация
Индекс ноктурии	$ИН = ОНМ / МВО$	$ИН > 1$ — ноктурия вследствие ночной полиурии или/и снижения ёмкости мочевого пузыря в ночные часы
Индекс ночной полиурии	$ИНП = ОНМ / СД$	$ИНП > 35\%$ — ночная полиурия
Предполагаемое число ночных мочеиспусканий	$ПЧНМ = ИН - 1$	Предполагаемая ночная ёмкость мочевого пузыря является максимальной (ночная ёмкость равна максимальному выделенному объёму)
Индекс ночной ёмкости мочевого пузыря	$ИНЁМП = \text{Реальное число ночных мочеиспусканий} - ПЧНМ$	$ИНЁМП > 0$ — ночная ёмкость мочевого пузыря меньше максимального выделенного объёма

Примечание. ИН — индекс ноктурии; ОНМ — объем мочи в ночные часы; МВО — максимальный выделенный объем; ИНП — индекс ночной полиурии; СД — суточный диурез; ПЧНМ — предполагаемое число ночных мочеиспусканий; ИНЁМП — индекс ночной ёмкости мочевого пузыря

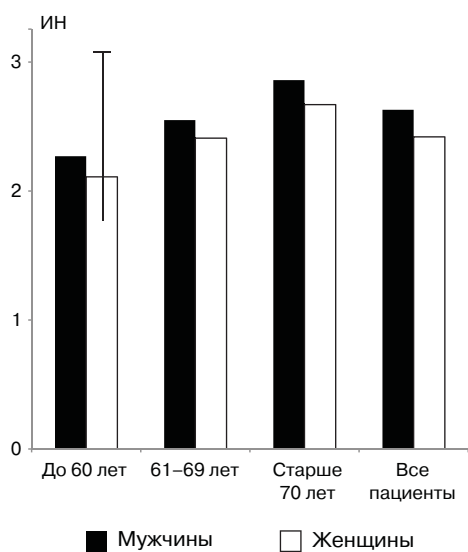


Рис. 1. Результаты оценки индекса noctурии (ИН) в различных возрастных группах

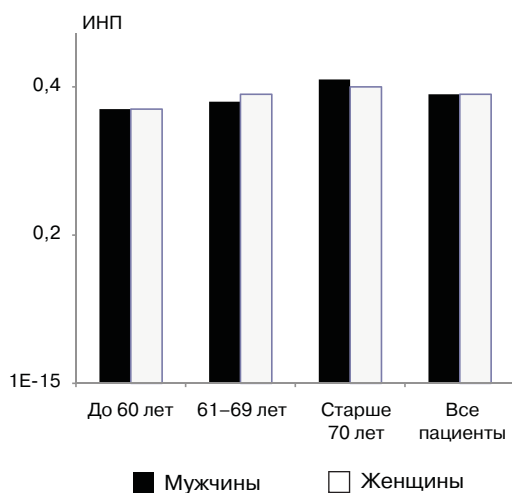


Рис. 2. Результаты оценки индекса noctной полиурии (ИНП)

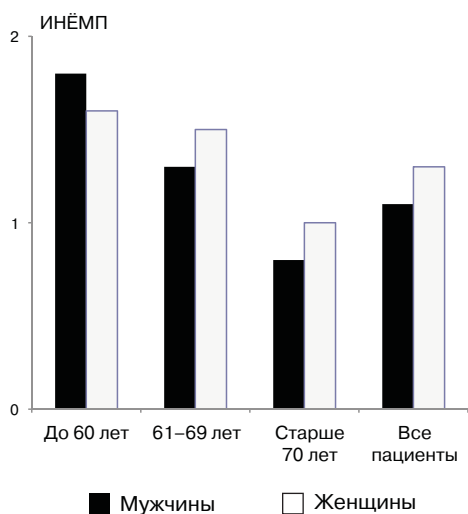


Рис. 3. Результаты оценки индекса noctной ёмкости мочевого пузыря (ИНЕМП)

($p < 0,0001$), и показатели были значительно выше у мужчин, чем у женщин, независимо от возраста ($p = 0,0064$).

Что касается ИНП, то, как видно из представленного рис. 2, прослеживалась статистически значимая зависимость от возраста ($p < 0,0001$), а не от пола ($p = 0,6325$) пациентов. То есть частота noctной полиурии увеличивалась с возрастом как у мужчин, так и у женщин.

Как видно из приведенного рис. 3, noctная ёмкость мочевого пузыря значимо снижалась у пациентов пожилого возраста независимо от пола ($p = 0,0148$).

Одной из наиболее частых причин нарушения сна у взрослых пациентов является noctурия — необходимость просыпаться в noctные часы, по крайней мере один раз, чтобы опорожнить мочевой пузырь. В некоторых эпидемиологических исследованиях было отмечено, что noctурия достаточно часто встречается как у мужчин, так и у женщин, и её частота увеличивается с возрастом [2, 9, 11].

У большинства пациентов noctурия не является единственным симптомом. Наряду с ней, наблюдаются другие симптомы нижних мочевых путей: учащение мочеиспускания в dneвные часы, ослабление напора струи мочи, ургентность и недержание мочи. В данном исследовании мы рассматривали причины noctурии как результат возрастных изменений у пациентов с ГАМП, имея в виду соответствие тяжести симптомов ГАМП и noctурии.

Понимание причин noctурии важно для принятия правильного решения о возможных вариантах лечения. Однако причины noctурии зачастую могут быть сложными и многофакторными. Например, noctурия может быть следствием первичного нарушения сна, независимо от нарушения функции нижних мочевых путей, или изменением продукции мочи, связанной с патологией сердечно-сосудистой системы, нарушением функции почек или эндокринных нарушений. Тем не менее, все причины noctурии могут быть классифицированы на четыре большие группы: noctная полиурия, снижение noctной ёмкости мочевого пузыря (необязательно как проявление в целом уменьшения ёмкости мочевого пузыря), смешанный тип (сочетание noctной полиурии и снижения noctной ёмкости мочевого пузыря), общая полиурия (увеличение суточной продукции мочи). Симптомы могут быть выделены в соответствующие группы на основании суточного днев-

ника мочеиспускания, в котором отражается время каждого мочеиспускания, выделенный объём мочи за одно мочеиспускание. Ранее в исследованиях зарубежных авторов [13, 14] отмечалось, что определение ИН и ИНЁМП является чувствительным способом выявления ночной полиурии и снижения ночной ёмкости мочевого пузыря, соответственно.

В нашем исследовании было выявлено существенное влияние возраста и пола пациентов на значения ИН. ИН выше у пожилых пациентов, причем в большей мере у мужчин, чем у женщин, одной возрастной группы. То, что $ИН > 1$ у всех пациентов, указывает на то, что объём мочи, образованной в ночные часы, превышает функциональную ёмкость (максимальный выделенный объём). Как результат, у пациентов наблюдается ноктурия. Для того, чтобы определить, чем вызвана ноктурия (ночной полиурией или снижением ночной ёмкости мочевого пузыря), целесообразно использовать расчет ИНП и ИНЁМП. Что касается ИНП, то нами было отмечено существенное влияние возраста и отсутствие какой-либо зависимости этого показателя от пола пациентов. В противоположность ИНЁМП значимо снижался у пожилых пациентов в равной степени — как у мужчин, так и у женщин. В целом, полученные результаты позволяют предположить следующие причины ноктурии. У молодых мужчин и женщин преобладающим фактором является снижение ночной ёмкости мочевого пузыря (то есть индекс ночной ёмкости выше 0), тогда как у пожилых пациентов основная причина ноктурии состоит в ночной полиурии (индекс полиурии выше 0,35).

Мы также отметили, что у пожилых пациентов прослеживается тенденция к увеличению ночной продукции мочи, которое не зависит от наличия симптомов нижних мочевых путей. Ранее ряд авторов указывали, что у пожилых женщин ночная полиурия увеличивается диспропорционально к ноктурии [10]. Можно предположить, что параметры ноктурии (ИН, ИНП, ИНЁМП) имеют свойство к постепенному увеличению с течением времени. У пациентов с высокими значениями ИНП и ИНЁМП предполагается более тяжелое течение ноктурии.

Заключение

В нашем исследовании пациентов с ГАМП и ноктурией наиболее беспокоящими причинами последней являлись ночная полиурия и снижение ночной ёмкости мочевого пузыря, которые не зависели от возраста. У пациентов моложе 60 лет ноктурия была результатом снижения ночной ёмкости мочевого пузыря и оценивалась с помощью индекса ёмкости мочевого пузыря. У пациентов старше 70 лет причиной ноктурии чаще всего была ночная полиурия, которая оценивалась с помощью индекса ночной полиурии. Важно отметить, что эти данные не были общими для отдельных возрастных категорий. У многих пациентов отмечалось и снижение ночной ёмкости мочевого пузыря, и ночная полиурия. Несмотря на достаточно общие тенденции причин ноктурии, оценка и последующее лечение для каждого пациента должны быть индивидуальными.

Литература

1. Blanker M. H., Bernsen R. M., Bosch J. L. et al. Relation between nocturnal voiding frequency and nocturnal urine production in older men: a population-based study // *Urology*. 2002. Vol. 60. P. 612.
2. Coyne K. S., Zhou Z., Bhattacharyya S. K. et al. The prevalence of nocturia and its effect on health-related quality of life and sleep in a community sample in the USA // *BJU Int*. 2003. Vol. 92. P. 948.
3. Hald T., Horn T. The human urinary bladder in aging // *Brit. J. Urol*. 1998. Vol. 82. P. 59.
4. Homma Y., Imajo C., Takshashi S. et al. Urinary symptoms and urodynamics in a normal elderly population // *Scand. J. Urol. Nephrol*. 1994. Vol. 157. P. 27.
5. Irwin D., Milsom I., Reilly K. et al. Prevalence of overactive bladder syndrome: European results from the EPIC study. Presented at the European Association of Urology, Paris, France, April 5–9, 2006.
6. Middelkoop H. A., Smilde-van den Doel D. A., Neven A. K. et al. Subjective sleep characteristics of 1,485 males and females aged 50–93: effects of sex and age, and factors related to self-evaluated quality of sleep // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci*. 1996. Vol. 51. P. M108.
7. Rembratt A., Norgaard J. P., Andersson K. E. Differences between nocturics and non-nocturics in voiding patterns: an analysis of frequency-volume charts from community dwelling elderly // *BJU Int*. 2003. Vol. 91. P. 45.
8. Saito M., Kondo A., Kato T., Yamada Y. Frequency-volume charts: comparison of frequency between elderly and adult patients // *Brit. J. Urol*. 1993. Vol. 72. P. 38.
9. Schatzl G., Temml C., Schmidbauer J. et al. Cross-sectional study of nocturia in both sexes: analysis of a voluntary health screening project // *Urology*. 2000. Vol. 56. P. 71.
10. Swithbank L. V., Vestey S., Abrams P. Nocturnal polyuria in community-dwelling women // *BJU Int*. 2004. Vol. 93. P. 523.

11. Tikkinen K. A. O., Tammela T. L. J., Huhtala H., Auvinen A. Is nocturia equally common among men and women? A population based study in Finland // J. Urol. 2006. Vol. 175. P. 596.

12. Van Kerrebroeck P., Abrams P., Chaikin D. et al. The standardisation of terminology in nocturia: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society // NeuroUrol. Urodyn. 2002. Vol. 21. P. 179.

13. Weiss J. P. Nocturia: «do the math» // J. Urol. 2006. Vol. 175. P. S16.

14. Weiss J. P., Blaivas J. G., Stember D. S., Chaikin D. C. Evaluation of the etiology of nocturia in men: the nocturia and nocturnal bladder capacity indices // NeuroUrol. Urodyn. 1999. Vol. 18. P. 559.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 464–468

A. V. Kurenkov, S. B. Petrov

NOCTURIA IN ELDERLY PATIENTS

S. M. Kirov Military Medical Academy, 47 Zagorodny pr., St. Petersburg 198213;
e-mail: alkurenkov@hotmail.com

This study demonstrates a comparative assessment of the causes of nocturia in young and elderly patients with overactive bladder (OAB). We used the database of 245 patients over 18 years (117 men, 128 women) with OAB (more than 8 micturition per day), with presence or absence of urgent urinary incontinence and nocturia (an average of 2.5 episodes per night). All the patients had to complete a diary within 3 days indicating the time of the urge to urinate, urine volume per micturition and sleep time (when the patient is actually asleep before waking time). These patients were divided by sex and also into three age groups: younger than 60 years, 61–69 years and over 70 years. A diary was used to determine the nocturia index, nocturnal polyuria index, index of nocturnal bladder capacity. The most obvious reason for nocturia in patients with OAB was the polyuria and reduced nocturnal bladder capacity, which are not dependent on age. In young patients (≤ 60 years) nocturia was the result of the decrease of nocturnal bladder capacity and was evaluated by IBC. For the patients older than 70 years, the most common cause of nocturia was nocturnal polyuria, which was estimated by the index of nocturnal polyuria.

Key words: *nocturia, nocturnal polyuria, index of nocturnal bladder capacity, nocturia index, overactive bladder, elderly patients*

Л. В. Евстратова¹, А. Л. Арьев¹, А. Л. Азин², Н. А. Овсянникова¹, Л. С. Козина³

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

¹ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: ariev_al@mail.ru; ² Марийский государственный университет, 424001 Йошкар-Ола, Республика Марий Эл, пл. Ленина, 1; ³ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Проведено клинико-нейрофизиологическое исследование 41 ликвидатора последствий аварии на Чернобыльской АЭС от 40 до 70 лет и 30 пациентов контрольной группы аналогичного возраста. Анализировали липидный спектр крови и церебральную гемодинамику (ультразвуковая доплерография, транскраниальная доплерография, дуплексное сканирование магистральных артерий головы). Полученные результаты свидетельствуют о том, что воздействие малых доз радиации оказывает стимулирующее влияние на развитие атерогенных форм дислипидотеинемий и ускоряет атерогенез. К особенностям церебральной гемодинамики относятся снижение в количественном отношении скоростных характеристик мозговой гемодинамики и повышение доплерографических индексов, что свидетельствует о недостаточности церебральной гемодинамики и сужении диапазона компенсаторных возможностей в ответ на стрессоры радиационной и нерадиационной природы. Сделано заключение о выраженных структурно-функциональных изменениях в цереброваскулярной системе, происходящих при воздействии малых доз радиации у пациентов старших возрастных групп.

Ключевые слова: ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС, нейрофизиологическая характеристика, ЦНС, дислипидотеинемия, ускоренный атерогенез

Радиационное воздействие является фактором, ускоряющим старение [8, 10, 12]. При воздействии малых доз радиации изменяются, в первую очередь, регуляторные процессы в нервной системе, которые приводят к различным дезадаптивным расстройствам, «каскаду» вегетососудистых, висцеральных, обменных, эндокринных и метаболических нарушений. Ионизирующее излучение усиливает склерозирующие процессы в сосудистой стенке [6, 14, 15], что ведет к изменению кровенаполнения в бассейнах церебральных артерий.

Задача настоящего исследования состояла в изучении особенностей атеросклеротических изменений, липидного обмена и оценке количественных показателей и реактивности церебрального крово-

тока у пациентов-ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС старшей возрастной группы.

Материалы и методы

Анализировали результаты нейрофизиологических обследований 41 ликвидатора основной группы (мужчины) от 50 до 70 лет, которые за общий срок пребывания в зоне катастрофы более 60 дней получили лучевую нагрузку в дозе 12–15 БЭР. Для сравнения учитывали результаты обследований 30 мужчин контрольной группы соответствующего возраста, которые не участвовали в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проживали на незагрязненных радионуклидами территориях и не имели профессионального контакта с ионизирующим излучением. Для анализа возрастных различий все пациенты в ходе исследования были поделены на 4 группы: 1-я ($n=21$) — пациенты, участвовавшие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, старше 60 лет (средний возраст $66,33 \pm 6,79$ года); 2-я ($n=20$) — пациенты, участвовавшие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, 40–59 лет (средний возраст $55,05 \pm 2,64$ года); 3-я ($n=15$) — пациенты, не участвовавшие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, старше 60 лет (средний возраст $66,53 \pm 2,97$ года) и 4-я группа ($n=15$) — пациенты, не участвовавшие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, 40–59 лет (средний возраст $56,21 \pm 1,63$ года).

Результаты и обсуждение

При анализе факторов риска развития цереброваскулярной патологии были выявлены следующие закономерности. В исследуемых возрастных группах у ликвидаторов достоверно чаще встречались умеренная и тяжелая степени артериальной гипертензии, а легкая степень чаще выявлялась у пациентов контрольных групп.

Дислипидемия с формированием распространенного атеросклероза магистральных артерий головного мозга также достоверно чаще встречалась у ликвидаторов. Не менее важным для формирования цереброваскулярной патологии явилось наличие алкогольной интоксикации на фоне длительного психоэмоционального напряжения и малоподвижного образа жизни. Острая цереброваскулярная патология и сахарный диабет в анамнезе встречались у 19 % ликвидаторов старше 60 лет. В возрастной группе 40–59 лет острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе выявлены у 10 %, а сахарный диабет — у 15 % ликвидаторов. В исследуемых возрастных группах у ликвидаторов данные факторы риска встречались достоверно чаще. У пациентов контрольных групп эпизоды острой цереброваскулярной патологии в анамнезе не выявлены.

Таким образом, из общеизвестных факторов риска ОНМК у ликвидаторов последствий аварии, кроме артериальной гипертензии, ведущее место занимают дислипидемия, патология магистральных артерий головного мозга, алкогольная интоксикация и наличие эпизодов ОНМК в анамнезе. Согласно данным литературы, в формировании значительной выраженности факторов риска развития цереброваскулярной патологии у ликвидаторов играют роль стрессоры как радиационной, так и нерадиационной природы [6].

При анализе таких факторов риска, как никотиновая интоксикация, избыточная масса тела и отягощенная цереброваскулярная наследственность, отмечалось их незначительное преобладание у ликвидаторов, однако достоверной разницы выявить не удалось.

