ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

# Успехи геронтологии

Теории старения

Физиологические и молекулярные механизмы старения

Генетика старения

Патогернез и терапия заболеваний у пожилых

Медико-социальные проблемы пожилого возраста

Advances in Gerontology

2008 № 3
Том
Volume 21

# УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
# ADVANCES IN GERONTOLOGY

«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2008

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

# ADVANCES in GERONTOLOGY

Volume 21, № 3

Editorial Board:
V.N. Anisimov (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
V.Kh. Khavinson (St. Petersburg) — Vice-Editor-in-Chief
A.I. Gaziev (Moscow)
L.B. Lazebnik (Moscow)
Yu.P. Nikitin (Novosibirsk)
L.K. Obukhova (Moscow)
A.M. Olovnikov (Moscow)
P.A. Vorobiev (Moscow)

International Advisory Board:
A.L. Arjev (St. Petersburg)
V.V. Bezrukov (Kiev)
M.I. Davydov (Moscow)
C. Franceschi (Ancona)
V.S. Gasilin (Moscow)
N.N. Kipshidze (Tbilisi)
T.B.L. Kirkwood (Newcastle)
D.L. Knook (Leiden)
V.K. Koltover (Chernogolovka)
F.I. Komarov (Moscow)
O.V. Korkushko (Kiev)
E.A. Korneva (St. Petersburg)
G.P. Kotelnikov (Samara)
I.M. Kvetnoy (St. Petersburg)
A.I. Martynov (Moscow)
M. Passeri (Parma)
M.A. Paltsev (Moscow)
R.J. Reiter (San Antonio)
G.S. Roth (Baltimore)
A.V. Shabalin (Novosibirsk)
V.N. Shabalin (Moscow)
V.P. Skulachev (Moscow)
J. Vijg (San Antonio)
R. Weindruch (Madison)
T. von Zglinicki (Newcastle)
O.G. Yakovlev (Samara)
A.I. Yashin (Durham)

**Published since 1997**
**Indexed in Index Medicus / MEDLINE**

St.PETERSBURG • 2008

Российская академия наук • Отделение биологических наук
Научный совет по физиологическим наукам
Геронтологическое общество
Северо-Западное отделение РАМН

# УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Том 21, № 3

Редакционная коллегия:
В.Н. Анисимов (Санкт-Петербург) — главный редактор
В.Х. Хавинсон (Санкт-Петербург) — заместитель главного редактора
П.А. Воробьёв (Москва)
А.И. Газиев (Пущино)
Л.Б. Лазебник (Москва)
Ю.П. Никитин (Новосибирск)
Л.К. Обухова (Москва)
А.М. Оловников (Москва)

Редакционный совет:
А.Л. Арьев (Санкт-Петербург)
В.В. Безруков (Киев)
Р. Вейндрук (Мэдисон)
Я. Вийг (Сан-Антонио)
В.С. Гасилин (Москва)
М.И. Давыдов (Москва)
Т. фон Зглиницки (Ньюкасл)
И.М. Кветной (Санкт-Петербург)
Н.Н. Кипшидзе (Тбилиси)
Т.Б.Л. Кирквуд (Ньюкасл)
Д.Л. Кнук (Лейден)
В.К. Кольтовер (Черноголовка)
Ф.И. Комаров (Москва)
О.В. Коркушко (Киев)
Е.А. Корнева (Санкт-Петербург)
Г.П. Котельников (Самара)
А.И. Мартынов (Москва)
М.А. Пальцев (Москва)
М. Пассери (Парма)
Р.Дж. Рейтер (Сан-Антонио)
Дж.С. Рот (Балтимор)
В.П. Скулачев (Москва)
К. Франчески (Анкона)
А.В. Шабалин (Новосибирск)
В.Н. Шабалин (Москва)
О.Г. Яковлев (Самара)
А.И. Яшин (Дурэм)

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

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2008

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2008. Т. 21. № 2. 176 с., ил.

**Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН**

**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.

**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 21.10.2008 г. Формат бумаги 60×90 1/8. Печать офсетная. Печ. л. 22.

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

© Успехи геронтологии, 2008
© Геронтологическое общество, 2008

# СОДЕРЖАНИЕ

# CONTENTS


| | | |
|---|---|---|
| *Макрушин А. В.*<br>Грозит ли человечеству вымирание? | 353 | *Makrushin A. V.*<br>Is the mankind under the threat of extinction? |
| *Шварцбурд П. М.*<br>Стволовые клетки и предраковое воспалительное микроокружение в развитии эпителиальных новообразований при старении | 356 | *Schwartsburd P. M.*<br>Stem cells and precancer inflammatory conditions in development of age-specific cancer |
| *Чичинадзе К. Н., Ткемаладзе Дж. В.*<br>Центросомная гипотеза клеточного старения и дифференциации | 367 | *Chichinadze K., Tkemaladze J.*<br>Centrosomal hypothesis of cellular aging and differentiation |
| *Кузник Б. И., Патеюк А. В., Баранчугова Л. М., Русаева Н. С.*<br>Влияние эпиталона и кортагена на иммунитет и гемостаз у неонатально гипофизэктомированных цыплят и старых кур | 372 | *Kuznik B. I., Pateyuk A. V., Baranchugova L. M., Rusaeva N. S.*<br>Effects of epithalon and cortagene on immunity and hemostasis in neonatally hypophysectomized chicken and old birds |
| *Ямшанов В. А., Кошелевский В. К.*<br>Влияние изменений геомагнитного поля на циркадианную активность эпифиза | 382 | *Yamshanov V. A., Koshelevsky V. K.*<br>The influence of geomagnetic field variations on the pineal gland circadian activity |
| *Ильина Т. Н., Виноградова И. А., Илюха В. А., Хижкин Е. А., Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х.*<br>Влияние геропротекторов на возрастные изменения антиоксидантной системы печени крыс при разных световых режимах | 386 | *Ilyina T. N., Vinogradova I. A., Ilyukha V. A., Khizkin E. A., Anisimov V. N., Khavinson V. Kh.*<br>The influences of geroprotector on age-related changes of antioxidant system in rats liver under different light condition |
| *Узенбаева Л. Б., Виноградова И. А., Голубева А. Г., Нюппиева М. Г., Илюха В. А.*<br>Влияние мелатонина и эпиталона на состав лейкоцитарной формулы и активность щелочной фосфатазы лейкоцитов крови крыс при разных режимах освещения в онтогенезе | 394 | *Uzenbayeva L. B., Vinogradova I. A., Golubeva A. G., Nyuppieva M. G., Ilyukha V. A.*<br>The influence of melatonin and epithalon on blood leukocyte differential count and leukocyte alkaline phosphatase in rats under different light condition during ontogenesis |
| *Разыграев А. В., Арутюнян А. В.*<br>Моноаминоксидазная активность ткани эпифиза и структур головного мозга крыс разного возраста | 402 | *Razygraev A. V., Arutjunyan A. V.*<br>Pineal gland and brain structures monoamine oxidase activity in rats of different age |
| *Новосельцева Ж. А., Новосельцев В. Н., Аркинг Р.*<br>Проверка гипотезы оптимальности для долгоживущих мушек *D. melanogaster* при искусственном отборе | 406 | *Novoseltseva J. A., Novoseltsev V. N., Arking R.*<br>Testing of optimality hypothesis for longevous flies *D. melanogaster* under artificial selection |
| *Кратнов А. Е.*<br>Возрастные изменения кислородзависимого метаболизма и антиоксидантной защиты нейтрофилов у больных ишемической болезнью сердца | 414 | *Kratnov A. E.*<br>Age changes redox regulation metabolism and antioxidative protection of neutrophils in patients with ischemic heart disease |
| *Деспотович Н., Эрчег П., Брайович М., Шекуларач Н., Милошевич Д., Давидович М.*<br>Течение поливаскулярной болезни — есть ли закономерность? | 420 | *Despotovic N., Erceg P., Brajovic M., Sekularac N., Milosevic D., Davidovic M.*<br>Progression of polyvascular disease — is there any rule? |
| *Никитин А. В., Есауленко И. Э., Шаталова О. Л.*<br>Исследование эффективности лазеропунктуры у пожилых больных бронхиальной астмой с сопутствующим хроническим риносинуситом | 424 | *Nikitin A. V., Esaulenko I. E., Shatalova O. L.*<br>Effectiveness of laser puncture in elderly patients with bronchial asthma accompanied by chronic rhino sinusitis |

*Савенко М. А.*
Закономерности изменения физических качеств и психомоторных функций у женщин среднего и пожилого возраста 427

*Оракова Ф. Х., Инарокова А. М.*
Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у лиц пожилого и среднего возраста с артериальной гипертензией 431

*Инарокова А. М., Оракова Ф. Х.*
Сравнительный анализ распространенности ассоциированных состояний у пожилых больных с артериальной гипертензией 434