Таким образом, у ликвидаторов выявлены разнообразные провоцирующие факторы риска развития цереброваскулярной патологии. Прежде всего, это связано с действием ионизирующего излучения на церебральные сосуды микроциркуляторного русла с развитием склеротических процессов и формированием функциональной недостаточности регуляторных систем мозгового кровотока.

Анализ жалоб всех исследуемых выявил факт, что ликвидаторы достоверно чаще предъявляли жалобы, характерные для проявления энцефалопатии: головные боли, головокружения, снижение памяти и расстройства сна. Жалобы, предъявляемые ликвидаторами 40–59 лет, были сопоставимы в количественном отношении с жалобами пациентов контрольной группы старше 60 лет.

Анализ структуры неврологических расстройств выявил следующие закономерности. В группе ликвидаторов старше 60 лет чаще всего выявлялась пирамидная симптоматика (81 %) и симптоматика поражения черепно-мозговых нервов (ЧМН) (76 %), а вегетативная симптоматика у пациентов данной группы встречалась у 62 %. В группе ликвидаторов 40–59 лет отмечались аналогичные изменения: симптоматика поражения ЧМН — у 60 % исследуемых, пирамидная симптоматика — у 40 % и вегетативная симптоматика — у 55 %.

У всех ликвидаторов, особенно 40–59 лет, отмечено преобладание вегетативного синдрома по сравнению с пациентами контрольных групп, при этом клинические проявления вегетативного синдрома проявлялись в раздражении симпатического и в снижении функциональной активности парасимпатического отделов.

При клинико-лабораторном исследовании пациентов исследуемых групп выявлены различия показателей в зависимости от возраста и наличия лучевой нагрузки. Результаты биохимических показателей представлены в *табл. 1*.

При сопоставлении биохимических показателей липидного обмена между группами выявлены следующие различия. У ликвидаторов старше 60 лет достоверно чаще выявляли изменения показателей липидного обмена (холестерина, бета-липопротеидов, триглицеридов, индекса атерогенности), чем у пациентов контрольной группы соответствующего возраста. Показатели липопротеидов высокой плотности у ликвидаторов старшей возрастной группы были снижены по сравнению с данными показателями в соответствующей контрольной группе, однако статистические различия оказались недостоверны.

В возрастной группе 40–59 лет отмечались аналогичные изменения. Показатели холестерина, бета-липопротеидов и индекса атерогенности у ликвидаторов были достоверно выше данных показателей у пациентов соответствующей контрольной группы. Однако достоверных различий между показателями альфа-липопротеидов и триглицеридов

Биохимические показатели липидного обмена у пациентов исследуемых групп

Показатель	1-я группа, n=21	3-я группа, n=15	2-я группа, n=20	4-я группа, n=15
	старше 60 лет		40–59 лет	
Холестерин, мМ/л	6,77±0,20	5,94±0,48*	6,25±0,39	5,0±0,25**
Альфа-липопротеиды (ЛПВП), мМ/л	1,68±0,26	1,81±0,29	1,76±0,28	1,69±0,29
Бета-липопротеиды (ЛПНП), мМ/л	4,56±0,09	3,76±0,08**	4,13±0,01	2,92±0,08**
Триглицериды, мМ/л	1,41±0,16	1,13±0,21**	1,11±0,31	0,94±0,35
Индекс атерогенности	3,03±0,14	2,25±0,38**	2,54±0,46	1,96±0,52**

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — достоверно с показателями у ликвидаторов соответствующих возрастных групп

у пациентов основной и контрольной групп 40–59 лет выявлено не было.

При сравнении биохимических показателей липидного обмена у ликвидаторов различных возрастных групп между собой выявлено достоверное повышение триглицеридов и индекса атерогенности у ликвидаторов старше 60 лет.

Сравнение данных показателей в контрольных группах разного возраста также показало достоверное повышение холестерина, бета-липопротеидов, триглицеридов и индекса атерогенности у мужчин контрольной группы старше 60 лет.

При сопоставлении основных биохимических показателей липидного обмена между всеми исследуемыми группами удалось выявить достоверные изменения значений индекса атерогенности (рис. 1).

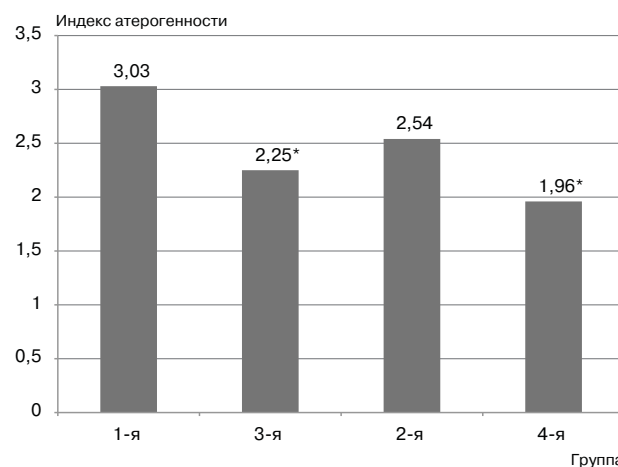
Сопоставление биохимических показателей у ликвидаторов и пациентов контрольных групп показало, что существуют различия липидного обмена у ликвидаторов в зависимости от возраста. Так, у ликвидаторов старше 60 лет по сравнению с пациентами соответствующей контрольной группы выявлены более высокие показатели общего холестерина, бета-липопротеидов, триглицеридов и индекса атерогенности. В возрастной группе 40–59 лет отмечались аналогичные изменения: показатели холестерина, бета-липопротеидов и индекса атерогенности у ликвидаторов были достоверно выше данных показателей у пациентов соответствующей контрольной группы. Полученные результаты согласуются с литературными данными [5, 7].

Значения индекса атерогенности, отражающего риск развития сосудистой патологии, в двух основных группах превышали показатели нормы, что указывает на нарушение баланса между уровнем атерогенных и антиатерогенных липидов. Действительно, количество цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии у пациентов-ликвидаторов старше 60 лет превышало показате-

ли соответствующей контрольной группы в 3 раза. Обращает на себя внимание, что показатели липидов крови у ликвидаторов 40–59 лет имеют сходные значения с аналогичными показателями у мужчин контрольной группы старше 60 лет.

Таким образом, воздействие малых доз радиации способствует формированию атерогенных форм дислипидопротеинемий и ускоряют атерогенез. Согласно литературным данным [6, 7], обнаруженные изменения метаболизма липидов у ликвидаторов могут быть причиной нарушений, возникающих в мембранах нейронов или глиальных клеток, и влиять на развитие патологических типов электрической активности мозга.

Для оценки степени выраженности атеросклероза всем испытуемым делали дуплексное сканирование плечеголовных (брахиоцефальных) сосудов. В настоящее время рассматривается концепция о дисфункции эндотелия, которая способствует развитию и прогрессированию патологии кровообращения и является предиктором ее неблагоприятного исхода [2, 4]. Экспериментально до-



* $p < 0,01$ — достоверно с показателями у ликвидаторов соответствующих возрастных групп

Рис. 1. Показатели индекса атерогенности у пациентов в исследуемых группах

казано неблагоприятное влияние ионизирующего излучения на структуру и функцию эндотелия [2]. Вместе с тем, по литературным данным, исследования последствий воздействия радиации на функцию эндотелия ограничиваются, преимущественно, малыми сроками наблюдения.

В настоящем исследовании в возрастной группе старше 60 лет признаки распространенного атеросклероза выявили у всех ликвидаторов (100 %) и только у 60 % пациентов соответствующей контрольной группы. У ликвидаторов 40–59 лет распространенный атеросклероз был выявлен у 50 % и у 26 % пациентов соответствующей контрольной группы.

Таким образом, признаки распространенного атеросклероза у ликвидаторов встречались в 2 раза чаще. Данные наблюдения указывают на стимулирующее влияние малых доз радиации на развитие атеросклероза. Согласно данным литературы [1, 11], возрастные изменения интимальной зоны артериальных сосудов характеризуется утратой способности эндотелия сосудов к приспособительной регуляции, направленной на поддержание гомеостаза в подлежащих тканях, что ведет к инфльтрации сосудистой стенки белками плазмы с ее последующим структурным перерождением. Изменение проницаемости стенки сосудов и отложение в ней белков сыворотки крови обуславливают ее гиалинизацию.

В настоящем исследовании множественные атеросклеротические бляшки выявлены у 38 % ликвидаторов старше 60 лет и у 25 % ликвидаторов 40–59 лет; при этом у испытуемых обеих контрольных групп встречались только единичные атеромы. При анализе состава и структуры атеросклеротических бляшек следует отметить, что значимых изменений выявить не удалось. Атером с признаками нестабильности в данном исследовании выявлено не было.

Таким образом, воздействие ионизирующего излучения на эндотелиоциты приводит к изменению их функции с последующим нарушением ангиоархитектоники, развитием склероза и гиалиноза артерий. Ионизирующая радиация усиливает склеротические процессы в сосудистой стенке, способствуя формированию функциональной недостаточности регуляторных систем мозгового кровотока.

В настоящем исследовании при проведении дуплексного сканирования магистральных артерий головного мозга у испытуемых были выявлены деформации экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий. Согласно данным литературы

[9, 11], деформации являются одним из наиболее ранних признаков перестройки церебральных сосудов при артериальной гипертензии. В основе их формирования лежат регионарные колебания внутрипросветного давления в зоне максимальной гемодинамической нагрузки, сопровождающиеся тоническими реакциями сосудистой стенки и изменением конфигурации просвета сосуда.

Нарушения ангиоархитектоники были выявлены у всех ликвидаторов старше 60 лет (100 %) и у 80 % пациентов соответствующей контрольной группы. В возрастной группе 40–59 лет также отмечали преобладание нарушений сосудистой геометрии у ликвидаторов (85 %) по сравнению с пациентами контрольной группы (60 %). Следует отметить, что деформации, сопровождающиеся развитием значимого гемодинамического дефицита, были обнаружены только у 14,2 % ликвидаторов старше 60 лет и у 11,7 % ликвидаторов 40–59 лет.

Таким образом, у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, по сравнению с соответствующими контрольными группами, выявлены выраженные возрастные изменения показателя сосудистой деформации, что является одним из проявлений старения церебральных сосудов и реализует опосредованное патогенное действие ионизирующего излучения на нервную систему.

При исследовании экстра- и интракраниального кровотока у пациентов-ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС выявлены различия в количественных доплерографических параметрах в зависимости от возраста. Согласно данным литературы [8, 9], при гистологическом исследовании капилляров, артериол и артерий у лиц, подвергшихся воздействию малых доз радиации, выявляется отсутствие полноценной репарации в сосудистом русле, что приводит к сокращению объема циркуляции и снижению вазодилаторной реакции.

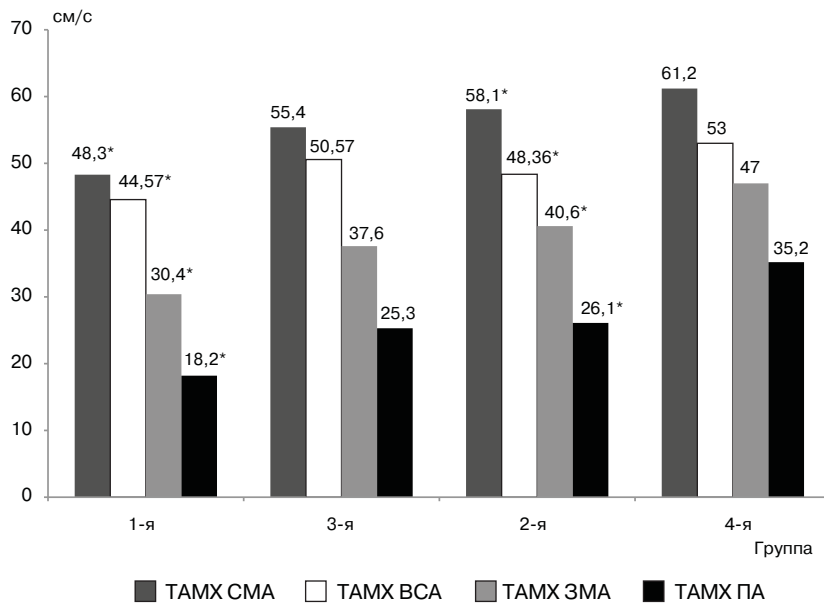
В настоящем исследовании у ликвидаторов старше 60 лет показатели усредненной по времени скорости кровотока по внутренней сонной артерии (ВСА), средней мозговой артерии (СМА), задней мозговой артерии (ЗМА) и отрезкам позвоночных артерий (ПА) были снижены на 11,8; 12,7; 19 и 28 %, соответственно, по сравнению с пациентами контрольной группы.

В возрастной группе 40–59 лет отмечалась та же закономерность. Показатели усредненной по времени скорости кровотока по ВСА, СМА, ЗМА и отрезкам ПА у лиц, подвергшихся радиа-

дионному стрессу, в количественном отношении были снижены по сравнению с контрольной группой на 8,7; 5; 13,6 и 25,8 %, соответственно (рис. 2).

Снижение показателей усредненной по времени максимальной скорости кровотока в сосудах основания мозга у ликвидаторов свидетельствует о снижении эффективности церебральной гемодинамики и является одним из проявлений старения церебральных сосудов. Следует отметить, что исходный уровень артериального давления у ликвидаторов по сравнению с пациентами контрольных групп был выше, а фракция сердечного выброса у всех испытуемых не превышала допустимых границ нормы. Поэтому причиной прогрессирующего снижения скоростных показателей у ликвидаторов может являться атеросклероз, препятствующий ауторегуляторной артериолодилатации при развитии сужения проксимального русла [10, 11].

Скоростные параметры мозговой гемодинамики у ликвидаторов 40–59 лет имеют сходные черты с аналогичными показателями у мужчин старше 60 лет контрольной группы. Данные результаты свидетельствуют о снижении надежности системы ауторегуляции мозгового кровообращения и эффективности гемодинамики и прогрессировании признаков старения магистральных артерий головного мозга у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС.



* $p < 0,01$ при сравнении с аналогичным показателем у пациентов контрольной группы соответствующего возраста

Рис. 2. Показатели усредненной по времени скорости кровотока в церебральных артериях у пациентов исследуемых групп (TAMX — усредненная по времени максимальная скорость кровотока, time average maximum velocity)

При изучении результатов гемодинамических доплерографических индексов артерий основания мозга у пациентов основных и контрольных групп удалось также установить достоверные различия. Данные индексы отражают состояние тонуса сосудистой стенки и изменение периферического сопротивления кровотоку. У ликвидаторов старше 60 лет индексы пульсации СМА и ЗМА были достоверно выше на 32,7 и 9,2 %, соответственно, по сравнению с мужчинами контрольной группы. Индекс пульсации ПА у ликвидаторов старше 60 лет был

Таблица 2

Индексы пульсации (ИП) и индексы резистентности (ИР) в артериях основания мозга

Показатель	1-я группа, n=21	3-я группа, n=15	2-я группа, n=20	4-я группа, n=15
	старше 60 лет		40–59 лет	
ИП СМА	1,16±0,07	0,78±0,03**	0,87±0,07	0,81±0,03*
ИП ЗМА	0,97±0,03	0,88±0,02**	0,89±0,02	0,85±0,02*
ИП ПА	1,17±0,04	1,1±0,07	1,1±0,08	0,81±0,07**
ИП ВСА	1,07±0,04	1,09±0,07	1,04±0,08	1,11±0,07**
ИР СМА	0,64±0,03	0,5±0,02**	0,53±0,02	0,55±0,02*
ИР ЗМА	0,59±0,01	0,61±0,01	0,55±0,02	0,52±0,01*
ИР ПА	0,64±0,06	0,65±0,01	0,63±0,03	0,52±0,02**
ИР ВСА	0,74±0,03	0,64±0,06**	0,65±0,07	0,63±0,04

выше аналогичного показателя в контрольной группе, но достоверных различий выявить не удалось. У ликвидаторов 40–59 лет индексы пульсации СМА, ЗМА и ПА были достоверно выше на 6,9; 4,5 и 26,3 %, соответственно, по сравнению с данными показателями у мужчин контрольной группы.

При сравнении индексов пульсации СМА и ЗМА у ликвидаторов обеих возрастных групп также удалось установить достоверную разницу ($p < 0,01$). У ликвидаторов старшей возрастной группы индекс пульсации СМА был выше на 25 %, а ЗМА — на 8,2 %, по сравнению с исследуемыми показателями у ликвидаторов 40–59 лет. Разница индексов пульсации ПА между основными группами ликвидаторов не была достоверной.

Согласно данным литературы [3, 11, 12], увеличение индексов пульсации у пациентов старше 60 лет свидетельствует о повышении исходного тонуса сосудов микроциркуляторного русла и значительно выраженной склонности к реакциям ограничения кровотока. Повышенные значения индексов пульсации у ликвидаторов исследуемых возрастных групп свидетельствуют о стимулирующем влиянии малых доз ионизирующего излучения на геронтогенез цереброваскулярной системы.

При анализе индексов резистентности ВСА и СМА у ликвидаторов старше 60 лет выявлено достоверное повышение данных показателей — 13,5 и 21,8 %, соответственно, по сравнению с испытуемыми контрольной группы.

Достоверных данных, указывающих на изменение индексов резистентности по ЗМА и ПА, у пациентов старше 60 лет основной и контрольной групп не выявлено.

В возрастной группе 40–59 лет у ликвидаторов индекс резистентности ЗМА был достоверно выше ($p < 0,05$) на 5,5 %, а ПА — достоверно выше ($p < 0,01$) на 17,5 % аналогичных показателей у мужчин контрольной группы. Достоверных изменений индекса резистентности ВСА у пациентов основной и контрольной групп старшего возраста выявить не удалось. При анализе индекса резистентности СМА у пациентов основной и контрольной групп 40–59 лет были установлены обратные достоверные изменения ($p < 0,05$). Данный показатель был выше у пациентов контрольной группы на 3,6 %.

Согласно статистическим исследованиям [3, 13, 14], с увеличением возраста происходит постепенное повышение индексов периферического сопротивления кровотоку в артериях мозга.

Увеличение индексов пульсации и резистентности свидетельствует о повышении тонуса сосудов микроциркуляторного русла и значительной выраженной склонности к реакциям ограничения кровотока, сопровождающиеся снижением надежности системы ауторегуляции мозгового кровотока, что можно расценивать как неблагоприятное следствие артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза.

В данном исследовании показатели доплерографических гемодинамических индексов у ликвидаторов были выше данных показателей в контрольных группах. Усиление склеротических процессов в сосудистой стенке способствует формированию функциональной недостаточности регуляторных систем мозгового кровотока, сужению диапазона компенсаторных возможностей церебральной гемодинамики за счет снижения линейной систолической скорости кровотока. Описанные изменения указывают, что воздействие ионизирующего излучения на церебральные сосуды микроциркуляторного русла оказывает стимулирующее влияние на формирование церебральной патологии и на более раннее развитие признаков старения в системе кровоснабжения головного мозга.

Выводы

Воздействие малых доз радиации оказывает стимулирующее влияние на развитие атерогенных форм дислипидопроteinемий и на развитие медиоинтимальной гиперплазии атеросклеротического типа у ликвидаторов.

Признаки распространенного атеросклероза у ликвидаторов встречаются в два раза чаще, что указывает на стимулирующее влияние доз ионизирующего излучения на атерогенез.

Характеристики скорости мозгового кровотока у ликвидаторов в количественном отношении снижены по сравнению с пациентами контрольных групп.

Параметры скорости мозговой гемодинамики у ликвидаторов аварии на ЧАЭС в возрасте 40–59 лет имеют сходные черты с аналогичными показателями у пациентов контрольной группы старше 60 лет, что свидетельствует о раннем развитии старения цереброваскулярной системы у ликвидаторов, вызванным радиационным стрессом.

У ликвидаторов показатели доплерографических индексов мозгового кровотока в количественном отношении повышены, что свидетельствует о функциональной недостаточности регуляторных

систем мозгового кровотока и сужении диапазона компенсаторных возможностей церебральной гемодинамики в ответ на стрессоры радиационной и нерадиационной природы.

Литература

1. Бабаджанова Ш. А., Гафуров Б. Г., Бусаков Б. С. Цереброваскулярные расстройства у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Неврол. журн. 2000. Т. 5. № 2. С. 28–30.
2. Бушманов А. Ю. Оценка риска развития мозгового инсульта при воздействии ионизирующего излучения // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1998. Т. 43. № 2. С. 25–28.
3. Гулевич Е. В. Ультразвуковая доплерография в оценке мозгового кровотока и эффективности лазерной терапии дисциркуляторной энцефалопатии у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС: Автореф. дис. канд. мед. наук (14.00.19). Мед. радиол. науч. центр РАМН. Обнинск, 2002.
4. Гуринович Г. Б. Использование ультразвука для диагностики сосудистой патологии // Новости лучевой диагностики. 1998. № 4. С. 22–23.
5. Гуськова А. К. Реакция нервной системы на повреждающее ионизирующее излучение // Журн. невропатол. и психиатр. 1989. Т. 89. № 2. С. 138–142.
6. Дмитриев М. Н. Нарушение мозгового кровообращения как фактор патогенеза астенического синдрома и способы его коррекции у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Автореф. дис. канд. мед. наук (14.00.16; 14.00.18). Ростов. гос. мед. ун-т. Ростов н/Д, 1997.

7. Zubovskiy G. A., Holodova N. B. Неврологический статус участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Мед. радиол. 1993. Т. 38. № 12. С. 31–34.

8. Ковалева Л. И. Состояние крупных сосудов у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по данным сфигмографии сонной артерии // В сб.: Достижения и проблемы функциональной диагностики на рубеже XXI века. М., 2000. С. 108–109.

9. Кузнецов В. В., Красиленко Е. П. Возрастные особенности состояния мозгового кровообращения у лиц с высоким генетическим и экологическим риском развития цереброваскулярной патологии // Укр. неврол. журн. 2007. № 1. С. 3–5.

10. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Цереброваскулярный резерв при атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий // В сб.: Этюды современной ультразвуковой диагностики. Киев, 2001. Вып. 2. С. 180–185.

11. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Церебральное кровообращение и артериальное давление. М., 2004.

12. Романова Г. Д. Особенности церебральной гемодинамики и функционального состояния головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде: Автореф. дис. канд. мед. наук (05.26.02). Всерос. центр экстрен. и радиац. мед. МЧС России. СПб., 2001.

13. Barnett L. Psychosocial effects of the Chernobyl nuclear disaster // Med. Confl. Surviv. 2007. Vol. 23. № 1. P. 46–57.

14. Stone R. Nuclear radiation. Return to the inferno: Chernobyl after 20 years // Science. 2006. Vol. 312. № 5771. P. 180–182.

15. Sumner D. Health effects resulting from the Chernobyl accident // Med. Confl. Surviv. 2007. Vol. 23. № 1. P. 31–45.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 469–475

L. V. Evstratova¹, A. L. Ariev¹, A. L. Azin², N. A. Ovsyannikova¹, L. S. Kozina³

FEATURES OF A LIPID SPECTRUM AND CEREBRAL HAEMODYNAMICS IN LIQUIDATORS OF THE CHERNOBYL ACCIDENT CONSEQUENCES OF THE SENIOR AGE GROUPS

¹ St. Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015; e-mail: ariev_al@mail.ru; ² Mari State University, 424001 Yoshkar-Ola, pl. Lenina, 1; ³ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110

41 liquidators of 40–70 years old who had worked in the Chernobyl accident area and 30 patients of the same age (control group) were examined. The lipid spectrum of blood and cerebral haemodynamics (Duplex ultrasound scanning of magisterial arteries of the head) were examined. The results indicate that influence of low radiation stimulates the atherogenic forms of dislipoproteinemia and accelerated atherogenesis. The conclusion is made about marked structural and functional changes in cerebral vascular system taking place under the influence of low radiation in patients of older age groups.

Key words: Chernobyl catastrophe, liquidators, neurophysiologic characteristics, CNS, dislipoproteinemia, accelerated atherogenesis

О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. А. Ищук

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев, ул. Вышгородская, 67; e-mail: vshatilo@ukr.net

Периодические нормобарические гипоксические тренировки (ПГТ) — немедикаментозный метод, который благодаря ряду положительных эффектов успешно используют в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако применение этого метода у людей пожилого возраста в силу возрастных изменений организма имеет свои особенности. В статье приведены показания и ограничения к использованию ПГТ у пожилых людей с патологией сердечно-сосудистой системы, предложен метод выбора режима тренировок, а также показаны результаты собственных клинических исследований по изучению безопасности и эффективности применения ПГТ у 45 пациентов со стабильной стенокардией напряжения I и II функциональных классов (ФК). Показано, что ПГТ являются безопасным методом, приводят к уменьшению клинических проявлений стенокардии и продолжительности суточной ишемии миокарда, нормализации липидного обмена и повышению толерантности к физической нагрузке. Механизмами положительного влияния ПГТ на больных со стабильной стенокардией напряжения I и II ФК являются экономизация функционирования сердечно-сосудистой системы, оптимизация процессов потребления кислорода, улучшение сосудодвигательной функции эндотелия вследствие увеличения образования оксида азота, нормализация состояния микроциркуляторного русла.

Ключевые слова: периодические нормобарические гипоксические тренировки, ишемическая болезнь сердца, пожилой возраст

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости и смертности, а их распространенность закономерно увеличивается с возрастом. Так, ишемической болезнью сердца (ИБС), по данным Национального института здоровья (США), страдают 64 % мужчин и 60 % женщин 60–74 лет [10].

Последнее десятилетие ознаменовалось значительным успехом в разработке медикаментозных методов лечения ССЗ. Однако не следует пренебрегать немедикаментозными методами, которые оказывают дополнительное положительное влияние на сердечно-сосудистую систему (ССС). В последние годы внедряются методики, воздействие которых состоит в расширении адаптационных возможностей организма. Одной из них являются

периодические нормобарические гипоксические тренировки (ПГТ) [3].

Общепринятыми показаниями к назначению ПГТ при патологии ССС являются: ИБС, стабильная стенокардия напряжения I–III функциональных классов (ФК) у больных среднего возраста; нейроциркуляторная дистония; гипертоническая болезнь I–II стадий с артериальной гипертензией I–II стадий; недостаточность кровообращения I стадии по классификации Василенко–Стражеско; облитерирующие заболевания периферических сосудов I–II степени. Также опубликованы экспериментальные и клинические работы, в которых обосновано применение ПГТ в лечении больных с экстрасистолической аритмией [3].

В то же время, гипокситерапия противопоказана при острых ССЗ (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, гипертонический криз, тромбоз эмболия в системе легочной артерии); врожденных аномалиях сердца и крупных сосудов; приобретенных пороках сердца; болезнях миокарда и перикарда в стадии декомпенсации (недостаточность кровообращения II–III стадий, стенокардия напряжения IV ФК, стойкие и пароксизмальные нарушения сердечного ритма).

По нашим наблюдениям, у людей пожилого возраста, в отличие от больных среднего и молодого возраста, не следует проводить ПГТ при стенокардии напряжения III ФК, артериальном давлении выше 160/100 мм рт. ст. и частой экстрасистолической аритмии.

В литературе достаточно широко представлены данные об эффективности применения гипокситерапии у больных с ССЗ [2, 3]. Однако в этих исследованиях принимали участие, преимущественно, люди до 60 лет. Так, для больных со стенокардией напряжения I–III ФК использовали разные методы моделирования гипоксических воздействий. Это и барокамерная гипобарическая гипоксия, и периодическая нормобарическая гипоксия с нормо- и гиперкапнией. У больных зрелого возраста отмечено уменьшение частоты приступов стенокардии и дру-

гих субъективных жалоб, рост мощности пороговой нагрузки. Положительную динамику авторы связывают со снижением минутного объема дыхания (МОД) — преимущественно, за счет уменьшения частоты дыхания, артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и потребления кислорода — как в состоянии покоя, так и во время физической нагрузки. Также отмечено увеличение ударного объема крови и фракции выброса левого желудочка. Среди благоприятных эффектов гипоксических тренировок, которые выявлены у экспериментальных животных и в дальнейшем подтверждены у больных с ИБС, следует также упомянуть улучшение состояния микроциркуляции и процессов реполяризации в миокарде, повышение устойчивости миокарда к гипоксии. У больных с ИБС отмечены повышение уровня гемоглобина, нормализация липидного профиля при дислипидемиях, улучшение реологических свойств крови, активация и нормализация состояния некоторых цепей стресс-лимитирующих систем [2, 3, 11].

Основным механизмом благоприятного эффекта ПГТ считают их стимулирующее влияние на экспрессию генов, которые отвечают за синтез эритропоэтина, эндотелиального фактора роста и других факторов, способствующих улучшению васкуляризации тканей и усилению образования оксида азота [8, 11, 13]. Оксид азота снижает симпатическую активность, что является важной составляющей воздействия ПГТ на патогенетические звенья прогрессирования ИБС [12].

Однако, учитывая морфофункциональные изменения организма пожилого человека, приводящие к снижению его адаптационных возможностей, применение ПГТ в старшей возрастной группе требует отдельного изучения. Поэтому целью нашего исследования явилось изучение эффективности ПГТ у больных пожилого возраста со стабильной стенокардией напряжения I и II ФК.

Материалы и методы

Клиническое изучение безопасности и эффективности ПГТ у пожилых больных с ИБС проведено на базе клиники Института геронтологии АМН Украины. В исследование после подписания информированного согласия включены 69 больных (средний возраст $69,2 \pm 0,6$ года) со стабильной стенокардией напряжения I и II ФК, которые находились на стандартной базисной терапии (БТ). В течение не менее трех недель до включения в исследование они принимали ацетилсалициловую кислоту (100 мг/сут), β -адреноблокатор (метопролол, бисопролол, атенолол) в среднетерапев-

тической дозе, при необходимости — нитраты короткого действия. Основную группу составили 45 больных, получивших полный курс ПГТ, контрольную группу — 20 больных, которым проведена имитация гипоксических тренировок (пациенты дышали только атмосферным воздухом); четверо пациентов были исключены из исследования. Обе группы до проведения курса тренировок не отличались по возрасту, полу, основным антропометрическим показателям и толерантности к физической нагрузке (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Параметр	БТ, n=20	БТ+ПГТ, n=45
Возраст, лет	68,7 \pm 1,1	69,0 \pm 1,2
Мужчины/женщины, %	55/45	60/40
Рост, м	169 \pm 1,5	166 \pm 1,4
Масса тела, кг	79,4 \pm 2,4	77,2 \pm 2,3
Толерантность к физической нагрузке, Вт	75,8 \pm 6,2	77,3 \pm 4,1

Примечание. Здесь и в табл. 2–7: БТ — базисная терапия

Содержание кислорода во вдыхаемой во время тренировок смеси дозировали с учетом индивидуальной чувствительности организма к гипоксии [4]. Для этого проводили гипоксическую пробу, во время которой анализировали изменения МОД, АД, ЧСС, мониторировали ЭКГ и сатурацию крови (SaO_2). При гипоксической пробе использовали стандартную газовую смесь 12 % кислорода и 88 % азота. Выбор такой концентрации кислорода обусловлен более высокой чувствительностью к гипоксии в пожилом возрасте [4].

Гипоксическую пробу прекращали при появлении признаков опасности (пункты а и б) или критериев перехода субкомпенсированной реакции на гипоксию в декомпенсированную [3] (пункты в–е):

- 1) головокружение, тошнота, ощущение нехватки воздуха, одышка, боль в области сердца или другие субъективные ощущения ухудшения состояния;
- 2) изменения ишемического характера на ЭКГ [1] или частая экстрасистолия (1 : 6), или нарушения проводимости;
- 3) повышение ЧСС на 30 % и более;
- 4) снижение SaO_2 ниже 80 % (соответствует снижению парциального давления кислорода в артериальной крови ниже 50 мм рт. ст.) [3];
- 5) повышение систолического АД на 30 % и более;
- 6) снижение МОД в динамике на 20 %.

Если продолжительность гипоксической пробы составляла более 7 мин, назначался режим тренировки с 12 % кислорода в газовой смеси. Если SaO_2 снижалась на протяжении 7 мин пробы ниже 80 %, то при тренировках применяли 14 % кислородную смесь с последующим снижением концентрации кислорода до 12 % на 3–5-м сеансах. При неудовлетворительной переносимости первых сеансов ПГТ концентрация кислорода в смеси повышалась на 1–2 %. Пациентам, у которых гипоксическая проба длилась менее 5 мин, что свидетельствует о значительном снижении устойчивости к данному виду гипоксии, тренировки не проводили.

Для тренировок использовали аппаратный комплекс «Гипотрон» (Украина, сертификат № 3966/2005 от 27 мая 2005 г.). Курс состоял из 10–12 сеансов. На протяжении сеанса проводили 4 цикла, каждый из которых включал пятиминутный период дыхания гипоксической смесью и пятиминутный период дыхания атмосферным воздухом.

Безопасность гипоксических тренировок оценивали по динамике субъективных ощущений пациентов, показателей гемодинамики и ЭКГ в состоянии покоя.

Об эффективности ПГТ судили по изменению следующих показателей:

1) мощности пороговой физической нагрузки; для ее определения использовали велоэргометрический тест до появления общепринятых критериев ишемических изменений в миокарде [1]; начальная нагрузка — 25 Вт с последующим ее повышением на 15 Вт каждые 5 мин;

2) частоты и продолжительности эпизодов ишемии миокарда на протяжении суток; суточное мониторирование ЭКГ выполняли на аппарате «Diacard» (фирма «Solvaig», Украина); эпизодом ишемии считали депрессию сегмента ST свыше 1 мм в одном или нескольких отведениях продолжительностью более 1 мин [1];

3) устойчивости к гипоксии, о которой судили по степени снижения SaO_2 при гипоксической пробе до и после тренировок.

Для изучения механизмов терапевтического действия гипоксических тренировок анализировали:

1) показатели гемодинамики и вентиляции при физической и гипоксической нагрузках;

2) показатели состояния микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы, которые определяли с помощью щелевой лампы фирмы «Zeiss» (Германия) с последующим морфометрическим анализом параметров по балльной шкале [5];

3) показатели объемной скорости кожного кровотока (ОСКК) в участке средней трети вну-

тренней поверхности предплечья, которые определяли с помощью лазерного флоуметра (BLF 21 D, «Trasonic S Inc.», США) в исходном состоянии и при функциональной пробе с созданием постокклюзионной реактивной гиперемии; это состояние моделировали путем пережатия артерии плеча манжетой на протяжении 3 мин; определяли уровень максимальной ОСКК после прекращения пережатия и время восстановления показателя к исходному уровню, что позволяет косвенно оценивать сосудодвигательную функцию эндотелия микросудов [7];

4) активные метаболиты NO ; спектрофотометрическое определение NO_2^- в плазме крови проводили по методу Грина с использованием реактива Грисса; количество NO_3^- определяли спектрофотометрическим модифицированным методом Е. А. Орловой [6, 9].

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Данные представлены как $M \pm m$. Достоверность полученных результатов вычисляли методом вариационного анализа с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

1. *Безопасность гипоксической пробы.* При вдыхании гипоксической смеси 12 % кислорода проба была прекращена у 51 % пожилых больных в связи с снижением SaO_2 ниже 80 %. У 10 % обследованных гипоксическая проба завершена преждевременно из-за ухудшения самочувствия — появления ощущения нехватки воздуха, общей слабости или головокружения; еще у 3 % больных — в связи с чрезмерным повышением АД (более 30 %) или снижением АД на 3–5-й минуте пробы, что трактовалось как состояние чрезмерной чувствительности к гипоксии. У остальных больных (36 %) проба прекращена на 10-й минуте. При проведении гипоксической пробы у больных не было зарегистрировано изменений ЭКГ ишемического характера. У некоторых пациентов выявлены единичные экстрасистолы, появление которых не требовало прекращения пробы.