*Помазкин В. И.*
Хирургическая реабилитация пациентов старше 70 лет с временной кишечной стомой 436

*Арьева Г. Т., Соловьев М. М., Арьев А. Л.*
Ксефокам в комплексном лечении одонтогенного периостита и возможности оценки скорости регресса воспалительного процесса в геронтостоматологии 439

*Балашова С. Н., Жернаков Г. Л., Дудков А. В.*
Применение пептидных биорегуляторов у лиц пожилого возраста с нарушениями психоэмоционального состояния 448

*Бондаренко Т. В., Трофимова С. В.*
Влияние медико-социальных факторов на качество жизни петербуржцев пенсионного возраста 453

*Салеев В. Б., Смирнов А. В. , Уильямс Е. В., Смирнов А. Г.*
Психологические и социальные причины высокой обращаемости пожилого населения к скорой медицинской помощи 459

*Москалёв А. А.*
К вопросу о генетической обусловленности процессов старения 463

*Москалёв А. А., Шапошников М. В.*
Всероссийский семинар «Генетика продолжительности жизни и старения» 470

*Борисенков М. Ф., Перминова Е. В., Косова А. Л.*
Влияние светового и электромагнитного излучений Солнца на суточный ритм общей антиоксидантной активности слюны человека на Севере 474

*Вайсерман А. М.*
К эпигенетической этиологии возраст-зависимых заболеваний 477

*Savenko M. A.*
Physical qualities and psychomotor functions alternation regularity for women of middle and senior age

*Orakova F. H., Inarokova A. M.*
Features of parameters of twenty-four hour blood pressure monitoring in elderly and middle-aged patients with hypertension

*Inarokova A. M., Orakova F. H.*
The comparative analysis of prevalence of accompanying conditions in geriatric patients with hypertension

*Pomazkin V. I.*
Surgical rehabilitation in patients aged 70 years and older with temporary intestinal stoma

*Aryeva G. T., Solovyev M. M., Aryev A. L.*
Xefocam in complex treatment of odontogenic periostitis and the opportunity to estimate the speed of inflammatory process recourse in gerontostomatology

*Balashova S. N., Zhernakov G. L., Dudkov A. V.*
Application of peptide bioregulators by old people suffering from psycho-emotional disorders

*Bondarenko T. V., Trofimova S. V.*
Effect of medical and social factors on quality of life of elderly inhabitants of St. Petersburg

*Saleev V. B., Smirnov A. V., Uilyams E. V., Smirnov A. G.*
Influence of loneliness in advanced age on frequency of calls for the emergency

*Moskalev A. A.*
About genetic determinants of aging pathways

*Moskalev A. A., Shaposhnikov M. V.*
All-Russia seminar «Genetics of longevity and aging»

*Borisenkov M. F., Perminova E. V., Kosova A. L.*
Influence of light and electromagnetic radiations of the Sun on circadian rhythm of total antioxidant capacity of human saliva in the North

*Vaiserman A. M.*
On epigenetic etiology of age-related diseases

| | | |
|---|---|---|
| *Велегжанинов И. О., Москалёв А. А.*<br>Возрастная динамика уровня повреждения ДНК, апоптоза и клеточного старения у мышей, облученных малыми дозами ионизирующей радиации на ранних стадиях развития | 480 | *Velegzhaninov I. O., Moskalev A. A.*<br>Age dynamics of DNA damage, apoptosis and cell senescence in mice exposed to low doze γ-irradiation in early development stages |
| *Есипов Д. С., Горбачева Т. А., Хайруллина Г. А., Клебанов А. А., Нгуен Тхи Нгок Ту, Хохлов А. Н.*<br>Изучение накопления 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в ДНК при «стационарном старении» культивируемых клеток | 485 | *Esipov D. S., Gorbacheva T. A., Khairullina G. A., Klebanov A. A., Nguyen Thi Ngoc Tu, Khokhlov A. N.*<br>Studies of 8-oxo-2'-deoxyguanosine accumulation in DNA of «stationary phase aging» cultured cells |
| *Иванов С. В.*<br>Субстраты и возможные механизмы лунасенсорной функции эпифиза в контексте редусомной гипотезы старения и контроля биологического времени в онтогенезе | 488 | *Ivanov S. V.*<br>Substratums and possible mechanisms of pineal gland lunasensory function in context of redusome hypothesis of aging and checking of biological time in ontogenesis |
| *Иванов С. В., Минченкова О. А., Лукина В. В.*<br>Кардиоэпидемиологическая аргументация редусомной гипотезы старения | 491 | *Ivanov S. V., Minchenkova O. A., Lukina V. V.*<br>Redusome hypothesis of aging: cardioepidemiology motivation |
| *Кочева Л. С., Карманов А. П., Борисенков М. Ф.*<br>Пищевые лигнины — природные геропротекторы | 494 | *Kocheva L. S., Karmanov A. P., Borisenkov M. F.*<br>Food lignins as natural geroprotectors |
| *Кудяшева А. Г.*<br>Возрастные изменения показателей энергетического обмена в тканях мышевидных грызунов из районов с повышенным уровнем радиоактивности | 496 | *Kudyasheva A. G.*<br>Age-dependant alterations of energy metabolism in rodents from radiation contaminated areas |
| *Ойдопова О. С., Полыгалова Н. Е., Корболина Е. Е., Колосова Н. Г.*<br>Поиск генетических детерминант преждевременного старения крыс линии OXYS | 499 | *Oidopova O. S., Polygalova N. E., Korbolina E. E., Kolosova N. G.*<br>A search for genetic determinants of premature aging OXYS rats |
| *Халявкин А. В., Яшин А. И.*<br>Сигнальная (недеструктивная) роль среды в возникновении старения | 501 | *Khalyavkin A. V., Yashin A. I.*<br>Signal (nondestructive) role of environment in occurrence of aging |
| *Хохлов А. Н., Прохоров Л. Ю., Клебанов А. А., Горбачёва Т. А., Есипов Д. С.*<br>Исследование потенциальных геропротекторных свойств экстракта измельченных окостенелых рогов северного оленя в экспериментах на культивируемых клетках | 503 | *Khokhlov A. N., Prokhorov L. Yu., Klebanov A. A., Gorbacheva T. A., Esipov D. S.*<br>Investigation of potential geroprotector properties of the extract of reindeer antler powder in experiments on cultured cells |
| *Шапошников М. В.*<br>Половой диморфизм по продолжительности жизни | 507 | *Shaposhnikov M. V.*<br>Life span sexual dimorphism |
| *Шевченко О. Г., Загорская Н. Г., Шишкина Л. Н.*<br>Возрастные особенности процессов перекисного окисления липидов в тканях мышевидных грызунов природных популяций | 510 | *Shevchenko O. G., Zagorskaya N. G., Shishkina L. N.*<br>The age peculiarities of the lipid peroxidation processes in tissues of wild rodents |
| *Шишкина Л. Н., Смотряева М. А., Климович М. А., Козлов М. В., Урнышева В. В.*<br>Изменение состояния системы перекисного окисления липидов в тканях грызунов разных видов в процессе старения | 513 | *Shishkina L. N., Smotryaeva M. A., Klimovich M. A., Kozlov M. V., Urnysheva V. V.*<br>The change of the state of the lipid peroxidation system in tissues of different species rodents during aging |

***Уважаемые авторы!***

Обращаем ваше внимание на необходимость правильной подготовки графиков/диаграмм. Внедрение графиков/диаграмм в файл *.doc* (формат *Word*) без возможности их дальнейшего редактирования недопустимо. Как правило, авторские иллюстрации нуждаются в обработке. Поэтому внедрение должно быть выполнено как *Edit / Paste Special* с выбором опции «*Microsoft Excel Chart Object*» либо отдельно приложен файл *Excel* (если диаграмма не внедрена как *Microsoft Graph Chart*).

Не допускается и добавление пояснительных надписей к графику или диаграмме (чисел по декартовым осям, легенды, единиц измерений и т.д.) в файле *Word*: все они должны быть сделаны в *Excel* или *Graph*, т. е. там же, где и график/диаграмма.

Не следует удалять из файла *Excel* страницы с исходными данными, оставляя только картинку. В этом случае, сотрудники издательства вынуждены полностью перенабирать данные (если на графиках проставлены значения).

Пожалуйста, используйте для графиков/диаграмм только белый фон. Использование цветных графиков пригодно для слайдов презентаций, но для журнала неприемлемо.

Тоновые иллюстрации с разрешением менее 100 dpi, вставленные в текст, могут служить только ориентиром их местоположения. Необходимое разрешение — 300 dpi (и выше). Иллюстрации должны быть сохранены в отдельных файлах *.tif* или *.bmp* (в крайнем случае — *.pdf* высокого разрешения).

© А. В. Макрушин, 2008
УДК 577.73

Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 3. С. 353–355

*А. В. Макрушин*

# ГРОЗИТ ЛИ ЧЕЛОВЕЧЕСТВУ ВЫМИРАНИЕ?

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

Вопрос о том, запрограммировано ли время существования вида Homo sapiens, безусловно, заслуживает отдельного рассмотрения.

*А. П. Акифьев, А. И. Потапенко [1]*

**Бытует мнение, что человечество, как вид, стареет. Предполагается, что его молодость и зрелость уже прошли, и теперь наступила пора старости. В статье обсуждается эта точка зрения.**

***Ключевые слова: старение видов, вымирание, экологический кризис, эволюция биосферы***

Стареют биосистемы не только организменного, но и более высоких уровней [12]. А стареют ли виды? Существует мнение, что стареют. Согласно ему, их старение — следствие исчерпания в ряду поколений жизненного потенциала. Срок существования вида предопределен. Вид в ходе эволюции, как особь в онтогенезе, переживает юность, зрелость и одряхление, после чего вымирает. Первым эти взгляды изложил в 1814 г. J. Brocci (цит. по [4]). Обзор работ его единомышленников содержится в книге Л. Ш. Давиташвили [4], вышедшей в свет около 40 лет назад. Сторонники взглядов J. Brocci есть и теперь. В. А. Курдюм [9] пишет, что вид со временем утрачивает способность к дальнейшему развитию. Появившись, он уже обречен. Чем успешнее он развивается, тем большее кладбище останков достанется будущему. По А. П. Акифьеву и А. И. Потапенко [1], причиной вымирания видов может быть старение в ряду поколений половых клеток. Эти авторы предполагают, что старение вида, как и старение особи, обусловлено его наследственной программой, и ставят вопрос, предопределено ли время существования человечества. А по мнению В. Ф. Левченко [10], род людской уже исчерпал свой адаптивный и эволюционный потенциал и должен «уйти со сцены». Предположение о предстоящей гибели человечества высказывают не только единомышленники J. Brocci. Некоторые авторы, например Ф. Коцура и З. Отарашвили [8], думают, что люди могут исчезнуть с лица Земли из-за изменений среды, которые они вызвали и к которым не в состоянии будут приспособиться. Цель статьи — обсудить, насколько обоснованы эти опасения.

История биосферы — это история вымирания одних видов и возникновения других. На протяжении фанерозоя обычно выделяют 5–6 великих вымираний, во время которых на Земле биологическое разнообразие быстро (в геологическом масштабе времени) и резко снижалось. В промежутках между ними оно восстанавливалось и перед очередным вымиранием превосходило свой прежний уровень. В процессе развития биосферы число видов возрастало, биосфера распространялась на незанятые жизнью участки, включала в орбиту своей деятельности новые вещества, а энергию солнечных лучей утилизировала все более эффективно. Благодаря вымираниям, на смену примитивным видам приходили более совершенные [6]. Для биосферы вымирания были благом, как для вида благом является смерть особи от старости. В обоих случаях отсекаются носители косной наследственной информации, сдерживающей эволюцию [14].

Последнее великое вымирание произошло в меловом периоде. В его середине на смену господствовавшим тогда папортникам и голосеменным пришли цветковые растения. Они способны образовывать сложные многоярусные сообщества и могут расти на засушливых участках. Благодаря этому цветковые полнее папоротников и голосеменных использовали возможности, предоставляемые средой. Их распространение было шагом вперед в развитии биосферы, так как повысило эффективность использования ресурсов. Растения лежат в основании пищевых цепей. Поэтому смена растительности вызвала лавинообразное вымирание животных, относящихся к разным систематическим и экологическим группам. Вымерли тесно зависящие друг

от друга неспособные жить по отдельности виды, входившие в состав биоценозов. Гибель одного вида влекла за собой гибель других. Вымирание имело цепной характер. За короткое время исчезли большинство наземных и пресноводных видов, фитофагов, хищников, паразитов, почвообразующих и древесных форм. Экологические пирамиды рухнули [5].

Причина этой катастрофы не только в разрушении пищевых цепей, но и в химическом изменении среды. Опад папоротников и голосеменных разлагался медленно. Он мало загрязнял почву и поверхностный сток. Пресные воды в условиях господства голосеменных и папоротников были бедны органическими веществами. Активность микроорганизмов в них была низка. Опад цветковых разлагается быстрее. Обогащение почвы и поверхностного стока продуктами его разложения действовало на обитателей почвы и пресных вод, приспособившихся к прежней среде, как загрязнение и вызывало их гибель. Поскольку реки текли в моря, смена растительности на суше изменила и их воды, что привело к резкому снижению видового разнообразия и там. Среднемеловая катастрофа и последовавшее за ней через 30 млн лет вымирание динозавров и других пресмыкающихся ознаменовали наступление современной кайнозойской эры [5].

Системы делятся на структурные и статистические. Структурные состоят из функционально разных элементов и обладают высокой степенью целостности. Целостность статистических систем низкая. Они состоят из однотипных элементов, обладающих небольшими случайными отличиями друг от друга [11]. Статистические биосистемы потенциально бессмертны, смертны структурные [12]. Вид, будучи статистической системой, вопреки взглядам единомышленников J. Brocci, способен изменяться и приспосабливаться бесконечно долго. Он вымирает, если предъявляемые ему средой требования превышают его адаптивные возможности. Вымирание в меловом периоде было вызвано не одновременным старением видов, а необратимым изменением среды, к которому они не смогли приспособиться. Вид, будучи элементом и продуктом биосферы, находится в зависимости от протекающих в ней процессов. Сторонники взглядов J. Brocci не учитывают этого. Они обсуждают причины вымирания вне связи с окружением вида.

В биосфере есть (и в биосферах прошлого были) виды, не входящие в состав биоценозов. Их всегда меньшинство. Они населяют оползни, пожарища, остывшие лавовые потоки и другие поврежденные места обитания. Эти виды были меньше взаимозависимы, чем члены биоценозов. Поэтому их не захватила волна вымираний [13]. После завершения меловой катастрофы они приступили к дивергентной эволюции и создали современную биосферу, свидетелями очередного кризиса которой теперь мы стали. Причины и следствия современного и мелового вымираний сходны. В наше время, как и тогда, вымирания произошли не из-за внешнего воздействия на биосферу, а из-за внутреннего ее возмущения, вызванного возникновением в ней новой группы организмов — человечества. Как и в мелу, вымирание связано с загрязнением среды. Экспансия человечества, как и экспансия цветковых в меловом периоде, объясняется тем, что оно полнее других видов использует ресурсы. Это шаг вперед в эволюции биосферы, так как обеспечивает утилизацию ею новых материалов и источников энергии [5, 6].

Современное вымирание видов началось в далеком прошлом. Оно происходило не из-за старческого их перерождения, а из-за неспособности противостоять человеку. Сначала доисторические живущие охотой племена уничтожили мамонтовую фауну — основу своего питания [4]. Затем в античности скотоводы и земледельцы превращали цветущие земли в пустыни. Дальнейшая история человечества тоже была чередованием периодов спокойного развития и бедствий, которые часто были вызваны экологическими кризисами антропогенного происхождения. Но в прошлом кризисы были местные, теперь же в катастрофическом состоянии вся биосфера. С катастрофой трудно бороться, когда ее признаки уже видны [3]. Опыт природоохранных мероприятий подтверждает это. Разумная по своим намерениям деятельность человечества вызывает вредные для его будущего изменения в природе. Надежды на создание ноосферы, то есть биосферы, в которой разумно владычествовал бы человек, рассеиваются [5, 7, 8, 10].

Глобальные вымирания — неизбежные и необходимые составляющие эволюции, которую нельзя остановить [5, 6, 13, 14]. Биосфера — это система, а системы имеют программу развития. Программа — это возможность изменения системы в пространстве и времени, заложенная в ее строении [2]. Глобальные вымирания запрограммированы. Вооруженное знаниями человечество способно предотвратить вредоносные для него последствия приближающегося биосферного кризиса. Но, как отмечает Е. А. Шварц [15], крупный бизнес поддерживает носителей тех взглядов и школ

в науке, которые минимизируют его финансовые издержки на охрану природы. Что же ждет наших потомков?

После завершения протекающего ныне вымирания, как и в меловом периоде, из видов, не входивших в состав биоценозов и потому сохранившихся, путем адаптивной радиации начнется становление новой биосферы, более богатой видами, чем прежняя, и более эффективно, чем теперь, использующей ресурсы среды. Опасение, что человеческому роду не будет в ней места, напрасное. Вид существует, как говорилось выше, пока давление среды не превышает его приспособительных возможностей. А приспособительные возможности у человечества большие. Об этом свидетельствует то, что в доисторическое время и позже человек, уничтожив средства своего существования, находил другие. Цветковые растения не вымерли после вызванной ими катастрофы. Они уже около 100 млн лет процветают. Не вымрет и человек. Вымирание видов — это устранение носителей консервативной генетической информации, мешающей биосфере развиваться [14]. Человечество же не тормозит ее развитие, а ускоряет.