2. *Безопасность ПГТ.* Курс ПГТ большинство пожилых больных с ИБС (82,4 %) перенесли удовлетворительно. Только 4,3 % пациентов отмечали усиление боли в области сердца, головную боль и головокружение во время первых сеансов ПГТ, что явилось причиной отказа от тренировок. Однако при их объективном обследовании не было зарегистрировано неблагоприятных изменений в функционировании ССС, в том числе ухудшения

Субъективные проявления ИБС до и после гипоксических тренировок

Показатель	Группы	До тренировок	После тренировок
Число эпизодов стенокардии за сутки	БТ+ПГТ	2,6±0,3	1,8±0,3**
	БТ	2,4±0,3	2,0±0,2*
Средняя длительность эпизодов стенокардии, мин	БТ+ПГТ	6,1±1,5	3,6±1,0*
	БТ	5,6±0,6	4,8±0,4
Число таблеток нитроглицерина, принятых на протяжении последних пяти суток	БТ+ПГТ	3,8±0,7	1,8±0,6**
	БТ	3,3±0,9	2,1±0,5*
Ходьба в обычном темпе без остановки, м	БТ+ПГТ	669±58	543±46**
	БТ	687±65	653±52
Высота подъема по пандусу без остановки в обычном темпе, этаж	БТ+ПГТ	2,9±0,3	2,2±0,3*
	БТ	3,0±0,3	2,7±0,2

Примечание. Здесь и в табл. 3–7: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — достоверность изменения под влиянием тренировок

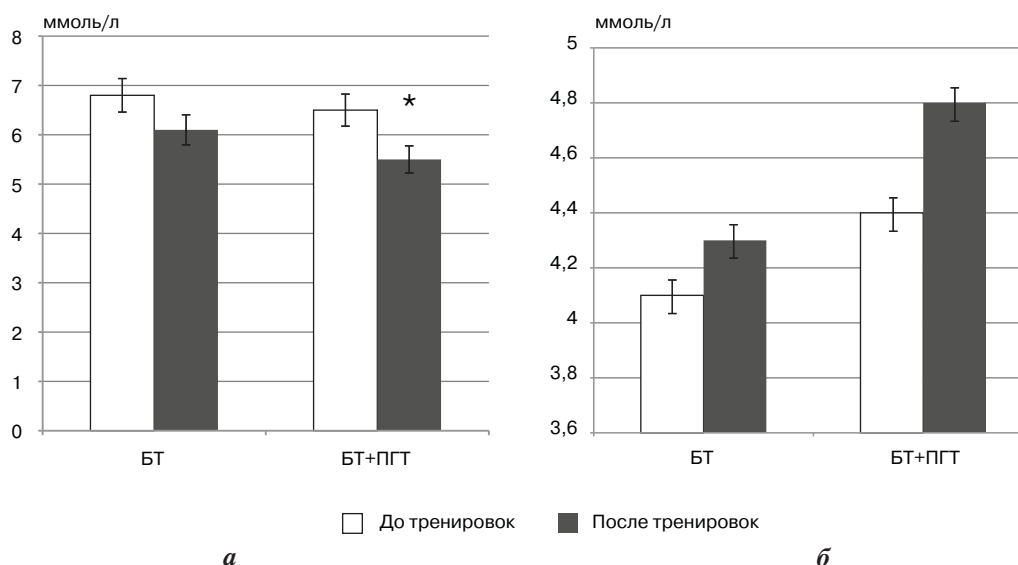
ЭКГ. У 13,3% больных на протяжении первых 2–3-х сеансов ПГТ отмечали ухудшение общего состояния, в частности увеличение частоты и продолжительности приступов стенокардии, головную боль и общую слабость. Однако эти симптомы проходили самостоятельно в процессе тренировок без дополнительной медикаментозной коррекции.

Следует отметить, что у 15% больных контрольной группы при имитации тренировок (дыхание атмосферным воздухом через аппарат «Гипотрон») также отмечено ухудшение общего состояния, которое было преходящим и не сопровождалось изменением на ЭКГ.

3. Эффективность ПГТ. Под влиянием курса ПГТ у большинства (80%) больных наблюдалось субъективное улучшение клинического течения ИБС. У них уменьшились количество (на $0,8 \pm 0,3$,

$p < 0,05$) и продолжительность (на $1,2 \pm 0,4$ мин, $p < 0,05$) приступов стенокардии, уменьшилось также количество принятых таблеток нитроглицерина (на $2,0 \pm 0,7$, $p < 0,05$). В контрольной группе при соблюдении условий стационарного режима, а также ограничения внешних стрессовых факторов наблюдались менее значительные благоприятные изменения субъективного состояния (табл. 2).

Повторное обследование после курса тренировок не выявило негативных изменений на ЭКГ. У пациентов с гиперхолестеринемией (общий холестерин больше $5,2$ ммоль/л) отмечено достоверное снижение уровня холестерина (рисунок). Благоприятное влияние гипокситерапии на липидный обмен может быть связано с активацией мышечной липопротеинлипазы и лецитинхолестеринацилтрансферазы — ключевых ферментов, ка-



* Достоверность изменений под влиянием тренировок

Уровень холестерина у пожилых больных с ИБС до и после тренировок (ОХ — общий холестерин; БТ — базовая терапия): а — пациенты с ОХ > 5,2 ммоль/л; б — пациенты с ОХ < 5,2 ммоль/л

Показатели ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ у пожилых больных с ИБС до и после тренировок

Показатель	Группы	До тренировок	После тренировок
Число эпизодов ишемии миокарда за сутки	БТ+ПГТ	3,7±0,8	2,9±0,8
	БТ	3,6±0,7	3,3±0,7
Число эпизодов болевой ишемии миокарда за сутки	БТ+ПГТ	2,6±0,3	1,8±0,3**
	БТ	2,4±0,3	2,0±0,3*
Число эпизодов безболевой ишемии миокарда за сутки	БТ+ПГТ	1,2±0,5	1,1±0,4
	БТ	1,2±0,4	1,3±0,5
Суммарная длительность всех эпизодов ишемии миокарда за сутки, мин	БТ+ПГТ	27,8±8,0	13,6±6,3*
	БТ	25,4±7,2	17,2±6,4

тализирующих эстерификацию холестерина и регулирующих образование липопротеидов высокой плотности. Возможен и другой механизм — активация 7-а-холестерингидроксилазы — фермента цитохромной системы печени, ответственного за превращение холестерина в желчные кислоты [3].

Под влиянием ПГТ у больных с ИБС мощность пороговой физической нагрузки повысилась на 10,1% — от 77,3±4,1 до 85,1±4,5 Вт ($p < 0,05$). В частности, повышение мощности нагрузки на 15 Вт и более отмечено у 50%, а увеличение продолжительности нагрузки в пределах одной ступени на 2 мин — у 15% пациентов. В контрольной группе рост мощности пороговой нагрузки на 15 Вт и более выявлен только у 20% больных, поэтому в среднем по группе толерантность к физической нагрузке не изменилась.

Наряду с повышением уровня пороговой физической нагрузки, об эффективности ПГТ у пожилых больных с ИБС свидетельствует уменьшение ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ. Так, у больных, получавших гипоксические тренировки, продолжительность ишемии в течение суток уменьшилась на 14,2±6,1 мин ($p < 0,05$), а средняя продолжительность эпизода ишемии — на 2,5±1,0 мин ($p < 0,05$). У больных контрольной группы достоверного уменьшения этих показателей не наблюдалось (табл. 3).

4. Механизмы эффективности ПГТ у пожилых больных с ИБС. Мы полагаем, что благоприятное влияние ПГТ на физическую работоспособность больных с ИБС обусловлено повышением эффективности функционирования ССС в условиях нагрузки. Так, после ПГТ во время стандартной физической нагрузки 55 Вт достоверно уменьшились показатели систолического АД и ЧСС (табл. 4), что свидетельствует о более экономичной работе ССС.

Оптимизация потребления кислорода под влиянием гипоксических тренировок отмечена при анализе дозированной нагрузки 25 Вт (5 мин) и восстановительного периода после нее. Так, первичный дефицит кислорода (кислород, который не был поглощен вследствие инертности систем его транспорта и потребления в начале нагрузки) имел тенденцию к снижению после тренировок (табл. 5), что опосредованно свидетельствует об улучшении периода вработывания. Величины кислородного долга (кислород, потребленный в восстановительном периоде сверх уровня покоя) и кислородная стоимость работы (избыточное потребление O_2 за время нагрузки и после нее по сравнению с состоянием покоя) снизились, соответственно, на 71±27 мл ($p < 0,01$) и 304±78 мл ($p < 0,01$), что характеризует более эффективное обеспечение тканей кислородом при нагрузке. В контрольной

Показатели гемодинамики в покое и при физической нагрузке 55 Вт у пожилых больных с ИБС до и после тренировок

Показатель	Группы	Покой		Нагрузка 55 Вт	
		до тренировок	после тренировок	до тренировок	после тренировок
Систолическое АД, мм рт. ст.	БТ+ПГТ	138±1,9	135±2,1	177±3,3	170±3,7*
	БТ	138±2,3	138±2,5	175±4,8	174±4,6
Диастолическое АД, мм рт. ст.	БТ+ПГТ	82±1,1	81±1,2	93,5±1,3	92,7±1,6
	БТ	82±1,7	82±1,6	92,4±1,8	95,1±2,1
ЧСС, мин ⁻¹	БТ+ПГТ	71±1,9	68±1,7	104±3,0	100±3,3*
	БТ	72±2,3	70±2,6	105±5,0	105±4,9

Показатели потребления кислорода при выполнении стандартной нагрузки 25 Вт (5 мин) у пожилых больных с ИБС до и после тренировок

Показатель	БТ, n=20		БТ+ПГТ, n=45	
	до тренировок	после тренировок	до тренировок	после тренировок
Первичный дефицит кислорода, мл	301±39	308±35	289±18	278±19
Кислородный долг, мл	383±41	401±37	412±32	339±27**
Кислородная стоимость работы, мл	2498±103	2532±88	2512±94	2208±78**

группе благоприятных изменений этих показателей не наблюдалось.

Кроме того, проведен анализ эффективности ПГТ в зависимости от устойчивости больных с ИБС к гипоксии. До тренировок низкая устойчивость к гипоксии была выявлена нами у 27% больных, которые при гипоксической пробе отмечали ухудшение субъективного состояния на фоне снижения SaO_2 ниже 80%. После курса тренировок у большинства (77,8%) из них существенно повысилась толерантность к физической нагрузке. В то же время, в группе устойчивых к гипоксии больных (18 чел.) физическая работоспособность после ПГТ повысилась лишь у 7 чел. ($p=0,007$). Более того, у устойчивых к гипоксии больных с ИБС мощность пороговой нагрузки под влиянием тренировок повысилась на $4,7\pm 2,8$ Вт ($p>0,05$), а у чувствительных к гипоксии — на $8,7\pm 1,7$ Вт ($p<0,01$).

Повышение толерантности к физической нагрузке у пожилых больных с ИБС сопровождалось одновременным ростом устойчивости к гипоксии ($r=0,55$, $p<0,01$). О повышении устойчивости к гипоксии указывают меньшие сдвиги систолического АД и SaO_2 на 5-й минуте дыхания 12% кислородной смесью после курса тренировок (табл. 6).

К механизму благоприятного влияния ПГТ у пожилых больных с ИБС можно отнести также улучшение функционального состояния микроциркуляторного русла. Нами отмечено, что курс ПГТ приводит к достоверному увеличению диаметра артериол (табл. 7). Кроме того, уменьшились проявления сладж-феномена в венах, капиллярах и артериолах, что, в свою очередь, способствовало ускорению и гомогенизации кровотока. Улучшение микроциркуляции объясняется тем, что под влиянием тренировок происходит восстановление функ-

Показатели гемодинамики и сатурации крови при проведении гипоксической пробы (12% кислорода) у пожилых больных с ИБС до и после тренировок

Показатель	Этапы пробы	БТ, n=20		БТ+ПГТ, n=45	
		до тренировок	после тренировок	до тренировок	после тренировок
ЧСС, мин ⁻¹	покой	70,3±2,2	70,8±2,3	70,1±1,8	70,5±1,9
	5 мин	77,1±3,5	75,9±3,4	76,3±2,7	74,0±2,6
Систолическое АД, мм рт. ст.	покой	136,5±2,7	135,4±3,1	137,0±2,0	133,1±2,3
	5 мин	146,0±3,9	141,2±3,8	146,6±3,6	137,5±3,8*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	покой	83,9±2,5	83,1±2,3	83,4±1,9	82,0±1,7
	5 мин	91,4±3,6	89,2±3,3	92,3±3,8	88,6±3,4
SaO_2 , %	покой	97,6±0,3	97,7±0,3	97,6±0,2	97,7±0,3
	5 мин	83,5±0,5	83,9±0,4	83,6±0,5	84,4±0,4*

Показатели микроциркуляции бульбарной конъюнктивы и кожного кровотока до и после тренировок

Показатель	БТ, n=20		БТ+ПГТ, n=45	
	до тренировок	после тренировок	до тренировок	после тренировок
Диаметр артериол, мкм	13,4±0,8	12,9±0,7	14,2±0,5	12,4±0,4*
ОСКК в покое, мл/мин·100 г ткани	1,08±0,04	1,1±0,05	1,09±0,03	1,14±0,02*
Период восстановления ОСКК, с	111,5±6,9	118,8±6,3	104,7±5,6	122,5±5,5*

ционального состояния эндотелия микрососудов. Об этом свидетельствует существенный рост периода восстановления ОСКК к начальному уровню после пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией (на $18,5 \pm 5,5$ с, $p < 0,05$), см. табл. 7.

Улучшение функционального состояния эндотелия связано с повышением уровня оксида азота [11]. Полученные нами данные показали достоверный рост суммарного показателя метаболитов NO от $8,2 \pm 0,6$ до $11,1 \pm 1,2$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Положительные сдвиги связаны, преимущественно, с изменением нитрат-аниона, который повысился от $4,1 \pm 0,8$ до $6,4 \pm 1,0$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Выводы

Проведение гипоксической пробы с дыханием 12% кислородной смеси у пожилых больных со стабильной стенокардией напряжения I и II ФК является безопасным и может использоваться для выбора режимов ПГТ.

При условии индивидуального выбора режима гипоксических тренировок и надлежащего клиничко-инструментального контроля за состоянием больных, ПГТ безопасны у пожилых больных со стабильной стенокардией напряжения I и II ФК.

ПГТ способствуют уменьшению клинических проявлений стенокардии, продолжительности точной ишемии миокарда, снижают уровень холестерина и повышают толерантность к физической нагрузке.

Благоприятное влияние ПГТ на пожилых больных с ИБС связано с экономизацией функционирования сердечно-сосудистой системы, оптимизацией процессов потребления кислорода, улучшением функции эндотелия, увеличением об-

разования NO, улучшением состояния микроциркуляторного русла.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение ПГТ как дополнение к стандартам лечения у пожилых больных со стабильной стенокардией напряжения I и II ФК.

Литература

1. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: Медпресс-информ, 2003.
2. Дудко В. А., Соколов А. А. Моделирование гипоксии в клинической практике. Томск: STT, 2000.
3. Колчинская А. З., Цыганова Т. Н., Остапенко Л. А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. М.: Медицина, 2003.
4. Коркушко О. В., Коваленко А. В. Система свертывания крови при старении. Киев: Здоровье, 1988.
5. Малая Л. Т., Микляев И. Ю., Кравчун П. Г. Микроциркуляция в кардиологии. Харьков: Высш. шк., 1977.
6. Орлова Е. А. Анализ нитритов и нитратов в ткани при экспериментальной острой почечной недостаточности // Укр. журн. экстремальной мед. 2002. Т. 3. № 1. С. 79–82.
7. Патент 46415А Украины, МПК А61В5/00, А61В10/00. Способ определения функционального состояния эндотелия микрососудов у людей пожилого возраста; Коркушко О. В., Лишневская В. Ю., Дужак Г. В. Заявл. 11.07.2001. Оpubл. 15.05.2002. Бюл. № 5.
8. Cai Z., Manalo D. J., Wei G. et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury // Circulation. 2003. Vol. 108. P. 79–85.
9. Green L. C., Wagner D. A., Glogowski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] Nitrate in biological fluids // Analyt. Biochem. 1982. Vol. 126. P. 131–138.
10. Kannel W. Coronary heart disease risk factors in the elderly // Amer. J. Geriat. cardiol. 2002. Vol. 9. № 2. P. 101–108.
11. Manukhina E. B., Downey H. F., Mallet R. T. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia // Exp. Biol. Med. 2006. Vol. 231. P. 343–365.
12. Mohan R. M., Golding S., Paterson D. J. Intermittent hypoxia modulates nNOS expression and heart rate response to sympathetic nerve stimulation // Amer. J. Physiol. Heart Circ Physiol. 2001. Vol. 281. № 1. P. H132–H138.
13. Zong P., Setty S., Sun W. et al. Intermittent hypoxic training protects canine myocardium from infarction // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2004. Vol. 229. № 8. P. 806–812.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 476–482

O. V. Korkushko, V. B. Shatilo, V. A. Ishchuk

EFFECTIVENESS OF INTERMITTENT NORMABARIC HYPOXIC TRAININGS IN ELDERLY PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Institute of Gerontology, Ukraine AMS, 67 ul. Vishgorodskaya, Kiev 04114; e-mail: vshatilo@ukr.net

The intermittent normobaric hypoxic training (IHT) is a non-pharmacological method, which due to several positive effects, has been used successfully in treating patients with cardiovascular diseases (CVD). However, the application of this method in the elderly has its own peculiarities because of age-related changes of organism. The article presents the indications and limitations of IHT in elderly people with coronary artery disease, the method of the mode of training in the elderly, as well as displaying the results of our clinical study of the safety and efficacy of IHT in 45 elderly patients with stable angina of I and II functional classes. It is shown that IHT is a safe method, leading to reduction in clinical symptoms of angina and duration of daily myocardial ischemia, normalization of lipid metabolism and increase exercise tolerance. Mechanisms of positive effects of IHT in patients with stable angina of I and II functional classes are an economical functioning of the cardiovascular system, optimization of oxygen consumption, improvement of vasomotor endothelial function due to increased formation of nitric oxide, normalization of microcirculation.