## Литература


1. *Акифьев А. П., Потапенко А. И.* Биоэсхатология: основные направления и результаты исследований // Успехи геронтол. 1997. Вып. 1. С. 41–46.
2. *Амосов Н. М.* Регуляция жизненных функций и кибернетика. Киев: Наукова думка, 1964.
3. *Арнольд В. И.* Теория катастроф. М.: Наука, 1990.
4. *Давиташвили Л. Ш.* Причины вымирания организмов. М.: Наука, 1969.
5. *Жерихин В. В.* Избранные труды по палеонтологии и филоценологии. М.: Тов-во науч. изд. КМК, 2003.
6. *Колчинский Э. И.* Эволюция биосферы. Л.: Наука, 1990.
7. *Кондратьев К. Я., Крапивин В. Ф., Лакаса Х., Савиных В. П.* Глобализация и устойчивое развитие. Экологические аспекты. СПб.: Наука, 2005.
8. *Коцура Ф., Отарашвили З.* Экологический вызов: выживет ли человечество? М.: МЗ Пресс, 2005.
9. *Курдюм В. А.* Эволюция и биосфера. Киев: Наукова думка, 1982.
10. *Левченко В. Ф.* Эволюция биосферы до и после появления человека. СПб.: Наука, 2004.
11. *Ляпунов А. А.* Проблемы теоретической и прикладной кибернетики. М.: Наука, 1980.
12. *Макрушин А. В.* Старение биосистем разного уровня // Успехи геронтол. 2004. Вып. 14. С. 31– 33.
13. *Раутиан А. С., Жерихин В. В.* Модели филоценогенеза и уроки экологических кризисов прошлого // Журн. общ. биол. 1997. Т. 58. № 4. С. 20–47.
14. *Федонкин М. А.* Биосфера: четвертое измерение // Природа. 1991. № 9. С. 10–18.
15. *Шварц Е. А.* Сохранение биоразнообразия: сообщества и экосистемы. М.: Тов-во науч. изд. КМК, 2004.


Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 353–355

*A. V. Makrushin*

**IS THE MANKIND UNDER THE THREAT OF EXTINCTION?**

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

The mankind, being the cause of planetary ecological crisis, will survive, in spite of many authors apprehension as have survived and have been still prospering flowering plants caused planetary ecological crisis in the middle of Cretaceous formation.

***Key words**: phylogeronty, extinction, ecological crisis, evolution of biosphere*

© П. М. Шварцбурд, 2008
УДК 616-006-036.3:612.67

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 356–366

*П. М. Шварцбурд*

# СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И ПРЕДРАКОВОЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ В РАЗВИТИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРИ СТАРЕНИИ

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, 142290 Московская обл., г. Пущино, Институтская ул., 3;
e-mail: schwartsburd@iteb.ru

**В большинстве эпителиальных тканей взрослого организма обнаружены СК и микроокружение («niche»), где эти клетки депонируются. Стволовые клетки и их потомки участвуют в поддержании гомеостаза эпителиальных тканей и их регенерации в ответ на повреждения. С возрастом снижается гомеостатическая устойчивость этих тканей и нарушается их способность к регенерации повреждений, что повышает риск возникновения эпителиальных новообразований, доля которых превышает 90 % среди других опухолей. Почему эпителий при старении организма становится наиболее чувствительной мишенью для развития рака? В обзоре обосновывается гипотеза о содействии возрастных изменений развитию хронического воспаления в эпителии, стимулирующего развитие рака благодаря индукции предракового микроокружения, идентичного раковому микроокружению. Оба эти микроокружения способны функционировать как «ловушки» для СК, которые в условиях предракового и ракового микроокружения имеют возможность поддерживать рост самих СК и их неспециализированных потомков, но не могут дифференцироваться. Эти локальные изменения, совместно с возрастным снижением иммунитета, содействуют развитию специфических возрастных новообразований.**

***Ключевые слова: старение, СК, хроническое воспаление, онкология***

## Введение

Благодаря стволовым клеткам (СК) взрослый организм сохраняет способность регулировать и поддерживать гомеостаз в постоянно самообновляющихся эпителиальных тканях. Однако при старении именно эти ткани являются основным источником развития эпителиальных новообразований (карцином). Несмотря на тот факт, что соединительно-опорная ткань в человеке по своей массе превышает эпителиальную почти в 5 раз, карциномы развиваются в 50 раз чаще, чем саркомы. При старении доля карцином превышает 90 % среди других злокачественных опухолей человека [22]. Этот факт обычно объясняют тем, что покровный эпителий внешних и внутренних поверхностей, являясь основным защитным барьером организма, первым принимает на себя удар разнообразных инфекций и канцерогенов, действующих как трансформирующие агенты и хронические «раздражители» на незрелые клетки эпителия. В последние десятилетия накопилось значительное количество данных, подтверждающих гипотезу о том, что карциномы и другие новообразования являются результатом нарушения программы развития нормальных СК и/или их микроокружения. Действительно, в опухолях разного тканевого генеза обнаружена малочисленная субпопуляция СК (1–2 %), обладающих высокой клоногенностью и способностью эффективно инициировать исходные опухоли при трансплантации *in vivo*. Эти клетки были названы стволовыми клетками опухоли. Они были идентифицированы впервые в крови больных с острой миелогенной лейкемией [39], а затем обнаружены и в эпителиальных опухолях легкого [34], предстательной железы [69] и молочной железы [4]. Вызвана ли трансформация поведения стволовых клеток опухоли генетическими причинами и/или является результатом эпигенетического влияния ракового микроокружения? Какие возрастные изменения способны повлиять на свойства СК и их микроокружения? Почему региональные и циркулирующие СК (нормальные и опухолевые) способны к мобилизации и перемещению в зоны повреждения и ракового микроокружения? Что общего между этими микроокружениями и каким образом старение организма влияет на эти процессы? Какие последствия может иметь такая двойственная тропность для клинической практики пожилых пациентов? Цель настоящей работы — попытаться найти ответы на эти вопросы, анализируя общие причины и механизмы формирования предракового (воспалительного) и ракового микроокружения при старении, а также проанализировать

общие факторы, которые способны инициировать процессы мобилизации СК и обеспечить их тропность, пролиферацию, но не дифференциацию.

### Стволовые клетки и их микроокружение при старении: особенности влияния на состав и функциональные свойства клеток крови

Большинство тканей взрослого организма содержат, в качестве регенерационного резерва, полипотентные, недифференцированные СК, с помощью которых поддерживается гомеостаз в таких быстро обновляющихся тканях, как эпителий и костный мозг. Эти клетки и их ближайшие потомки также участвуют в регенерации тканевых повреждений путем восстановления баланса между основными тканеспецифическими клеточными популяциями, в частности между делящимися и дифференцированными клетками. Будучи регенерационным резервом и обладая множественной лекарственной устойчивостью [20, 24], СК депонируются в состоянии митотического покоя в специальном тканевом микроокружении, или нише («niche»). Выход из этой ниши строго контролируется благодаря *асимметричному типу деления*, в результате которого один из потомков воспроизводит исходную стволовую клетку, остающуюся в состоянии митотического покоя в нише («stem niche»), а второй потомок покидает эту нишу и продолжает деление [17]. Такой тип деления позволяет сохранить резерв тканевых СК в течение всей жизни организма [48].

Старение обычно определяется как совокупность функциональных и метаболических изменений в органах и тканях, возникающих в пострепродуктивном периоде и приводящих к понижению жизнеспособности организма в ответ на повреждения или стресс. Такое снижение выживаемости организмов обусловлено, в частности, более низкой эффективностью работы его адаптационных механизмов, предотвращающих и исправляющих повреждения. Возрастное снижение регенерационных резервов является тканеспецифическим ответом [51] и может быть обусловлено как старением самих СК, так и изменениями их микроокружения [57]. По мнению T. A. Rando [51], эндогенные СК не оказывают существенного влияния на процессы старения и развитие возрастных заболеваний в тканях с низким уровнем клеточного самообновления, таких как сердце и мозг. Противоположный эффект можно ожидать в тканях с высоким уровнем клеточного самообновления, таких как эпителий и костный мозг. Эти ткани не могут функционировать без участия региональных СК и эффективных механизмов, контролирующих программы их сохранения, асимметричного деления и созревания их потомков. Выполнение этих программ организму необходимо поддерживать в течение всей его жизни, что делает стареющий эпителий и костный мозг наиболее чувствительными мишенями как для возможного изменения программ транскрипции и/или накопления генетических мутаций в самих СК и их потомках, так и для нарушения их поведения в условиях микроокружения, изменяющегося при старении. Какие общие возрастные изменения обнаружены в СК разного тканевого генеза? К числу наиболее важных изменений относится возрастная экспрессия ингибитора циклин-зависимой киназы [p16INK4a], ингибирующая программу воспроизводства СК (self-revewal) [36, 47]. При этом увеличивается доля СК, утративших способность к делению (senescence состояние). В результате этих изменений снижается регенерационный потенциал стареющих тканей, особенно в условиях окислительного стресса [30, 32]. Важно также отметить, что *p16INK4a* ингибитор не был обнаружен в эмбриональных и молодых тканях. Причины возрастной индукции *p16INK4a* не установлены.

Гемотопоэтические стволовые клетки (ГСК) из костного мозга и пути их дифференциации изучены гораздо лучше, чем эпителиальные СК. Более того, костный мозг является тем координирующим органом, где сосредоточены все основные ростки кроветворения, отвечающие за выполнение таких жизненно важных функций организма, как транспорт кислорода, свертываемость крови и иммунный контроль. По мере старения организма все эти функции постепенно ослабевают, в частности появляется возрастная анемия и сопутствующая ей тканевая гипоксия [13]; снижается иммунный надзор [26], что вызывается, прежде всего, возрастной атрофией тимуса [71]. Связано ли появление комплекса этих функциональных изменений с возрастными изменениями свойств и численности самих СК и/или их потомков? На модели преждевременного старения мышей обнаружено увеличение популяции ГСК в senescence состоянии, а также участие Wnt-сигнального пути в его реализации [43]. При физиологическом старении мышей разных генетических линий не обнаружено истощения резерва ГСК клеток в костном мозге [52]. Однако способность стареющих ГСК и их потомков к репарации повреждений ДНК значительно снижалась при стрессе, так же как и восстановление субпопуляционного баланса между разными

ростками кроветворения. D. J. Rossi и соавт. [53] обнаружили возрастной сдвиг соотношения между клеточными субпопуляциями костного мозга от лимфоидного к миелоидному типу, что обусловлено преимущественной экспрессией в ближайших потомках ГСК генов, отвечающих за стимуляцию миелоидного типа дифференциации. Аналогичный миелоидный сдвиг был обнаружен также при развитии окислительного стресса в костном мозгу у генетически модифицированных линий мышей с дефицитом экспрессии FoxO фактора транскрипции. Данный эффект оказался обратимым при применении антиоксиданта [N-*acetyl-L-cysteine*] [64]. Это позволяет предположить, что ведущую роль в развитии возрастного ослабления иммунитета играет окислительный стресс, развитие которого в микроокружении ГСК изменяет направление их дифференциации в пользу миелоцитарного ростка кроветворения. Обнаруженные возрастные изменения в направлении созревания ГСК позволяют лучше понять патогенез костной остеопении, сопровождающейся увеличением доли миелоцитов и жировых клеток в стареющем костном мозге [46], а также причины неэффективного лимфопоэза в костном мозге и тимусе при старении. Известно, что тимус, будучи основным органом *Т*-клеточного лимфопоэза, драматически атрофируется в процессе старения организма. Важно отметить, что в тимусе не обнаружено долгоживущих СК. Поэтому для поддержания эффективного *Т*-лимфопоэза требуется постоянное заселение тимуса циркулирующими ГСК (или их ближайшими потомками), которые генетически перепрограммируются при старении уже в костном мозге [53]. Возрастные изменения происходят также и в строме тимуса [71], что усиливает инволюцию потомков ГСК и блокирует способность тимуса к образованию *Т*-лимфоцитов. В результате, снижается численность циркулирующих в крови *Т*-лимфоцитов, ответственных за своевременное распознавание и уничтожение чужеродных клеток, в том числе опухолевых.

Костный мозг выполняет роль самообновляющегося клеточного резерва циркулирующих клеток организма, из него постоянно должна происходить мобилизация незрелых (но уже детерминированных) потомков ГСК в кровь и периферические органы иммунитета (тимус, селезенку, лимфоузлы), а также и в зоны повреждения, где эти клетки участвуют в процессах регенерации совместно с региональными СК и их потомками. Как влияет старение на способность ГСК к мобилизации? При изучении стареющих мышей не было обнаружено увеличения спонтанной мобилизации примитивных гемотопоэтических клеток из костного мозга в кровь. Однако при действии известного мобилизующего фактора [granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), уровень которого эндогенно увеличивается в ответ на повреждения или опухолевый рост], было установлено 5-кратное увеличение численности ГСК и их потомков в крови стареющих животных, в сравнении с молодыми [70]. Наблюдалась корреляция этого эффекта как с возрастным фоновым снижением силы адгезии между потомками ГСК и стромой костного мозга [70], так и с возрастным изменением способности стромы поддерживать селективную дифференциацию нейтрофилов [35], азурофильные гранулы которых содержат протеазы. Попадая во внеклеточное пространство при дегрануляции нейтрофилов, комплекс этих протеаз способен расщеплять адгезивные рецепторы/молекулы [28], что содействует мобилизации депонированных клеток в кровь. Патогенетическая роль гранулоцитарных нейтрофилов изучалась на мышах, у которых вызывалась нейтропения после инъекции антител, элиминирующих нейтрофилы [50]. На фоне нейтропении индуцируемая мобилизация ГСК и их потомков была минимальной. По мере восстановления уровня нейтрофилов процесс мобилизации стволовых и/или прогениторных клеток усиливался, достигая максимума при нейтрофилии. С возрастом увеличивается доля нейтрофилов в костном мозге, селезенке и крови [42], тогда как уровень иммунно-компетентных лимфоцитов падает. В результате, снижается способность стареющегося организма к распознаванию и развитию системной реакции отторжения чужеродных клеток, в том числе опухолевых. С другой стороны, возрастной рост нейтрофилов, гранулы которых содержат растворимый *Fas*-лиганд (*FasL*), вероятно, направлен на усиление защиты клеток от гибели [11]; однако на модели инфаркта миокарда показана низкая эффективность такого механизма защиты у старых животных, в отличие от молодых [41].

#### Хемотаксис СК и их потомков в зоны повреждения

Мобилизация депонированных СК и их потомков (прогениторных клеток) в циркулирующую кровь является первой стадией ответа организма на необходимость регенерации локального повреждения; на второй стадии происходит селективное привлечение (хоуминг, homing) циркулирующих стволовых/прогениторных клеток в зоны повреж-

дения. Как влияет старение организма на хоуминг этих клеток в зоны повреждения? Сравнительные возрастные особенности хоуминга наиболее хорошо изучены на моделях радиационного повреждения—восстановления, когда облученным животным разного возраста трансплантировали ГСК от молодых или старых животных [33, 42]. На этих моделях было установлено снижение эффективности направленной миграции таких клеток по мере увеличения возраста донора, однако не было обнаружено значительных различий между молодыми и старыми животными в восстановлении размеров клеточных клонов. Подтвержден также факт возрастного миелоидного сдвига в направлении дифференциации. Такой сдвиг обнаруживался не только при трансплантации ГС/прогениторных клеток от старых животных к молодым, но и от молодых животных к старым; при этом количество миелоидных нейтрофилов увеличивалось в 3,5 раза, а *Т*-лимфоцитов — снижалось в 2 раза [42].

Какие факторы контролируют целенаправленную миграцию СК и их потомков в зоны повреждения? В настоящее время наиболее хорошо изученным фактором хоуминга стволовых и прогениторных клеток костного мозга является белок, названный фактором стромальных клеток (stromal-derived factor, *SDF*); он вырабатывается стромальными клетками многих тканей. Экспрессия как *SDF*, так и его рецептора *CXCR*4 повышается при гипоксии и тканевых травмах [14]. Установлено, что *CXCR*4 — маркер многих стволовых и прогениторных клеток [16]. Несмотря на то, что клетки поврежденных тканей секретируют в большом количестве *SDF*-1, привлекая прогениторные клетки, среда в зоне повреждения, богатая протеолитическими ферментами, такими как сериновые протеазы, катепсин *G*, эластазы и металлопротеиназы, может нарушить эффективный хоуминг клеток, расщепляя *N*-терминальный пептид *CXCR*4. Предполагается, что контролируемый выход внутриклеточного, депонированного *CXCR*4 на мембрану клетки помогает мигрирующим клеткам избежать негативных последствий повышенного протеолиза в зонах повреждения [1]. На взаимодействие *SDF*-1 с его рецептором влияет ряд факторов, образующихся в зонах повреждения. К числу таких факторов, в частности, относятся фибронектин, фибриноген, тромбин, гиалуроновая кислота и сфингозин-1-фосфат, способные усиливать хемотаксис *CXCR*4 клеток по градиенту *SDF*-1 [1, 38]. Такой механизм усиления позволяет контролировать доставку циркулирующих клеток-предшественников именно в зоны повреждения, где они участвуют в процессах регенерации сосудов и стромы. Восстановление локального кровоснабжения должно остановить процесс доставки таких клеток из крови. Результаты экспериментальных исследований подтверждают это предположение. Действительно, циркуляция стволовых/прогениторных клеток не обнаруживалась в поврежденных тканях после нормализации в них напряжения кислорода [14]. Работа такого контролирующего механизма может нарушиться, в частности, в зонах хронического воспаления и опухолевого микроокружения [54, 55], хемотаксис к которым приобретает перманентный характер для циркулирующих СК и их потомков. В этой связи важно понять, какова патогенетическая основа развития хронического воспаления в эпителии. Почему именно процесс хронического (а не острого) воспаления содействует формированию рака? Обратимы ли эти изменения?