Key words: intermittent normobaric hypoxic trainings, coronary artery disease, elderly

Б. И. Козлов, А. Ю. Луцаев, Н. А. Фролов

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОКОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ ПАНТОВОГО СЫРЬЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ

Алтайский государственный медицинский университет, 656038 Барнаул, пр. Ленина, 40; e-mail: kbiagmu@mail.ru

В статье представлены результаты клинического исследования биоконплексов на основе пантового сырья как средств профилактики процессов старения у пациентов пожилого возраста с сочетанной патологией (ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких). Показано, что включение в схемы лечения биопрепаратов способствует оптимизации липидного обмена, показателей реологии крови, свободнорадикального окисления, иммунитета, оказывает тонизирующее действие на центральную нервную систему, улучшает качественные показатели жизни.

Ключевые слова: старение, биоконплекс

Сохранение здоровья, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни во всех ее возрастных периодах была и продолжает оставаться одной из самых важных проблем в медицине. В настоящее время наблюдается беспрецедентное внедрение методов молекулярной биологии и геной инженерии в изучение живой природы, определивших кардинальные изменения в представлениях о природе старения, обуславливающих вмешательство в генетическую программу развития и старения человека. В то же время, реальные достижения геронтологии в профилактике процессов старения достаточно скромны. Так, из лекарственных средств предложен ряд фармакологических групп антиоксидантного действия, дезагреганты, антидиабетические, экстракты вилочковой железы, эпифиза и их синтетические аналоги [4, 6]. Считается, что, влияя на разные патогенетические механизмы, препараты из этих групп способны приостанавливать процессы старения. Нами проведены исследования двух биоконплексов, производимых на основе продуктов пантового оленеводства. Основанием для проведения работы были литературные данные об использовании препаратов из пантового сырья в качестве геропротекторов в Южной Корее, Новой Зеландии, Японии, Китае [1, 2, 8, 10]. Применяли биоконплекс БАД «Маранол» (свидетельство о государственной регистрации №77.99.23.3.У.7445.7.05 от 24.10.08, производитель ООО «Пантопроект», г. Бийск

Алтайского края). Рецептура биоконплекса: панты алтайского марала (57 мг), пантогематоген сухой (30 мг), аскорбиновая кислота (13 мг), витамин E (токоферола ацетат водорастворимый 95% — 1 мг), вспомогательный компонент — глюкоза (до 200 мг). Химический состав пантов марала представлен минеральными (Mg, Cu, Fe, Co, Ni, Li, K, Ca, J), аминокислотными (гуанин, урацил, гипоксантин и др.), липидными, углеводными, стероидными компонентами, содержащими биологически активные вещества. Органическая часть пантов представлена, в основном, белком и в среднем составляет 50%. Липидная часть содержит свыше 25 веществ разной химической природы, объединяющихся в четыре группы: фосфолипиды (лецитин, кефалин, лизофосфатиды и др.) — 24,2%, нейтральные жиры (триглицериды жирных кислот предельного и непредельного ряда) — 12,8%, жирные кислоты (ненасыщенные и насыщенные) — 25,5%. Кроме того, в составе выявлены нуклеиновые кислоты 590,3±11,2 мг/г, стериды (дегидроэпиандростерон, тестостерон, эстрадиол, инсулиноподобные факторы роста и др.) [3, 7].

Пантогематоген сухой содержит, преимущественно, аминокислоты (аспарагиновая, треонин, серин, глутаминовая, глицин, аланин, цистин, валин, метионин, изолейцин, лейцин, тирозин, фенилаланин, лизин, гистидин, аргинин, пролин). Общее количество составляет 412,8±13,6 мг/г.

Микроэлементный комплекс представлен Fe, Zn, Cu и др. Аскорбиновая кислота, токоферола ацетат относятся к низкомолекулярным водо- и жирорастворимым соединениям антиоксидантного действия [3]. Вспомогательный компонент глюкоза, являясь легкоусвояемым углеводом, усиливает энергетический обмен в тканях [2]. Также использовали биоконплекс БАД «Гемахол» (свидетельство о государственной регистрации № 77.99.23.3.У.5325.6.06 от 10.03.06, производитель ООО «Пантопроект», г. Бийск Алтайского

края). Рецептатура биокомплекса: пантогематоген сухой (50 мг), никотиновая кислота (8 мг), вспомогательный компонент глюкоза (до 200 мг). Общее количество нуклеиновых кислот в биокомплексе составляет $513,4 \pm 1,7$ мг/г. Никотиновая кислота является водорастворимым антиоксидантом.

Биологически активные вещества, входящие в состав биокомплексов, определяют поливалентное действие, участвуя в регуляции тканевого дыхания, углеводного и жирового обменов, стимуляции иммунитета, регенеративных процессов, оказывают вазодилатирующее действие, антиоксидантный и антистрессорный эффекты, что и обусловило применение данных препаратов как средств профилактики процессов старения.

Целью настоящего клинического исследования было изучение возможности комплексного влияния на патогенетические механизмы старения у больных пожилого возраста с сочетанной патологией — ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — биокомплексами «Маранол», «Гемахол» в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 82 пациента (45 мужчин, 37 женщин) от 59 до 70 лет (средний возраст $63,4 \pm 2,1$ года). 1-ю основную группу составили 29 больных с ИБС с нарушениями липидного обмена и с ХОБЛ, находящихся на амбулаторном лечении. Пациенты данной группы совместно с базисной терапией, включавшей режим, диету (стол № 10), антиангинальные, бронхолитические, муколитические средства, получали биокомплекс «Маранол» по 2 капсулы 2 раза в день во время еды (общая доза 0,40 г). 2-я основная группа была представлена 27 больными с аналогичной сочетанной патологией, получавшими дополнительно к базисной терапии биокомплекс «Гемахол» по 1 капсуле 3 раза в день во время еды (общая доза 0,60 г).

Клинический осмотр осуществляли в 1-й, 15-й, 45-й, 60-й дни наблюдения. Лабораторное обследование проводили в 1-й день и через 60 дней от начала лечения. Контрольную группу составили 26 человек, получавших базисную терапию без приема биокомплексов. Группы по основным клиническим признакам (диагноз основного и сопутствующих заболеваний, возраст, пол, клинико-функциональные и лабораторные показатели в начале исследования) были сопоставимы, при этом использовали метод стандартизации по Огю.

Специальный отбор не проводили, представленная у большинства патология была отражением состояния её в повседневной практической деятельности врача. По профилю патологии и клинической характеристике наблюдаемый контингент больных позволял решать поставленные задачи. Клинический материал обработан методом математической статистики в среде электронных таблиц на базе пакетов программ для персонального компьютера «Excel 2000», «Statistica Windows 5.0» [5]. Применяли следующие методы исследования: общеклиническое обследование больных, оценка биохимических лабораторных показателей (общий билирубин, β -липопротеиды, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), холестерин (ХС), сахар крови, показатели гемостаза (активированное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, растворимые фибринмономерные комплексы, XII-а-зависимый зуглобиновый лизис, антитромбин III, фибриноген, агрегация тромбоцитов на стекле), оксидантно-антиоксидантный статус по показателям крови (общая оксидантная активность, тиобарбитуратреактивные продукты, общая антиоксидантная активность, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза), иммунологические исследования (Т- и В-лимфоциты, Т-супрессоры, Т-хелперы, лимфоциты общие, циркулирующие иммунокомплексы, уровень иммуноглобулинов А, G, М). Провели анкетирование с оценкой показателей качества жизни (опросник SF-36). Критериями качества жизни по опроснику SF-36 являются: ФА — физическая активность, РФ — роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, Б — боль, ОЗ — общее восприятие здоровья, ЖС — жизнеспособность, СА — социальная активность, РЭ — роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, ПЗ — психическое здоровье, СС — сравнение самочувствия с предыдущим годом. Оценку производили по 100-балльной шкале [9]. Использовали субъективную шкалу оценки астеновегетативного синдрома (опросник MFI-20), модифицированную карту методики САН (самочувствие, активность, настроение).

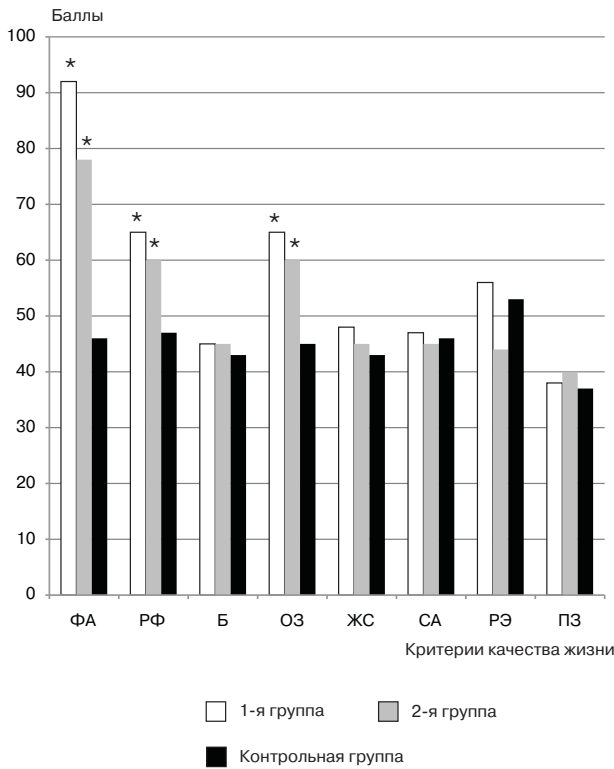
Результаты и обсуждение

Характеризуя клиническую эффективность применения биокомплексов, следует отметить, что на 15-й день наблюдения отмечены статистически значимые различия в основных группах. Они выра-

зились в росте числа адаптивных реакций и психоэмоционального тонуса. Так, выявлено, что чувство разбитости и обессиленности сократилось по отношению к 1-му дню наблюдения, соответственно по группам, в 1,6 и 1,5 раза ($p < 0,05$). Частота встречаемости пессимистично настроенных пациентов сократилась в 2,3 и 2,1 раза ($p < 0,05$). Данные различия сохранялись и к 45-му дню наблюдения. Кроме того, в эти сроки наблюдали статистически значимые различия в частоте встречаемости пациентов из 1-й и 2-й групп по оценке таких показателей, как «чувствую себя сильным» (2 и 2,2 раза, $p < 0,05$), «активность» (1,8 и 1,7 раза, $p < 0,01$), «подвижность» (2,2 и 1,9 раза, $p < 0,01$), «хорошее настроение» (1,7 и 1,6 раза, $p < 0,05$), «работоспособность» (2,3 и 2,0 раза, $p < 0,05$), «пессимистичность» (1,8 и 1,9 раза, $p < 0,05$). Частота встречаемости больных, отмечающих улучшение самочувствия и отметивших на аналого-визуальной шкале по целостной субъективной оценке своего состояния, в 1-й группе составила 81,7 балла (увеличение в 1,6 раза в сравнении с началом наблюдения, $p < 0,05$), во 2-й группе — 73,2 балла (увеличение в 1,4 раза, $p < 0,05$), в контрольной группе — 43,4 балла, $p > 0,05$. Данные различия сохранялись и к 60-му дню наблюдения. В то же время в 1-й и 2-й группах отмечен рост ипохондрии и негативизма (соответственно, в 1,2 и 1,4 раза, $p > 0,05$). Улучшение интеллектуальных способностей (память, воспроизводимость) отметили 92,6 % больных 1-й группы (увеличение в 2,7 раза, $p < 0,01$) и 50,2 % пациентов 2-й группы (увеличение в 1,6 раза, $p < 0,05$). В контрольной группе за период наблюдения статистически значимых изменений не выявлено. Таким образом, следует отметить, что одним из ранних фармакологических эффектов применения биокомплексов было повышение тонизирующего влияния на центральную нервную систему, что выразилось в повышении толерантности к физической нагрузке, улучшении интеллектуальных способностей. Рост ипохондрии и негативизма, вероятно, был связан с неоправданно высокими ожиданиями от результатов лечения. Выявленные нежелательные явления: сонливость у ряда пациентов во второй половине дня (1-я группа — 1 чел. (2,9 %), 2-я группа — 2 (5,4 %)), нарушение ночного сна (1-я группа — 2 чел. (5,8 %), 2-я группа — 2 (5,4 %)). По-видимому, степень влияния данных биокомплексов зависит не от дозировки и возраста, а, в большей степени, от типа

личности человека и его функционального состояния в данный временной промежуток.

Лабораторные исследования, проведенные к завершению срока наблюдения, показали, что в 1-й группе разница показателей при определении ЛПНП составила 0,7 ммоль/л, $p < 0,05$. По этим значениям, а также по уровню β -липопротеидов (разница 0,8 г/л, $p < 0,05$) имелись статистически значимые различия по отношению к контрольной группе. Аналогичные результаты получены во 2-й группе (ЛПНП, ХС — снижение на 0,8 ммоль/л, $p < 0,05$), уровень β -липопротеидов остался без изменений. Статистически значимых различий между 1-й и 2-й группами не выявлено. По оценке показателей гемостаза в 1-й группе были различия по оценке активированного тромбластинового времени (6,1 с, $p < 0,05$), количеству фибринмономерных комплексов (0,6 мг/мл, $p < 0,05$), агрегации тромбоцитов на стекле (4,1 с, $p < 0,05$). Во 2-й группе статистически значимые различия также выявлены по этим значениям (соответственно, 6,3 с, $p < 0,05$; 0,7 мг/мл, $p < 0,05$; 3,8 с, $p < 0,05$). По данным показателям имелись статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами и контрольной группой, при отсутствии различий между 1-й и 2-й группами. Сравнительная оценка оксидантно-антиоксидантного статуса показала, что в 1-й группе наблюдался рост общей антиоксидантной активности в плазме крови (101 %, $p < 0,05$) и эритроцитах (16,9 %, $p < 0,05$), количество барбитуратреактивных продуктов сократилось на 2,3 мкм/л, $p < 0,05$. По этим показателям имелись статистически значимые различия относительно контрольной группы. Во 2-й группе изменений не произошло и в самой группе, и по отношению к контрольной. Динамика показателей иммунной системы выявила в 1-й группе статистически достоверный рост общего числа лимфоцитов, β -лимфоцитов, T -супрессоров, IgA , уменьшение числа циркулирующих иммунокомплексов (ЦИК). Во 2-й группе наблюдалось возрастание количества общих лимфоцитов, β -лимфоцитов, T -хелперов, рост иммунорегуляторного индекса. По этим значениям как в 1-й, так и во 2-й группе имелись статистически значимые различия по отношению к контрольной группе. Между 1-й и 2-й группами имелись статистически достоверные различия по показателям иммунорегуляторный индекс, ЦИК, IgA . Проведенные лабораторные исследования свидетельствуют, что в группе больных, находящихся только на базисной терапии, из-



* $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

Сравнительная оценка изучаемых критериев в анализируемых группах

менений в исследуемых показателях в течение времени наблюдения не произошло.

Таким образом, несмотря на то, что в течение времени наблюдения не удалось достичь оптимальных уровней липидов и липопротеидов ($ХС < 5,0$ ммоль/л, $ЛПВП > 1$ ммоль/л), факты достоверного снижения ХС и ЛПНП позволяют считать, что биокомплексы активно воздействуют на модифицируемые факторы развития и прогрессирования процессов атеросклероза, что обосновывает проведение повторных курсов терапии с более длительным по времени наблюдением с оценкой результатов не только в ближайшие, но и отдаленные сроки. Биокомплексы обладают мягким дезагрегатным свойством, улучшают реологию крови и микроциркуляцию в тканях. Биокомплекс «Маранол» является ингибитором реакций свободнорадикального окисления. На основании иммунологического исследования во всех анализируемых группах выявлена вторичная иммунная недостаточность, затрагивающая как клеточный, так и гуморальный иммунитет. После проведенного лечения в группе больных, принимавших биокомплекс «Маранол»,

выявлено иммуностропное действие, при котором уровень нормально функционирующих звеньев иммунной системы не менялся или наблюдались колебания в нормальных пределах, дефектно же функционирующие звенья возвращались к нормальному уровню функционирования. Выявлено, что биокомплекс «Гемахол» обладает аналогичным свойством, но его эффективность по влиянию на показатели иммунитета ниже, а антиоксидантный эффект не выражен.

Изменение качества жизни больных, получавших биокомплексы, отображено на рисунке.

После проведенного лечения в группах пациентов пожилого возраста с сочетанной патологией, получавших дополнительно к базисной терапии биокомплексы, при субъективной оценке своего состояния, объединяющей физические, психические, эмоциональные и социальные характеристики, установлена более высокая эффективность в группах с применением биокомплексов по таким параметрам, как физическая активность и общее восприятие здоровья.

Выводы

Рассматривая данные биокомплексы с точки зрения геропротекторов, следует считать, что в большей степени выявлена способность влиять на процессы старения у биокомплекса «Маранол», что обусловлено выявленным тонизирующим, антиоксидантным, дезагрегационным, иммуностропным, гипохолестериновым действием. Отсутствие побочных явлений при применении препарата, широкий спектр фармакотерапевтических эффектов соответствуют принципам современной геронтофармакологии, что позволяет использовать данный биокомплекс для профилактики процессов старения.

Литература

1. Александров В. В., Кудрявский С. И. Лечебно-профилактическое использование продуктов пантового оленеводства. Барнаул: АзБука, 2003. С. 12.
2. Козлов Б. И. Целебные силы пантов и активное долголетие. Барнаул: Изд-во Алтайского гос. мед. ун-та, 2009. С.18–26.
3. Луницын В. Г., Фролов Н. А. Продукция пантового оленеводства. Барнаул: АзБука, 2006. С. 14–19.
4. Обухова Л. К., Измайлова Д. М., Соловьева А. С. Академик Н. М. Эмануэль о природе старения и возможности продления жизни // Клин. геронтол. 2006. Т. 12. № 3. С. 3–11.
5. Сергиенко В. И., Бондаревич И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: Медицина, 2000.