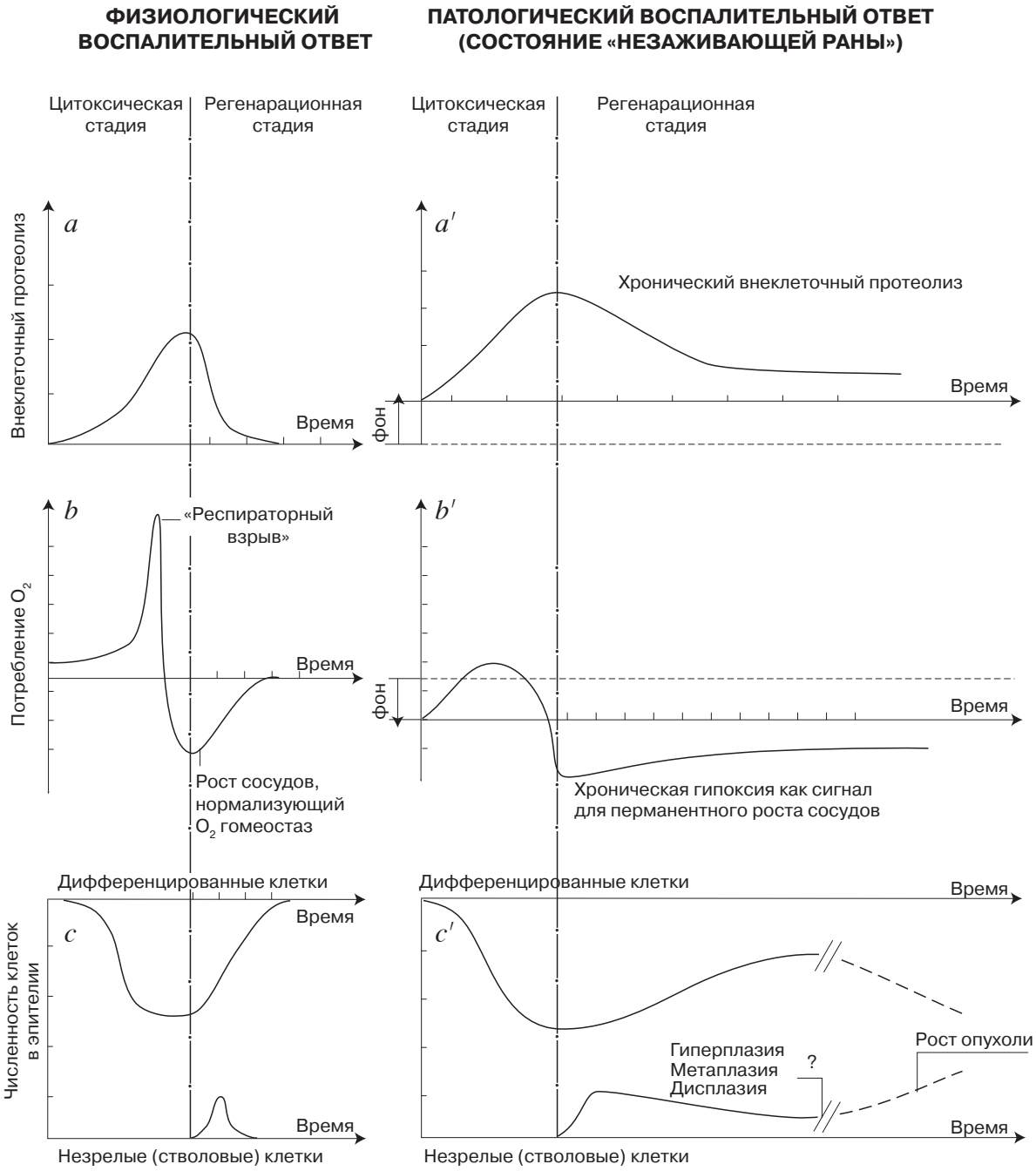
### Хронический воспалительный ответ в эпителии содействует развитию предракового микроокружения: эффект усиливается при старении

Локальные повреждения ткани сопровождаются развитием воспалительной реакции — это важная часть защитного ответа организма, запрограммированного на ликвидацию повреждающих агентов, в частности бактериальных, вирусных или паразитарных инфекций, а затем и на восстановление поврежденных тканей. Согласно данным [66], воспалительный (физиологический) ответ состоит из трех основных стадий: 1) острой, или *цитотоксической*, стадии — в этот период происходит локальное уничтожение инфекционных агентов, а также «очищение» поврежденной ткани от погибших клеток; 2) *регенеративной* стадии — в этот период происходит пролиферативное восстановление как сосудов, так и самой поврежденной ткани; 3) завершающая стадия (или «resolution of inflammation») — в этот период происходит созревание или дифференциация вновь образованных клеток и восстановление структуры поврежденной ткани, а также ее функциональных и метаболических особенностей. Система обратных связей строго контролирует параметры развития цитотоксической и регенеративной стадий воспаления и их своевременное «включение» и «выключение». Ранее была разработана модель обратной регуляции, объясняющая механизм развития физиологического и хронического воспаления [54, 55]. Из этой модели следовало, что интенсивность и продолжительность

цитотоксической стадии воспалительного ответа является критическим фактором для организма, так как недостаточность такого ответа содействует развитию хронических инфекций и онкологических заболеваний; в то же время его чрезмерность, напротив, индуцирует необратимые повреждения тканей (как, например, в поджелудочной железе при развитии диабета I типа). В случае недостаточной эффективности реакций цитокиллинга в инфицированных тканях, прежде всего в стареющем эпителии, возникают благоприятные условия для формирования очагов хронического повреждения с характерными признаками внеклеточного протеолиза и гипоксии, которые способны запустить антипротеолизный и антигипоксический ответ (рост новых сосудов). Если такой адаптивный ответ окажется недостаточно эффективным, чтобы скомпенсировать эффект гипоксии и внеклеточного протеолиза, то ответный цикл будет повторяться снова и снова, поддерживая локальный воспалительный процесс, характерный для состояния «незаживающей раны» [54, 55].

Развитие такой патологической формы воспаления зависит не только от исходной величины сигнала «повреждения», но и от возрастных и конституционных особенностей эпителиальных тканей, модифицирующих как клеточную устойчивость, так и метаболический фон, на котором развивается процесс воспаления. Какие возрастные изменения метаболического фона содействуют развитию хронического воспаления? В первую очередь, это возрастное увеличение чувствительности к окислительному стрессу [22]. Процесс сопровождается увеличением фоновой активности ферментов гликолиза, внеклеточного протеолиза [12] и ряда гемрегулируемых ферментов, в частности циклооксигеназы [27] и гемоксигеназы [40], обладающих иммуносупрессивным действием. Такие возрастные изменения фонового метаболизма способны ослабить индукцию цитотоксического воспалительного ответа, содействуя выживанию инфекционных и опухолевых клеток (рисунок). Развитие цитотоксического ответа, в частности при индуцировании клетками воспаления («респираторного взрыва») свободных радикалов кислорода (*в*), сопровождается повреждением части дифференцированных клеток эпителия (*с*) на фоне резкого, но кратковременного потребления кислорода (*в*). В регенерационной стадии острого (физиологического) воспаления (*а, в, с*) происходит восстановление метаболизма кислорода (*в*), внеклеточного протеолиза (*а*) и численности популяции дифференцированных клеток эпителия до исходных фоновых значений (*с*). Такое восстановление не характерно для хронического воспаления, где нескомпенсированная гипоксия и внеклеточный протеолиз играют роль ключевых сигналов [54, 55], способных перманентно стимулировать рост сосудов и деление (но не дифференциацию) незрелых клеток эпителия (*с'*), содействуя, тем самым, появлению в эпителии предраковых изменений (гиперплазии, метаплазии и дисплазии). Возрастной сдвиг фоновых показателей метаболизма кислорода (*в'*; фон, стрелка вниз) и внеклеточного протеолиза (*а'*; фон, стрелка вверх) также содействуют развитию хронического воспаления со свойствами предракового микроокружения. В результате индукции цитотоксического воспалительного ответа повышается вероятность формирования вокруг выживших чужеродных клеток зон хронического повреждения с характерными признаками гипоксии и внеклеточного протеолиза, которые способны постоянно индуцировать программу восстановления эпителия и его снабжения кровью. При длительном сохранении кислородного дисбаланса формируется порочный цикл перманентной регенерации сосудов, характерный для «незаживающей раны» [55]. Хроническая тканевая гипоксия также способна стимулировать процесс мобилизации и деления незрелых эпителиальных клеток, но блокируют их созревание [25]. Эти факты позволяют предположить, что механизмы обратного регулирования контролируют не только процесс восстановления доставки кислорода в эпителий, но и процесс тканевой реконструкции, то есть увеличение популяции незрелых (стволовых) клеток при гипоксии и специализацию этих клеток при восстановлении доставки кислорода. Цикл «активации—ингибирования» внеклеточного протеолиза при воспалении также контролирует как регенерационный рост новых сосудов, так и его «своевременное отключение» [55]. Это позволяет предположить участие данного цикла в регуляции процессов мобилизации и деления незрелых и СК [28].

При физиологическом (*остром*) воспалении развитие дисбаланса между незрелыми и специализированными клетками можно рассматривать как физиологически оправданный ответ, направленный на создание временного резерва незрелых клеток, способных дифференцироваться при восстановлении доставки кислорода и снижении внеклеточного протеолиза (см. рисунок, а—с). При *хроническом* воспалительном ответе длительное сохранение такого дисбаланса в условиях гипоксии и активации




*Тенденция изменения ряда ключевых параметров эпителия в процессе развития цитотоксической и регенерационных стадий воспалительного ответа, характерного для острого (а, в, с) и хронического (а', в', с') воспаления*

внеклеточного протеолиза (см. рисунок, а'— с') может иметь ряд негативных последствий: во-первых, это увеличение генетической нестабильности и мутабильности незрелых эпителиальных клеток за счет снижения экспрессии генов репарации ДНК при гипоксии [45]; во-вторых, вероятна ускоренная селекция незрелых клеток с повышенной устойчивостью к гибели [23]; в-третьих, — повышенный хемотаксис и накопление незрелых циркулирующих клеток в зоне хронического воспаления, в частности желудка, где эти клетки способны быть источником развития рака желудка [29]; в-четвертых, продолжительное сохранение гиперплазии незрелых клеток эпителия сопровождается снижением функциональной активности специализированных клеток и, как следствие, снижается эффективность эпителия как защитной и секреторной выстилки. В таких условиях повышается вероятность повторного повреждения эпителия, что поддерживает благоприятные условия для сохранения хронической воспалительной регенерации, особенно при старении. В результате, повышается риск появления

гистологических изменений в эпителии, относящихся к предраковым, то есть гиперплазия [67], дисплазия [59] и метаплазия [21]. Действительно, в последние десятилетия наблюдается увеличение количества хронических воспалительных заболеваний у пациентов старших возрастных групп, у которых злокачественные эпителиальные новообразования развиваются в 50 раз чаще, чем саркомы в соединительно-опорных тканях [22]. Отмечены клинические и экспериментальные факты, указывающие на преимущественное развитие раковых опухолей именно в зонах хронического воспаления. В качестве примеров можно привести данные о причинно-следственной взаимосвязи между: 1) *курением табака*, сопровождающемся хроническими воспалительными изменениями в легких, и развитием *карциномы легких* [6]; 2) бактериальной инфекцией *Helicobacter pylori*, поддерживающей хронические воспалительные изменения в желудке, и развитием *аденокарциномы желудка* [10]; 3) *хроническим колитом* и *аденокарциномой*, развивающейся в зонах хронического воспаления толстой кишки [31]; 4) хроническим воспалением, индуцированным рядом *генитальных инфекций*, и *карциномой яичника* [18]. В этой связи остается открытым вопрос: могут ли хроническое воспаление и рак индуцировать общий комплекс метаболических изменений в микроокружении? И если «да», то как этот комплекс влияет на поведение СК и их потомков?

#### Возрастной опухолевый парадокс

Современная онкология рассматривает рак как неконтролируемое пролиферативное заболевание, индуцируемое трансформированными СК и/или предраковым микроокружением, способным перепрограммировать программу развития нормальных СК и их ближайших потомков, в частности поддерживать их деление, но не дифференциацию. Такие изменения встречаются при нарушении программы регенерации, вызванном хроническим воспалением или гормональным дисбалансом. Это позволяет рассматривать рак как «патологический орган», рост которого зависит от состояния микроокружения (фибробластов, внеклеточного матрикса, сосудов крови и их способности преимущественно поддерживать опухолевую прогрессию). Остается загадкой, почему с возрастом наблюдается значительное увеличение количества пролиферативных эпителиальных новообразований, тогда как процесс старения, напротив, сопровождается базальным снижением скорости роста клеток и увеличением численности клеток, утративших способность к делению (senescence состояние). Одно из возможных объяснений этого парадокса — повышенная чувствительность фибробластов (но не эпителиальных клеток) к переходу в senescence состояние, индуцированное действием окислительного стресса, характерного для стареющего организма. Установлено, что фибробласты, необратимо утратившие способность к делению, обнаружили способность к секреции: 1) ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс и 2) факторов роста сосудов и клеток, усиливающих преимущественно деление опухолевых (но не нормальных) клеток эпителия [37]. Аналогичная секреторная активность была обнаружена в стромальных фибробластах, присутствующих в эпителиальных опухолях и раневых повреждениях [62]. Эти фибробласты также секретировали повышенное количество фактора стромы (*SDF*-1), особенно в условиях гипоксии [49, 63]. Установлено, что *SDF*-1 ускоряет деление клеток карциномы молочной железы, усиливает рост сосудов опухоли, в частности благодаря *SDF*-1-зависимому привлечению эндотелиальных прогениторных клеток к растущим сосудам опухоли [49]. Данные факты позволяют лучше понять, почему зоны гипоксии в тканевом микроокружении, индуцированные хроническим воспалением или опухолевыми клетками, являются эффективными ловушками для «блуждающих» СК и их потомков, содержащих рецепторы к *SDF*-1. Высокая тропность доставки трансплантируемых эмбриональных или мезенхимных СК к зонам гипоксии в опухолевом микроокружении послужила основанием для разработки нового противоракового метода лечения. При этом использовались изолированные СК, генетически модифицированные; в частности, они могут быть носителями разных цитотоксических агентов. Этот метод испытан на животных: 1) с опухолями мозга (глиомами) и метастазами меланомы в мозг [3]; 2) с раком молочной железы и метастазами в легком [60, 68]. Во всех случаях обнаруживалось подавление опухолевого роста, особенно в опухолях с плохим кровоснабжением (гипоксией). Этот метод оказался наиболее эффективным при лечении метастаз в легком. Деструкция этих метастаз достигалась с помощью трансгенных эндотелиальных клеток-предшественников, которым был введен ген цитозиндезаминазы, катализирующий превращение 5-фторцитозина (предварительно введенного в кровь) в цитотоксическое соединение 5-фторурацил. Высокая селективность доставки этих клеток в зоны гипоксии метастаза обеспечивала локальное уничтожение опухолевых клеток и 90 % выживае-

мость мышей с Lewis-карциномой [68]. Однако хемотаксис циркулирующих СК с повышенной экспрессией рецепторов к *SDF*-1, в частности индуцируемой гипоксией, может иметь ряд негативных последствий. Во-первых, это опасность клинического применения анти-ангиогенных препаратов, так как при этом возрастает опухолевая гипоксия, усиливающая селективное вхождение циркулирующих СК, содействующих регенерации кровоснабжения и выживанию опухолевых клеток. Во-вторых, увеличение риска индукции предраковых изменений в эпителии при сочетанном действии ряда возрастных факторов риска (локального хронического воспаления, системного увеличения популяции циркулирующих СК/прогениторных клеток и миелоидных иммунносупрессоров). В-третьих, это риск развития новообразований после трансплантации СК из костного мозга больным с сердечно-сосудистой патологией или диабетом, если эти больные являются носителями хронических инфекций, в частности *Helicobacter pylori*.