6. Ярилин А. А. Возможности и перспективы увеличения продолжительности жизни // Клиническая геронтология. 2005. № 7. С. 72–73.

7. Li Chunyi, Liu Zhongan. Изменения уровней содержания тестостерона и эстрадиола в крови в течение роста и развития рогов пятнистого оленя // Реферативный журнал. Биология. 1999. № 6. С. 110.

8. O'Connar M. J. Velvet Market Update: A New Zealand and Australian-Perspective // Advances in Antler Science and Product

Technology. 2nd International Symposium on Antler Science and Product Technology. New Zealand, 2004.

9. Tarlow A. P., Ware J. E., Greenfield S. et al. The medical outcome study: An application of methods for monitoring the results of medical care // J.A.M.A. 1989. Vol. 262. P.925–930.

10. Yu Z. Development of the Chinese Deer farming industry and the market for deer velvet // Advances in Antler Science and Product Technology. 2nd International Symposium on Antler Science and Product Technology. New Zealand, 2004.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 483–487

B. I. Kozlov, A. Yu. Luschaev, N. A. Frolov

USING BIOKOMPLEXES ON ANTLERS RAW MATERIALS IN THE PREVENTION OF AGING PROCESSES

Altai State Medical University, 40 pr. Lenina, Barnaul 656038; e-mail: kbiagmu@mail.ru

The article presents the results of clinical studies of biocomplexes based on antlers raw materials as means to prevent the aging process in elderly patients with associated pathology (ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease).

Key words: *aging, biocomplex*

Д. А. Бурмистров

ФИЗИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ ЛИЦ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗЕ ПОЗВОНОЧНИКА

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: ibg@gerontology.ru

В обзоре рассматриваются обусловленные возрастном дегенеративно-дистрофические процессы в позвоночнике и их влияние на качество жизни лиц среднего и пожилого возраста. Приводятся данные о роли физической культуры для профилактики этого заболевания. Обсуждаются перспективы применения спортивно-оздоровительных технологий атлетической направленности для решения ряда геронтологических проблем.

Ключевые слова: *остеохондроз позвоночника, старение, физические упражнения, качество жизни*

Остеохондроз позвоночника — системное многофакторное заболевание, обусловленное участием наследственных и приобретенных причин, в том числе травматических, возрастных, обменных, которые приводят к дегенеративно-дистрофическим изменениям в позвоночно-двигательном сегменте и нервно-мышечном аппарате [8, 12, 18, 24]. Являясь одним из основных заболеваний современности, остеохондроз оказывает выраженное воздействие на здоровье людей во всех странах мира. От боли в спине, являющейся следствием данного заболевания, страдает до 80 % населения планеты [5, 8, 20, 28, 40, 46, 55, 61, 65]. По данным ВОЗ, вертеброневрологические поражения, к которым принадлежит остеохондроз, по количеству больных занимают третье место после сердечно-сосудистой и онкологической патологии [15, 55].

Остеохондроз является одной из гериатрических проблем, так как клинические проявления данного заболевания, в большинстве своем, наблюдаются у лиц среднего и пожилого возраста. По классификации ВОЗ, 45–59 лет — средний возраст; 60–74 года — пожилой возраст; 75–90 лет — старческий; свыше 90 лет — долгожители [42].

Возрастной остеохондроз — закономерный процесс старения. С ним сочетаются множественные изменения в суставах, где преобладают атрофические процессы [13, 47]. Морфологические и функциональные изменения в опорно-двигательном аппарате у людей среднего и

пожилого возраста существенно влияют на их двигательную активность [42, 67].

Остеохондроз позвоночника значительно снижает качество жизни людей среднего и пожилого возраста. Боли в позвоночнике дегенеративно-дистрофического характера перманентно омрачают жизнь каждого второго мужчины после 60 лет и каждой третьей женщины после 55 лет. Спорадические боли в спине присутствуют практически у каждого представителя данных возрастных групп, что препятствует возможности обслуживать себя и лишает психологической уверенности в своих силах. Это может повлечь за собой даже неадекватные психические реакции [9, 12, 53]. Вследствие высокой распространенности, которая достигает 95–100 % популяции, дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника у гериатрических больных представляют существенную медико-социальную проблему [42].

Дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике подчас начинаются сразу после полового созревания. В этот период питание межпозвоночных дисков осуществляется только с помощью диффузии питательных веществ, недостаточность которой ведет к дегидратации диска — его высыханию и дистрофии [25, 28, 41, 53, 54, 64]. Между началом процесса дистрофии и конечным ее результатом — дегенерацией — лежит целый спектр поэтапных изменений тканей, имеющих разную морфологическую и клиническую картину [9].

Болезнь может поражать шейный, грудной или поясничный отделы позвоночника и протекает стадийно [8, 28, 46]. До 75–80 % всех случаев остеохондроза позвоночника связано с дегенеративными изменениями межпозвоночных дисков в пояснично-крестцовом отделе [12]. Частота случаев болей в нижней части спины увеличивается с возрастом, достигая уровня 50 % и более среди лиц старше 60 лет [42].

Анализ литературы выявил, что большинство авторов связывают с остеохондрозом позвоночника возникновение боли в спине, которая в данном случае является лишь симптомом заболевания [4, 8, 10, 22, 28, 29, 34–36, 38–41, 44, 46, 48, 57–59, 64]. Эти авторы придерживаются теории дискогенных остеохондрозов, в соответствии с которой процесс дегенерации начинается в пульпозном ядре межпозвоночного диска и является следствием неблагоприятных статических нагрузок на позвоночник, наследственной предрасположенности, повреждений и перегрузок структур позвоночника, выраженных в его деформации, а также нарушений сегментарного кровообращения в диске. Патологические изменения лишь на более поздних этапах распространяются на окололежащую мускулатуру позвоночника. Следовательно, боль в спине имеет вертеброгенное происхождение, то есть в ее основе лежат дегенеративно-дистрофические изменения, имеющиеся в позвоночнике.

Другие авторы [6, 16, 21, 31, 55, 66] являются сторонниками теории мышечных блокад межпозвоночных дисков. Они полагают, что дегенеративно-дистрофические изменения являются не причиной, а следствием спазма глубоких коротких мышц спины. Причиной мышечного спазма может быть травма, высокая физическая нагрузка, неудачное движение, работа или сон в неудобной позе, сквозняк или охлаждение и т. д. По их мнению, хронические боли в спине часто не связаны с состоянием позвоночника и, в большинстве случаев, бывают вызваны мышечным спазмом. Они считают мышечные блокады межпозвоночных дисков, которые могут наблюдаться и при отсутствии поражения позвоночно-двигательного сегмента, основной причиной боли в спине. В пользу этого суждения говорит тот факт, что степень патологических изменений в позвоночнике не коррелирует с интенсивностью боли. Есть бесчисленное количество случаев, когда у пациента с жалобами на боль в спине изменения в позвоночнике отсутствуют и, наоборот, выраженные изменения в позвоночнике не сопровождаются болью [9, 12, 21, 57, 64].

Необходимо помнить, что последствия болезни позвоночника гораздо больше, чем просто нарушения работы опорно-двигательного аппарата, — они могут стать причиной системных патологий организма. Это связано с тем, что каждый позвоночно-двигательный сегмент защищает определенный отдел спинного мозга и разделяет с ним ответственность за работу определенного органа. Если по какой-либо физиологической причине или

из-за механического повреждения строение и деятельность позвоночника (или его участков) будут нарушены, это приведет к затрудненному проведению нервного импульса от спинного мозга к тканям и клеткам в разных участках тела. Со временем в расположенных в них органах будут развиваться различные заболевания.

Таким образом, боль — далеко не самое грозное и неприятное последствие патологии позвоночника. Пока здоров позвоночник, нормально работают сосуды, осуществляется полноценная иннервация внутренних органов, мышц, связок, суставов, кожи. Организм функционирует как единое целое благодаря хорошей связи между головным мозгом и периферией через спинной мозг. Стоит ухудшиться этой связи на одном из уровней, как возникают многочисленные проблемы со здоровьем. Вначале дело ограничивается лишь одним—двумя сегментами позвоночника, но вскоре нарушения приобретают распространенный характер.

При остеохондрозе позвоночника у 80 % больных регистрируют сниженные показатели иммунитета, выявляют нарушение функции эндокринных желез [6, 30, 41, 55, 59].

Нарушение нормальной функции межпозвоночного диска при остеохондрозе позвоночника проявляется в виде статодинамических нарушений в позвоночнике — нестабильности позвонков или функционального блока.

Напряжение мышц и блокирование позвоночно-двигательного сегмента — это защитная реакция. Мышечный спазм рефлекторно ограничивает любые движения в больном сегменте, защищая окружающие мягкие ткани от повреждений. К тому же, при ограничении подвижности в каком-либо участке позвоночника выше или ниже заблокированного сегмента развивается гипермобильность. Это компенсаторная реакция, необходимая для сохранения общей подвижности позвоночника. Если болезнь продолжает развиваться, при движениях травмируются мягкие ткани, окружающие сверхподвижный сегмент, блокирование развивается и в нем, а сверхподвижным становится следующий сегмент [36].

Сегментарная нестабильность играет ключевую роль в формировании всех без исключения типов поясничной боли [26]. Она вызвана временным подавлением активности глубоких мышц спины в результате поражения сегмента [64]. По существу, локальная гипермобильность позвоночно-двигательного сегмента является первейшим признаком остеохондроза позвоночника,

проявлением не изменения, а поражения, болезни, срыва опорно-двигательной функции позвоночника на уровне одного его звена [40].

Статодинамические нарушения в позвоночнике, выраженные в виде функциональных блокад и нестабильности позвоночно-двигательного сегмента, являются основным признаком остеохондроза позвоночника. Названные механические нарушения структуры и функции скелетно-мышечной основы спины являются одной из главных причин возникновения болевых синдромов в спине, имеющих вертеброгенное и невертеброгенное происхождение. В основе ликвидации клинических проявлений остеохондроза позвоночника и достижения стойкой ремиссии лежит устранение функциональных блокад и нестабильности позвоночно-двигательного сегмента через восстановление трофики межпозвоночных дисков, путем активизации глубоких мышц спины.

Лечение и реабилитация при остеохондрозе позвоночника носит комплексный характер [4, 8, 12, 23, 25, 29, 30, 35, 39, 40, 46, 48]. Используют набор консервативных мер, подобранных в соответствии с фазой и локализацией патологического процесса, характером неврологических и статодинамических нарушений [28, 35, 41].

В большинстве литературных источников, освещающих проблему остеохондроза позвоночника, первым по важности стоит вопрос о снятии болевого синдрома, независимо от локализации поражения. Функциональные аспекты, такие как улучшение подвижности позвоночника, повышение выносливости околопозвоночных мышц и другие, имеют второстепенное значение [9, 16, 21, 31, 35, 40, 48]. Это объясняется тем, что именно боль вносит свои коррективы в привычный жизненный уклад и профессиональную деятельность, существенно влияя на двигательные возможности человека.

Для купирования болевого синдрома в спине традиционно назначают лечебные процедуры в такой последовательности: постельный режим, физиотерапия, мануальная терапия, тракционная терапия, массаж, лечебная гимнастика [7, 35]. В комплекс мер часто включают рефлексотерапию, криотерапию и др. Даются рекомендации по правильной технике подъема тяжестей, соблюдению рабочих и иных поз, снятию напряжения с мышц туловища при помощи таких вспомогательных средств, как корсеты, пояса и т. д. [14, 23, 25, 29, 30, 32, 37, 38, 41, 43, 45, 46, 48, 49, 52, 59].

При всем разнообразии методов физической реабилитации, применяемых при лечении остеохондроза позвоночника, основным является лечебная физкультура, так как функциональное восстановление невозможно без активного участия реабилитанта. При боли в спине физическая активность целесообразнее пассивных методов лечения, так как оказывает тренирующее воздействие на мышечную, дыхательную, сердечно-сосудистую и другие системы организма и обеспечивает, тем самым, стойкую ремиссию.

При комплексной физической реабилитации лечебная физкультура успешно сочетается с медикаментозной терапией и с разными физическими методами. Раннее применение лечебной физкультуры обеспечивает восстановление функции вовлеченной в патологический процесс системы, оздоровление и укрепление всего организма [35].

Ряд авторов прослеживают этапность воздействия физических упражнений на больного и затем на успешно прошедшего курс лечения человека. Эти авторы рассматривают возможность длительного применения физических упражнений, которое не имеет ограничений, переходя из лечебного направления в профилактическое и оздоровительное. Такой подход позволит избежать рецидива остеохондроза позвоночника и значительно повысит качество жизни [9, 19, 36, 40, 48].

Тем не менее, на сегодня не существует преемственности между лечебно-реабилитационными курсами в стационаре и специальными тренировочными курсами в постстационарных условиях, а также в условиях оздоровительных центров, куда зачастую обращаются люди, находящиеся только в преморбидной стадии остеохондроза позвоночника, еще не испытавшие на себе всей тяжести манифестации заболевания. Реконвалесцент не может, не хочет и не будет выполнять всю оставшуюся жизнь комплекс лечебной гимнастики, рекомендованный ему при выписке из стационара. Данный комплекс должен динамически изменяться в зависимости от состояния индивидуума, функциональных возможностей его позвоночника и психологической предрасположенности к какой-либо форме современной превентивной тренировки. Должна также существовать система медицинского и методического контроля, свидетельствующая о нарастании адаптационных возможностей позвоночника или, наоборот, о сужении зоны адаптации [53].

Оздоровительная физкультура, по всей видимости, призвана занять лидирующее место в профилактике остеохондроза позвоночника. Она

отличается от лечебной физкультуры большей интенсивностью нагрузки [1, 8, 19, 53]. В соответствии с этим должна проводиться разработка принципов, целей и задач оздоровительной физкультуры. Методы оздоровительной и лечебной физкультуры основаны на различных принципах.

К сожалению, в настоящее время профилактические меры слепо копируют те схемы лечения остеохондроза позвоночника, которые разработаны для больных в стадии обострения. Однако известно, что в стадии обострения преобладают патогенетические реакции, а в стадии ослабления симптоматики — саногенетические. Исходя из этого, профилактика остеохондроза позвоночника должна складываться из проведения таких мер, которые воздействуют и усиливают основные саногенетические реакции [11].

Основной целью профилактических мер в отношении возникновения и развития остеохондроза позвоночника является предупреждение синдромальной манифестации данного заболевания [53]. Для этого необходимо создавать условия, способствующие постоянному и полноценному кровообращению во всех органах и тканях, особенно вокруг позвоночника. В результате, в мышцах перестанут накапливаться в большом количестве продукты распада. Мышцы будут получать достаточное питание, что способствует существенному замедлению процессов склерозирования и обызвествления [32].

К основным задачам оздоровительной физкультуры при остеохондрозе позвоночника относятся: формирование и укрепление мышечного корсета, восстановление подвижности позвоночника и улучшение кровообращения в позвоночно-двигательном сегменте и корешке, уменьшение отека в нем [7–9, 21, 25, 27, 35, 40, 41, 44, 45].

Функциональный тренинг, лежащий в основе оздоровительной физкультуры, позволяет достичь баланса силы, а также развить двигательные умения благодаря применению методов, используемых для обретения специальных спортивных навыков, повышения эффективности профессионально-прикладной деятельности или действий, выполняемых в повседневной жизни [68]. Физическая культура является единственным эффективным профилактическим методом торможения патогенетических реакций остеохондроза позвоночника. Нормальные, физиологические, биомеханические взаимоотношения позвонков, дисков и суставов следует корректировать регулярно, ежедневно. В том и состоит смысл профилактики остеохондро-

за позвоночника с помощью физических упражнений [21, 30, 53].

Мышечная деятельность является ведущим фактором, сдерживающим наступление старости и улучшающим здоровье человека. Регулярные физические упражнения приводят к общей интенсификации обмена веществ, повышая активность процессов аэробного окисления, оказывают положительное влияние на поддержание нервной и гуморальной регуляций, систем кровообращения и дыхания, при правильной организации физического воздействия вызывая не только замедление инволюционных изменений, но и повышая функциональные возможности всех систем организма [3]. В рамках тренировочного процесса развивается способность человека совершать любые движения, что определяется развитием таких физических качеств, как сила, выносливость и гибкость [36].

Мнения авторов, занимающихся проблемой остеохондроза позвоночника, сходятся в том, что физические упражнения являются основным средством профилактики, так как только активное воздействие на мышечную ткань может привести к восстановлению функций опорно-двигательного аппарата. Остальные меры являются дополнительными [9, 25, 35, 41, 48, 57]. Упражнение — единственное управляемое сознанием лечебное средство восстановления любой погасшей функции или ослабленного органа [9]. Поскольку истинная причина болей в спине заключается в напряжении и одновременной неподвижности мышц, то физические упражнения оказывают благотворное действие. Боль, которая может при этом возникнуть, не означает травмирование. Избегая физической деятельности, человек лишь способствует прогрессированию болезни. Стремление избегать движений, связанных с болью, приводит к стягиванию и дистрофии мышц, снижению общей силы и выносливости и держит в постоянном страхе [66]. Для устранения боли, вызванной мышечным напряжением, важно установить факторы, способствующие ее возникновению. Рекомендуются ежедневные физические упражнения, соответствующие субмаксимальной нагрузке [57]. Упражнения, развивающие силу, гибкость и выносливость, устраняют психологическое напряжение, восстанавливают сон, снижают страх перед движением и мышечную скованность, которые вызывают боль в спине. Неограниченные движения опасности для спины не представляют. Восстановление полной двигательной активности есть скорейший способ ликвидации боли [64, 66].

Оздоровительные физические упражнения превентивно направлены на замедление процессов дегенерации и дистрофии межпозвоночных дисков, а также на устранение специфической причины остеохондроза позвоночника — нарушений биомеханики позвоночно-двигательных сегментов. Оздоровительная физкультура значительно расширяет диапазон адаптации к физическим нагрузкам и позволяет человеку практически нелимитировано осуществлять деятельность в различных сферах жизни [53].

Поддержание полезной привычки к физическим нагрузкам является одним из способов борьбы со старением [63]. Занятия физическими упражнениями и связанные с этим изменения функций и эмоциональные реакции благоприятно влияют на организм людей среднего и пожилого возраста. Физические нагрузки должны обеспечивать коррекцию возрастных нарушений и профилактику патологических изменений в организме. Роль двигательной активности для продления жизни неопределима [17, 33]. Оздоровительный и профилактический эффект физкультуры напрямую влияет на увеличение общей активности, в основе которой лежит усиление функций опорно-двигательного аппарата, вследствие чего происходит активизация обмена веществ [2].

Физические упражнения являются мощным средством сохранения на высоком уровне всех функциональных параметров организма. Движения — наиболее физиологичный атрибут жизни. Мышечная деятельность вызывает напряжение всех функциональных систем, сопровождается гипоксией, что тренирует механизмы регуляции, улучшает восстановительные процессы, совершенствует адаптацию к неблагоприятным условиям среды. Под длительным физическим воздействием изменяются активность генетического аппарата и биосинтез белка, замедляется старение и предупреждаются многие заболевания, организм делается наименее восприимчивым к вредным факторам. Нормализуется ритм и глубина дыхания, повышается жизненная емкость легких, стимулируется пищеварение, улучшается самочувствие, уменьшается ощущение беспомощности. Физические нагрузки приводят к уменьшению возрастных потерь минеральных веществ, увеличению количества мышечной ткани.

В многочисленных публикациях, посвященных решению проблемы остеохондроза позвоночника, приводятся комплексы физических упражнений, рекомендуемых для лечения и профилактики дан-

ного заболевания [8, 12, 14, 18, 24, 32, 44, 46, 52]. Поддерживающий и корригирующий комплекс физических упражнений в течение всей жизни существенно замедляет процесс перерождения позвоночника и продлевает жизнь [25]. Упражнения для оздоровления позвоночника — основной метод омоложения организма [59].

Обеспечение продолжительной защиты и поддержки позвоночника возможно при хорошем функциональном состоянии мышечной системы, постоянном поддержании силы и выносливости. Физические упражнения являются базовым методом для увеличения силы и выносливости мышц. Предложено много методических подходов для реализации этих целей, однако следует подчеркнуть значение и методику воздействия на стабилизирующую функцию мышц. Только через понимание роли физических упражнений в стабилизации позвоночно-двигательного сегмента можно эффективно решить проблему боли в спине [35].

В основе приведенных в литературе методик оздоровительной физкультуры лежит воздействие на глубокие мышцы спины, которое обеспечивается выполнением физических упражнений, предполагающих сгибание—разгибание позвоночника. При сгибании позвоночника сокращаются мышцы живота, раскрывается задний комплекс позвоночника, благодаря чему растягиваются короткие мышцы. При разгибании позвоночника его короткие мышцы сокращаются. В результате выполнения таких физических упражнений межпозвоночные диски наполняются жидкостью за счет работы глубокой мускулатуры спины — основного требования профилактики при остеохондрозе позвоночника.

Большинство приведенных методик не предполагает использование отягощений, что ограничивает развитие силовых качеств мышц, участвующих в выполнении упражнений. Не рассматривается динамическое изменение комплекса физических упражнений и не оговаривается возможность увеличения объема и интенсивности тренировочной нагрузки.

Вышесказанное указывает на то, что профилактика остеохондроза позвоночника должна складываться из проведения мер, воздействующих на основные саногенетические реакции и усиливающих их. Оздоровительная физкультура является единственным эффективным профилактическим методом торможения патогенетических реакций остеохондроза позвоночника. Только активное воздействие на мышечную ткань физическими упраж-

нениями может привести к восстановлению функций опорно-двигательного аппарата.

Анализ литературы выявил, что недостаточно освещено оздоровительное направление, рассматриваемое как основное профилактическое средство при остеохондрозе позвоночника атлетические упражнения, выполняемые со свободными отягощениями или на силовых тренажерах. Рассматриваем данный факт как существенный недостаток, так как тренировка с отягощениями предполагает не только восстановление функционального состояния организма, но и значительный рост физических качеств и, как следствие, повышение работоспособности лиц разных возрастных групп, имеющих проблемы, связанные с остеохондрозом позвоночника. Силовая тренировка — один из лучших способов борьбы со стрессом, известных человечеству [50]. Специфическая адаптация к силовому тренингу выражается в росте силы и выносливости мышц, увеличении объема мышц и прочности костей, улучшении внешнего вида и хорошем самочувствии, сжигании излишков жира. Одна из важнейших стратегий при силовой тренировке — сбалансированное развитие мускулатуры в целях предотвращения ортопедических проблем [65]. Чем лучше сбалансированы мышцы тела, тем меньше вероятность появления боли, связанной с нарушениями в суставно-связочном аппарате и мышечной системе [60].

В то же время, невозможно использовать традиционные методики атлетических видов спорта в связи с тем, что они в чистом виде рассчитаны на практически здоровых людей, не страдающих хроническими заболеваниями. Они часто неприемлемы для людей среднего и пожилого возраста, имеющих проблемы с состоянием здоровья, по крайней мере на ранних тренировочных этапах.

Существующий пробел есть следствие недостаточности научных данных о правильном и рациональном использовании средств силовой тренировки при профилактике остеохондроза позвоночника у людей среднего и пожилого возраста. Причиной тому является отсутствие до недавнего времени достаточной материально-технической базы, необходимой при разработке оздоровительных методик. Развитие фитнес-индустрии устранило эту недоработку, а также сделало силовую тренировку доступной широкому кругу пользователей. Разработка данного направления при современном развитии физической базы может внести существенный вклад в решение названной проблемы.

В основе физкультурно-оздоровительной деятельности лежат соответствующие технологии, направленные на достижение и поддержание физического благополучия и на снижение риска развития заболеваний средствами физической культуры и оздоровления. Технология включает не только реализацию оздоровительной программы, но и определение уровня здоровья, и тестирование физической подготовленности, а также вопросы управления и администрирования [51].

Для формирования сознательной мотивации к занятиям физкультурой у людей среднего и пожилого возраста, страдающих хроническими заболеваниями, нами были разработаны и внедрены в тренировочную практику спортивно-оздоровительные технологии атлетической направленности (СТАН).

Тренировочные методики СТАН разработаны в соответствии с имеющимися в арсенале атлетических видов спорта методов, принципов, форм и средств. Также использовались разработанные нами и внедренные в тренировочный процесс тренажеры (свидетельство на полезную модель № 18934), тренировочные устройства (свидетельство на полезную модель № 25849), способы (патент на изобретение № 2375095), средства и методические приемы.

Цель СТАН — направленное стимулирование механизмов борьбы с болезнью, выздоровления и поддержания здоровья средствами силовой тренировки, достижение и поддержание определенного уровня спортивной формы.

Отличием СТАН от существующих физкультурно-оздоровительных технологий является ориентация на спортивную деятельность, что значительно усиливает мотивацию к тренировкам с отягощениями. Применяя методики СТАН, в тренировочном процессе лиц среднего и пожилого возраста, страдающих хроническими заболеваниями, в период стойкой ремиссии — по достижении определенного уровня тренированности — существенно расширяется спектр доступных атлетических упражнений. В связи с этим, в тренировочный процесс могут быть включены соревновательные упражнения из атлетических видов спорта, доступные каждому конкретному занимающемуся.

В рамках СТАН используются тренировочные методики, направленные на ликвидацию симптомов хронических заболеваний, являющихся следствием процессов старения, протекающих в организме. К данным заболеваниям, прежде всего, относятся остеохондроз позвоночника и гипертоническая бо-

лезнь. В той или иной степени они наблюдаются у абсолютного большинства взрослого населения.

В основе СТАН лежат наши авторские разработки, позволяющие эффективно решать тренировочные задачи. В результате, значительно расширяется диапазон адаптации к физическим нагрузкам, что позволяет человеку практически без ограничений осуществлять деятельность в различных областях жизни, тем самым существенно улучшая ее качество.

Анализ литературы и выполненный нами анатомо-физиологический анализ атлетических упражнений указали на отсутствие силовых упражнений, воздействующих на глубокие короткие мышцы спины, слабость которых приводит к их спазмированию и появлению болевого синдрома в спине. Активизация же названных мышц восстанавливает питание межпозвоночных дисков, что способствует значительному снижению проявлений симптомов остеохондроза позвоночника.

Для устранения этого недостатка нами был разработан способ воздействия на мышцы спины (положительное решение о выдаче патента на изобретение по заявке № 2008150381/12(066117) «ФГУ ФИПС» от 10.12.2008 г.), призванный воздействовать на короткие глубокие мышцы, а также тренажер для его реализации (свидетельство на полезную модель № 18934). Использование данных средств силовой тренировки является ключевым звеном тренировочной методики СТАН для лиц, страдающих остеохондрозом позвоночника.

Сохранение и улучшение здоровья людей среднего, пожилого и старческого возраста, и, следовательно, продление жизни имеет большое не только личное, но и социальное значение. В последние годы повсеместно, особенно в высокоразвитых странах, наблюдается увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в общей демографической структуре общества [13, 42, 56, 62]. Оно обусловлено улучшением условий жизни людей, успехами медицины и имеет тенденцию к прогрессированию в будущем.

Методики СТАН призваны устранить симптоматику имеющихся хронических заболеваний и сделать силовую тренировку доступной широкому кругу пользователей. Они направлены на оздоровление лиц среднего и пожилого возраста, страдающих хроническими заболеваниями. При реализации названных методик предполагается существенное развитие силовых качеств, в том числе в соревновательных упражнениях атлетических видов спорта с целью выполнения нормативов фи-

зической подготовки и даже участие в соревнованиях, что способствует формированию осознанной мотивации к занятиям с отягощениями.

Литература

1. Абрамова Т. Ф., Власов А. Е., Изаак С. И. и др. Оценка физического состояния лиц пожилого возраста // В сб.: Физкультурно-оздоровительная работа с людьми пожилого возраста: Мет. рекомендации. М.: Сов. спорт, 2003. С. 69–96.
2. Авдеев А. В., Вешкин А. К., Гладенин В. Ф. и др. Заболевания позвоночника: Полный справочник. М.: Эксмо, 2008.
3. Апанасенко Г. Л., Полова Л. А. Медицинская валеология. Ростов н/Д: Феникс, 2000.
4. Бережкова Л. В. Остеохондроз: современные способы лечения. СПб.: Нева, 2005.
5. Береславская Е. Б. Радикулит: Современный взгляд на лечение и профилактику. СПб.: Весь, 2005.
6. Бойко В. И. Позвоночник — вектор здоровья: из опыта мануального терапевта. СПб.: Невский проспект, 2006.
7. Боренштейн Д. Избавься от боли в спине: Уникальные советы и рекомендации. М.: РИПОЛ-КЛАССИК, 2004.
8. Брусникин И. В. Остеохондроз: все возможности излечения. Ростов н/Д: Феникс, 2007.
9. Бубновский С. М. Руководство по кинезотерапии дорсопатий и грыж позвоночника. М.: МАКС Пресс, 2002.
10. Васильева А. Остеохондроз: профилактика и исцеление от недуга. СПб.: Невский проспект, 2000.
11. Веселовский В. П. Практическая вертебрология и мануальная терапия. Рига, 1991.
12. Вишневецкий А. А. Болезни позвоночника: взгляд современной медицины. СПб.: Невский проспект, 2007.
13. Гуло Л. Ф. Реабилитация больных пожилого и старческого возраста с переломом шейки бедра: Сборник методических материалов по оказанию медико-социальной помощи пожилым и старым. СПб., 1999. С. 43–45.
14. Гупта М. К. 69 уникальных лечебных поз и упражнений от болей в позвоночнике, спине и шее: Естественный путь к здоровью. М.: АСТ; Астрель, 2007.
15. Гэлли Р. Л., Спайт Д. У., Симон Р. Р. Неотложная ортопедия: Позвоночник. М.: Медицина, 1995.
16. Долженков А. В. Победить боль в спине. СПб.: Питер, 2004.
17. Дорофеев В. Л. Система продления жизни: 15 упражнений долгожителя. СПб.: Невский проспект, 2004.
18. Евдокименко П. В. Боль в спине. М.: Столица-принт, 2004.
19. Епифанов В. А. Лечебная физкультура при остеохондрозе пояснично-крестцового отдела позвоночника // Сов. мед. 1988. № 11. С. 103–106.
20. Епифанов В. А., Ролик И. С., Епифанов А. В. Остеохондроз позвоночника. М., 2000.
21. Жолондз М. Я. Победить остеохондроз: Устранение блокад межпозвоночных дисков. СПб.: ДИЛЯ, 2005.
22. Здоровая спина без проблем / Авт.-сост. Л. Орлова. Минск: Харвест, 2006.
23. Здоровая спина, или как избавиться от остеохондроза / Сост. И. Н. Путьрский, В. Н. Прохоров. М.: Махаон; Минск: Книжный Дом, 2000.
24. Здоровая спина, или как избавиться от остеохондроза / Сост. И. Н. Путьрский, В. Н. Прохоров, В. В. Голубков, П.А. Родионов. Минск: Книжный Дом, 2007.
25. Калужнова И. А. Здоровый позвоночник: жизнь без боли. М.: Экспо, 2006.
26. Каменев Ю. Ф. Боль в пояснице при остеохондрозе позвоночника. Петрозаводск: ИнтелТек, 2004.
27. Кауфман Ю. М. Как жить с больным позвоночником без мучений от болей. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005.

28. Кодзаев Ю. К. Радикулит. Современное лечение и профилактика. СПб.: Невский проспект, 2005.
29. Котешева И. А. Как избавиться от боли в спине. М.: Владос-пресс, 2005.
30. Круглов В. И. Болезни спины. Ростов н/Д.: Феникс; СПб.: Северо-Запад, 2006.
31. Леонтьев А. В. Болит спина: что делать? (Физкультура нового поколения для больных остеохондрозом). СПб.: Невский проспект, 2002.
32. Майский И. В. Радикулит: избавление от боли, лечение. СПб.: Невский проспект, 2005.
33. Малахов Г. П. Здоровые мышцы — путь к здоровью и долголетию. Донецк: Сталкер, Генеша, 2004.
34. Матьковский Э. И., Черничко В. И., Сербин В. В. Боли в пояснице (нетрадиционные способы лечения). Ужгород: Карпаты, 1990.
35. Медицинская реабилитация: Рук. для врачей / Под ред. В. А. Епифанова. М.: МЕДпресс-информ, 2005.
36. Милюкова И. В., Евдокимова Т. А. Оздоровительная гимнастика для позвоночника / Под общ. ред. Т. А. Евдокимовой. М.: АСТ; СПб.: Сова, 2007.
37. Нордемар Р. Боль в спине. СПб.: ДИЛЯ, 2002.
38. Очерет А. А. Остеохондроз: Большие и маленькие трагедии. М.: Сов. спорт, 1998.
39. Попелянский А. Я. Клиническая пропедевтика мануальной медицины. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
40. Попелянский Я. Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология): Рук. для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
41. Проценко Т. А. Остеохондроз. Как справиться с болью и правильно лечиться. М.: АСТ; СПб.: Сова, 2007.
42. Прощаев К. И., Ильницкий А. Н., Коновалов С. С. Избранные лекции по гериатрии / Под ред. В. Х. Хавинсона. СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2008.
43. Ресслер С. Лекарство для позвоночника: Специальная программа по оздоровлению. М.: АО «Интерэксперт», 1997.
44. Родионова О. Н., Никитина Г. А. Остеохондроз: Лучшие методы лечения. СПб.: Невский проспект; Вектор, 2007.
45. Салманс С. Боль в спине: Вопросы и ответы. М.: Крон-пресс, 1999.
46. Самойленко В. Н. Остеохондроз: Современный взгляд на лечение и профилактику. СПб.: Весь, 2007.
47. Селезнева Л. М., Арьев А. Л. Физкультура и оздоровительные мероприятия при коррекции возрастных изменений опорно-двигательного аппарата. СПб.: МАПО, 1998.
48. Ситель А. Б. Соло для позвоночника. М.: Метафора, 2006.
49. Тихонова А. Я., Воробьева Н. Э. Выбираем здоровье. Новосибирск: Новосиб. кн. изд-во, 1989.
50. Уайдер Д. Бодибилдинг: фундаментальный курс Джо Уайдера (пер. с англ.). М.: ФАИР-ПРЕСС, 2005.
51. Угнивенко В. И. Физкультурно-оздоровительные технологии. http://v-ugnivenko.narod.ru/FOT_lect1.htm
52. Филатова М. В. Оздоровительные упражнения для позвоночника. М.: АСТ, СПб.: Сова, 2007.
53. Челноков В. А. Оздоровительная физическая культура при профилактике остеохондроза позвоночника у лиц старшего и пожилого возраста // В сб.: Физкультурно-оздоровительная работа с людьми пожилого возраста: Метод. рекомендации. М.: Сов. спорт, 2003. С. 97–152.
54. Челноков В. А. Основные патогенетические принципы применения физических упражнений при профилактике остеохондроза позвоночника // Теор. и практика физ. культуры. 1998. № 10. С. 56–58.
55. Ченцов В. В. Первая скрипка позвоночника: Революционная методика лечения остеохондроза. СПб.: Питер, 2006.
56. Шабалин В. Н. Геронтология и гериатрия. М.: Цитадель-трейд, 2005.
57. Штрибель Х. В. Терапия хронической боли: Практич. рук. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
58. Юмашев Г. С., Фурман М. Е. Остеохондрозы позвоночника. М.: Медицина, 1984.
59. Bragg P. Bragg back fitness program: keys to a pain-free youthful back. Bragg Health Sciences, 2004.
60. Brill P. W., Suffes S. Instant relief: Tell me where it hurts and I'll tell you what to do. USA: Bantam, 2007.
61. Brungardt K. The Complete book of Abs: Revised and expanded edition. USA: Villard, 1998.
62. Carey J., Judge D. S. Principles of biodemography with special reference to human longevity // Population. Engl. selection. 2001. Vol. 13. № 1. P. 9–40.
63. Cosman F. What your doctor may not tell you about osteoporosis. New York: Warnar Books, 2003.
64. Key S. Back sufferers' bible (You can treat your own back!). London: Vermilion, 2000.
65. Sandler D. Weight training fundamentals. USA: Human Kinetics Publishers, 2003.
66. Siegel R. D., Urdang M. H., Johnson D. R. Back sense: a revolutionary approach to halting the cycle of chronic back pain. Broadway, 2002.
67. Tinetti M. E. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community // New Engl. J. Med. 1994. Vol. 331. P. 821.
68. Vella M. Anatomy for strength and fitness training. London: New Holland Publishers (UK) Ltd, 2006.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 3. P. 488–495

D. A. Burmistrov

PHYSICAL ADAPTATION OF ELDERLY AND MIDDLE AGED PERSONS IN CASES OF SPINAL COLUMN OSTEOCHONDROSIS

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dynamo, St.-Petersburg 197110;
e-mail: ibg@gerontology.ru

The survey covers degenerative-dystrophic processes in the spine stipulated by age as well as their influence on the quality of the elderly and middle aged persons' lives. The data of the role of physical training aimed at prophylaxis are presented. They discuss the prospective of the preventive sport technologies of athletic type as a way to solve a number of gerontological problems.

Key words: spinal column osteochondrosis, aging, physical excersises, life quality

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ГЕНЕТИКА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ И СТАРЕНИЯ» (Сыктывкар, 12–15 апреля 2010 г.)

В Институте биологии Коми НЦ УрО РАН 12–15 апреля 2010 г. проведена Международная конференция «Генетика продолжительности жизни и старения». Мероприятие организовано Геронтологическим обществом при РАН и Институтом биологии Коми НЦ УрО РАН при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 10-04-0620-г), некоммерческого фонда «Наука за продление жизни», частной исследовательской организации «Институт биологии старения», литовского международного некоммерческого фонда «Life extension research foundation», агентства «Химэксперт», ООО «Рош диагностика Рус».

В конференции приняли очное участие 68 человек, из них 53 иногородних, представляющих 35 научных и учебных учреждений. Были представители из 7 стран (Россия, Латвия, Литва, Беларусь, Украина, Израиль, Канада) и 19 городов (Бер-Шева, Волгоград, Екатеринбург, Иркутск, Красноярск, Москва, Новосибирск, Пушино, Санкт-Петербург, Уфа, Вильнюс, Волгоград, Минск, Киев, Озерск, Сыктывкар, Рига, Харьков, Чак Ривер). В числе участников 3 чл.-кор. РАН, 2 чл.-кор. РАМН, 23 доктора наук, 22 кандидата наук. В работе конференции приняли участие 20 молодых ученых, аспирантов и студентов моложе 35 лет.

В рамках конференции были организованы и проведены пленарные и тематические заседания, а также стендовая сессия по следующим основным направлениям:

- 1) генетический и эпигенетический контроль продолжительности жизни;
- 2) математическое моделирование и эволюция процессов старения;
- 3) популяционная гетерогенность продолжительности жизни;
- 4) средовые модификаторы старения;
- 5) геропротекторы, адаптогены, биомаркеры старения.

С приветственным словом к участникам конференции обратились президент Геронтологического общества при РАН В. Н. Анисимов, директор Института биологии Коми НЦ УрО РАН

А. И. Таскаев, председатель Коми научного центра УрО РАН чл.-кор. РАН А. М. Асхабов. В ходе конференции заслушано 18 пленарных и 26 секционных докладов, проанализировано 11 стендовых сообщений.

В пленарной лекции «Старение и канцерогенез» проф. В. Н. Анисимов (НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Росмедтехнологий, Санкт-Петербург) представил доказательства наличия общих механизмов старения и рака на молекулярном, клеточном, тканевом и системном уровнях организма. Сделан вывод о том, что старение сопровождается накоплением инициированных клеток в тканях-мишенях, в результате чего старые животные более чувствительны к опухолевому промоторам. Старение тканеспецифически модифицирует чувствительность к канцерогенам. Антидиабетический бигуанид метформин снижает частоту спонтанных опухолей и увеличивает продолжительность жизни крыс. Искусственное продление длины светового дня вызывает сбой в функционировании клеточных часов, иммунной и нейроэндокринной систем, что приводит к метаболическому синдрому, ускоренному старению и увеличению частоты возникновения рака. В лекции «Пептидергическая регуляция экспрессии генов и увеличения продолжительности жизни» чл.-кор. РАМН В. Х. Хавинсон (Институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург) рассмотрел возможные механизмы влияния определенных ди-, три- и тетрапептидов на тканеспецифичные процессы и возрастные патологии. Среди таких механизмов особое внимание уделено увеличению длины теломер и экспрессии генов.

Чл.-кор. РАН Б. Ф. Ванюшин (Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского) в пленарной лекции «Эпигенетика — наука XXI века» показал, что степень метилирования ДНК уменьшается с возрастом и, в известной мере, она может служить «биологическими часами», по которым судят о реализации программы онтогенеза и о продолжительности жизни. В то же время метилирование ДНК модулируется антиоксидантами и коррелирует с их

геропротекторными свойствами. Нарушение метилирования (дефицит доноров метильных групп, недостаточность фолиевой кислоты, витамина B_{12} и др.) вызывает преждевременное старение. Однако обратный процесс, суперметилирование ДНК, обуславливает возникновение рака.

Чл.-кор. РАН О. А. Донцова (Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова) в пленарной лекции рассказала о структуре, функции, регуляции и роли теломер и теломеразы в старении. Асп. А. Г. Королева (Лимнологический институт СО РАН, Иркутск) выявила динамику изменения длины теломерных последовательностей ДНК у некоторых планарий (*Plathelminthes*, *Turbellaria*, *Tricladida*) озера Байкал; долгоживущие крупные виды характеризовались большей длиной теломер. Президент биохимического общества при РАН чл.-кор. РАН А. Г. Габибов (Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва) в пленарной лекции «Аутоиммунные процессы и деградация аутоантигенов» раскрыл свойства каталитических антител и области их применения для лечения заболеваний, в том числе болезней старения.

Чл.-кор. РАН В. С. Баранов (НИИ акушерства и гинекологии РАН им. Д. О. Отта, Российский центр пренатальной диагностики, Санкт-Петербург) представил пленарный доклад «Геном человека, предиктивная медицина и геномика старения», в котором проиллюстрировал, каким образом идентификация генов и анализ их функций у человека позволяет понять основные молекулярные механизмы старения, разработать новые пути профилактики и лечения болезней старения. В частности, установлена высокодостоверная ассоциация со старением генов *FOXO1A*, *FOXO3A*, *GARDH*, *KL*, *LEPR*, *PON1*, *PSEN*, *SOD2*, *WRN* и более 30 *SNP*. Рассмотрен метод общегеномного скрининга ассоциаций (GWAS) как качественно новый этап в поисках генов старения и генов — кандидатов возрастзависимых заболеваний. Докт. биол. наук О. Е. Мустафина с сотрудниками (Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа) выявила ассоциации с возрастом полиморфных локусов генов *ACE*, *PON1*, *CAT*, *SOD2*, *IL-6*, *IL-10*, *TNF- α* , *MSRA*, *SIRT1* и обнаружила их гендерные особенности (у мужчин — *PON1* и *ACE*; у женщин — *TNF- α* и *SIRT1*). Асп. Т. Ю. Смирнова (Институт цито-

логии РАН, Санкт-Петербург) осуществила поиск генетических коррелятов, задействованных в обеспечении когнитивных аспектов активного долголетия, на примере ангиотензинпревращающего фермента. Канд. биол. наук О. С. Готов (НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАН, Российский центр пренатальной диагностики, Санкт-Петербург) в докладе «Спорт, долголетие, гены» рассмотрел ключевые условия, влияющие на долголетие человека: состав и режим питания, физическая активность, стресс, вредные привычки, экология, лекарства. Внешняя среда определяет 70 % продолжительности жизни человека. Такие факторы, как избыточная масса тела и ожирение, курение и отсутствие физической активности сокращают среднюю продолжительность жизни человека на 10 лет.

Проф. В. Э. Фрайфельд (Негевский университет им. Бен-Гуриона, Бер-Шева, Израиль), используя компьютерные данные генетического анализа, показал, что у разных модельных видов животных и у человека имеется около 800 генов продолжительности жизни. Было получено распределение продуктов этих генов по функции и внутриклеточной локализации, которое показало, что наиболее представленными оказались ядерные белки и факторы межклеточной передачи сигнала. Между продуктами генов продолжительности жизни наблюдается взаимодействие, что позволяет организовывать их в так называемые генные сети. Генные сети можно составлять и для разных возрастзависимых заболеваний (рака, атеросклероза, диабета II типа, болезни Альцгеймера). Сопоставление генных сетей генов продолжительности жизни и возрастзависимых заболеваний у человека выявило наличие 643 общих генов. Результаты анализа позволили создать онлайн-ресурс, посвященный генным сетям продолжительности жизни, расположенный по адресу <http://netage-project.org>.

В докладе «Существуют ли гены старения?» проф. Е. Г. Пасюкова (Институт молекулярной генетики РАН, Москва) осветила проблему поиска генов продолжительности жизни у модельного объекта дрозофилы. Согласно проведенному исследованию, гены продолжительности жизни организуют сложные сети, опосредующие взаимодействие факторов внешней среды (кислород, температура, пищевые сигналы) и физиологических процессов в различных тканях (клеточное дыхание, сигнальные пути, транскрипция и трансляция, аутофагия, ре-

парафия повреждений). Проф. Л. В. Омелянчук (Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск) рассказал о современных инструментах для генетической диссекции функции гена у *Drosophila melanogaster*.

Сотрудники группы молекулярной радиобиологии и геронтологии Института биологии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар) представили цикл работ, посвященных выявлению новых генов продолжительности жизни у дрозофилы. В докладах докт. биол. наук А. А. Москалёва, канд. биол. наук М. В. Шапошникова, асп. Е. Н. Плюсниной было показано, что сверхэкспрессия генов *UPD*, *PARP-1* и *GADD45* в нервной системе существенно продлевает жизнь особей дрозофил. Асп. О. А. Малышева выявила роль генов *FOXO* и *SIRT2* в увеличении продолжительности жизни при укорочении длины светового дня. Асп. И. О. Велегжанинов показал возрастзависимую динамику изменений показателей генетической стабильности, апоптоза, продолжительности жизни и массы тела самцов и самок мышей, подвергшихся на ранних стадиях развития хроническому облучению ионизирующей радиацией в малых дозах (8 сГр). Докт. Д. Ю. Клоков (Atomic Energy of Canada Limited AECL Chalk River Laboratory, Canada) в своей работе показал: несмотря на то, что облучение малыми дозами ионизирующих излучений (10 сГр) вызывает адаптивную реакцию, проявляющуюся в повышении выживаемости мышей после острого облучения в большой дозе, индукция репарации двунитевых разрывов ДНК (негомолочного воссоединения концов) не является причиной такого адаптивного ответа. В дальнейшем планируется изучить роль активации иммунных процессов и транскрипционного фактора *FOXO*. Докт. биол. наук Л. Н. Шишкина (Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, Москва) показала, что полевки-экономки, длительное время обитающие в разных радиологических условиях и в условиях техногенного радиоактивного загрязнения биоты, проявляют возрастзависимые изменения перекисного окисления липидов. Асп. М. А. Климович из этого же института выявил возрастные изменения состава фосфолипидов в тканях лабораторных мышей, оказывающие влияние на функциональные характеристики печени.

Проф. А. Н. Хохлов (Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова)

представил данные, свидетельствующие о функциональном старении половых клеток с возрастом индивидуума, обзор методов оценки окислительных повреждений ДНК при клеточном старении, а также результаты, указывающие на геропротекторные свойства веществ, вызывающих мягкое разобщение в процессе митохондриального дыхания. Проф. Х. К. Мурадян (Институт геронтологии АМН Украины, Киев) обнаружил, что содержание имаго дрозофил в атмосфере умеренной гипоксии и гиперкапнии увеличивает продолжительность жизни и повышает выживаемость при стрессах. Восстановительные атмосферы, в частности, содержащие в небольших количествах водород, аммиак и сероводород, способны продлевать жизнь модельным животным. Докт. биол. наук А. М. Вайсерман из этого же института раскрыл понятие гормезиса (стимулирующего эффекта малых доз стрессорных воздействий) и его эпигенетическую природу применительно к увеличению продолжительности жизни.

Докт. биол. наук Г. В. Оленев (Институт экологии растений и животных УрО РАН, Екатеринбург) на примере цикломорфных млекопитающих (мышевидных грызунов), обитающих в условиях дикой природы, выявил два альтернативных типа онтогенетического развития с характерными скоростями старения и продолжительности жизни особей, совместное существование которых обеспечивает максимальную приспособленность популяции как системы и максимальную эффективность ее функционирования в условиях сложной и динамичной среды. При этом бивариантность развития является неспецифическим механизмом популяционной регуляции, основой структурно-функциональных перестроек, обеспечивающих популяции возможность адаптивного «маневра» при изменении условий среды, особенно в критические периоды ее жизни. Сотрудник этого же института канд. биол. наук Н. Е. Колчева предложила в качестве биомаркера хронологического возраста мышевидных грызунов из природных популяций использовать абразивный износ жевательной поверхности моляров. Она показала, что динамика процессов зимней элиминации зверьков приводит к трансформации возрастной структуры на разных фазах популяционного цикла: постарение популяции в годы низкой численности и омоложение в годы высокой численности. Докт. биол. наук Г. В. Беньковская (Институт биохимии и генетики

Уфимского научного центра РАН, Уфа) выявила популяционные механизмы изменения продолжительности жизни имаго *Musca domestica* L. после токсического стресса, такие как наличие субпопуляций особей с разной чувствительностью к стрессу и динамика плодовитости.

Проф. В. Н. Новосельцев (Институт проблем управления РАН, Москва) провел системный компьютерный анализ энергетического ограничения питания у дрозофил, который показал, что первопричиной изменения продолжительности жизни является нарушение энергетического баланса и его последующее восстановление. Анализ показывает, что при нарушении энергетического и компонентного балансов, наряду с ожирением, ведущую роль играет яйценесение. Сотрудник того же института канд. техн. наук А. И. Михальский провел моделирование возрастной реакции на умеренные стрессовые воздействия нематод, показав, что многократный умеренный тепловой шок у данного объекта ведёт к снижению величины параметра начальной смертности в кривой Гомпертца и замедляет темп роста смертности с возрастом. Ст. науч. сотр. Института биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН (Москва) А. В. Халявкин в докладе «Средовая модификация генетического потенциала долголетия» доказал, что факторы среды влияют на характер старения и выживания не непосредственно, а сигнально — через регуляторные и управляющие системы организма. Неадекватный набор стимулов окружающей среды может индуцировать состояние неполного самоподдержания организма — его старение. Изучение стареющего организма вне его естественной среды обитания является изучением старения как артефакта влияния неадекватного окружения. Целенаправленная перенастройка параметров управляющих систем способна активировать восстановительный потенциал организма даже в не

адекватных внешних условиях. Доц. кафедры генетики СПбГУ канд. биол. наук С. В. Мильников провел оценку наследуемости параметров смертности кривой выживаемости и параметров Гомпертца для модельного объекта дрозофилы.

Проф. С. Л. Стволинский (Научный центр неврологии РАМН, Москва) представил свидетельства геропротекторных свойств дипептида карнозина и его производных. Проф. Н. Г. Колосова (Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск) выявила положительное действие антиоксиданта *SkQ* при возрастных изменениях сетчатки и хрусталика глаза крыс линии *OXIS*. Асп. А. В. Аркадьева (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург) представила результаты исследования действия метформина как геропротектора на фибробластах кожи мышёй линии *SHR*. Асп. А. К. Воробьёва (Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, Москва) обнаружила, что эфирное масло чабера садового — природный антиоксидант, являющийся эффективным профилактическим средством возрастзависимых изменений на клеточном уровне. Докт. хим. наук Л. С. Кочева (Сыктывкарский государственный университет, Сыктывкар) доказала положительные энтеросорбентные свойства гидролизованного лигнина для профилактики возрастных заболеваний.

Таким образом, наиболее перспективными векторами развития геронтологии являются: поиск генов продолжительности жизни у модельных животных и их полиморфизмов у человека, выявление эпигенетических детерминант и биомаркеров старения, новых геропротекторов и адаптогенов. В связи с успехом данного мероприятия участники конференции предлагают сделать ее регулярной и провести следующую конференцию в Сыктывкаре в апреле 2012 г.

А. А. Москалёв, М. В. Шапошников

Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар

КОНКУРС НА ЛУЧШУЮ РАБОТУ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ РОССИИ ПО ГЕРОНТОЛОГИИ В 2010 г.

Президиум правления Геронтологического общества РАН объявляет о приеме работ на конкурс на лучшую работу молодых ученых по геронтологии в 2010 г. На конкурс представляются опубликованные в текущем году в отечественных и зарубежных журналах, сборниках, книгах работы по физиологии, биохимии, биофизике, молекулярной биологии, генетике старения, а также по клинической геронтологии и гериатрии, психологии, социологии и демографии, в которых отражены вопросы геронтологии и гериатрии.

К рассмотрению принимаются работы, в которых ведущим автором является исследователь в возрасте до 35 лет.

На конкурс представляются: оттиски или ксерокопии опубликованной работы (работ), анкета участника конкурса:

- фамилия, имя, отчество;
- дата рождения;
- место работы (учреждение, отдел, лаборатория);
- должность;
- список научных работ.

В случае, если у работы несколько соавторов, анкета представляется на каждого соискателя премии. Работа должна быть сопровождена письмом научного руководителя, рекомендующего ее на конкурс. Если работы выполнены несколькими авторами, то в письме должна быть отражена степень участия соискателя (соискателей).

Все документы отправляются до 31 декабря 2010 г. на имя президента Общества по адресу: **197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68, НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова. С пометкой на конверте «На конкурс молодых ученых».**

Решение о присуждении премии будет объявлено не позднее 31 марта 2011 г.