Среди негативных регуляторов пролиферации эпителиальных клеток важная роль принадлежит опухолевому фактору роста (tumor growth factor, *TGF*-beta), который при связывании с *TGF*-рецепторами «запускает» каскад событий, способных, в итоге, обратимо блокировать развитие и рост рака. Деление клеток с низким уровнем экспрессии рецепторов к *TGF*-beta не удавалось блокировать при действии *TGF*-beta. Большинство злокачественных клеток из эпителиальных новообразований характеризовалось низким уровнем экспрессии *TGF*-рецепторов [65], а также способностью опухолевых фибробластов секретировать *TGF*-beta [9]. Интересно отметить, что рост популяции опухолевых СК и их потомков, содержащих рецепторы к *TGF*-beta, удавалось ингибировать, тогда как быстрорастущая популяция опухолевых клеток молочной железы с низким уровнем *TGF*-рецепторов продолжала делиться и утратила способность дифференцироваться [61]. Нормальные мезенхимные СК также отвечали стимуляцией роста на действие *TGF*-beta [5]. Поиск ответа на вопрос, является ли рак болезнью СК, стимулировал исследователей на сравнительное изучение свойств нормальных и опухолевых СК, в результате которого выделено пять основных признаков, общих для СК и не зависящих от их тканевого происхождения (данные суммированы в [2]). К числу наиболее важных общих свойств СК можно отнести их потенциальную способность к неограниченному росту, сохранению в недифференцированном состоянии и высокую устойчивость к повреждающему действию цитостатиков, детергентов и редокс-чувствительных красителей. Помимо перечисленных свойств, общим для этих клеток оказался дефицит «точек контроля» (или checkpoint) в процессе митоза [19], тогда как наличие такого механизма контроля в более зрелых потомках нормальных СК повышает надежность правильной сборки—разборки хромосом при делении этих клеток. Можно предположить, что отсутствие строгого checkpoint-контроля за судьбой хромосом в популяции нормальных СК повышает риск появления в делящихся СК и их незрелых потомках генетической нестабильности, являющейся движущей силой прогрессии канцерогенеза. Клеточное культивирование человеческих СК является наглядным примером, подтверждающим существование высокого риска спонтанной СК трансформации в условиях их длительного поддержания в виде клеточных линий *in vitro*. Именно в таких условиях наблюдалась спонтанная трансформация нормальных СК в опухолевые СК параллельно с ростом генетической нестабильности в культивируемых СК мезенхимных клетках [58].

Многие исследователи отмечали тесную взаимосвязь между риском развития рака и возрастным увеличением признаков клеточной нестабильности генома, усиливающихся при стрессе и хроническом воспалении [8]. Участие нормальных СК в реализации *in vivo* этих эффектов не изучено, хотя известны патологические условия и агенты, способные локально стимулировать деление (но не дифференциацию) незрелых клеток. К таким условиям можно отнести зоны хронического воспаления (синдром «незаживающей раны») и раковое микроокружение, в котором также обнаруживались признаки «незаживающей раны» или перманентные регенерации [15, 54, 55]. В каждом из этих микроокружений действует сходный комплекс защитных механизмов, способных усиливать эффект друг друга и стимулировать деление (но не созревание) незрелых клеток, в частности СК и их потомков [56]. Важная роль в реализации этих локальных эффектов принадлежит клеткам хозяина (фибробластам, макрофагам, нейтрофилам) и продуктам их секреции, способным нарушить программу созревания потомков СК благодаря формированию микроокружения, поддерживающего рост незрелых клеток. Это и позволило образно сравнить «конспиративное» влияние такого типа микроокружений с действием криминальных группировок типа «Cosa Nostra» [44]. Таким образом, «возрастной опухолевый парадокс» может быть результатом

как возрастного увеличения риска формирования предракового воспалительного микроокружения, способного трансформировать поведение СК и их потомков при нестабильности их генома, так и системных изменений, обусловленных снижением иммунного надзора (за счет возрастного снижения уровня лимфоцитов и роста иммунносупрессивных нейтрофилов в крови [52, 53]).

## Заключение

В настоящей работе анализируется гипотеза о том, что возрастное увеличение эпителиальных новообразований — это патологическая форма регенерационного ответа, возникшего на базе защитной воспалительной реакции. Такая патологическая форма регенерации могла возникнуть, в частности, в ответ на частые повреждения стареющего эпителия, недостаточно эффективного для выполнения полного цикла клеточной регенерации, начинающегося от деления СК или их незрелых потомков и заканчивающаяся терминальной дифференциацией этих клеток. Рассматривается несколько сценариев такого развития событий. По одному из них злокачественный рост является патологическим следствием генетического или эпигенетического перепрограммирования поведения СК и/или их потомков, развитие которых «остановилось» на одной из начальных (пролиферативных) стадий регенерации. Предполагается, что в результате такой «остановки» сначала увеличивается риск появления предраковых (эпигенетических) изменений в стареющем эпителии, при котором возрастает популяция региональных СК и их делящихся потомков, тогда как количество и активность дифференцированных клеток неуклонно снижается. При этом также индуцируется комплекс системных метаболических и гормональных изменений [7], ингибирующих систему иммунного надзора и стимулирующих мобилизацию СК и/или прогениторных клеток из костного мозга в кровь [70]. Эти циркулирующие клетки способны к перманентному хемотаксису в зоны хронического воспаления. Иными словами, микроокружение в зонах хронического воспаления работает как «ловушка» для циркулирующих СК/прогениторных клеток. Этот эффект не зависит от того, имеют ли эти клетки эндогенное происхождение или их трансплантировали в кровь. Эти данные позволяют лучше понять, почему широко пропагандируемые попытки вылечить разные возрастные заболевания с помощью инъекций суспензии СК в кровь могут оказаться небезопасными с позиций онкологии. Такому риску, в первую очередь, подвержены пожилые пациенты, которые, в большинстве случаев, имеют не только основные заболевания (сердечно-сосудистые, диабет и другие), но и зачастую являются носителями перманентных инфекций или других хронических заболеваний. Наличие таких рисков требует детального изучения системы показаний и противопоказаний, тестирование которых должно предшествовать применению СК в клинической практике. Резюмируя, следует подчеркнуть, что перепрограммирование поведения СК и их потомков в условиях хронического воспалительного микроокружения может играть существенную роль в стимуляции развития возрастных новообразований.

## Литература


1. *Григорян А. С.* Роль миграционной оси *SDF*-1-*CXCR*4 в хоминге клеток-предшественников и метастазировании злокачественных опухолей // Клеточная трансплантол. и тканевая инженерия. 2006. № 4. С. 32–38.

2. *Шварцбурд П. М.* Стволовые клетки в развитии рака и предракового микроокружения // Молекул. мед. 2007. № 4. С. 3–9.

3. *Abbody K. S., Najbauer J., Schmidt N. O.* et al. Targeting of melanoma brain metastases using engineered neural stem/progenitor cells // Neuro-oncol. 2006. Vol. 8. P. 119–126.

4. *Al-Hajj M., Wicha M. S., Benito-Hernandez A.* et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2003. Vol. 100. P. 3983–3988.

5. *Alliston T., Derynick R.* TGF-beta in Skeletal Development and Maintenance // In: Canalis E., ed. Skeletal Growth Factors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. P. 233–247.

6. *Anderson G. P., Bozinovski S.* Acquired somatic mutation in the molecular pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // Trends in Pharmacol. Sci. 2003. Vol. 24. P. 71–76.

7. *Anisimov V. N.* Biology of aging and cancer // Cancer Control. 2007. Vol. 14. P. 23–31.

8. *Baker D.J., Chen J., Van Deursen J.M.* The mitotic checkpoint in cancer and aging: What have mice taught us? // Curr. Opin. Cell Biol. 2005. Vol. 17. P. 583–589.

9. *Bhowmick N., Chytill A., Plieth D.* et al. *TGF*-beta signaling in fibroblasts modulates the oncogenic potential at adjacent epithelia // Science. 2004. Vol. 303. P. 848–851.

10. *Blaser M. J.* Linking *Helicobacter pylori* to gastric cancer // Nature Med. 2000. Vol. 6. P. 376–377.

11. *Brazil J. J., Gupta P.* Constitutive expression of the Fas receptor and its ligand in adult human bone marrow: A regulatory feedback loop for the homeostatic control of hematopoiesis // Blood Cells, Molec. Dis. 2002. Vol. 29. P. 94–103.

12. *Campisi J.* Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: Good citizens, bad neighbors // Cell. 2005. Vol. 120. P. 5123–5125.

13. *Carmell R.* Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological issues // Blood Rev. 2001. Vol. 15. P. 9–18.

14. *Ceradini D. J., Kulkarni A., Callaghan M. J.* et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxia gradients through HIF-1 induction of *SDF*-1 // Nature Med. 2004. Vol. 10. P. 858–864.

15. *Christofk H., Heiden M. G., Harris M. H.* et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumor growth // Nature. 2008. Vol. 452. P. 230–233.

16. *Chute J. P.* Stem cell homing // Curr. Opin. Hematol. 2006. Vol. 13. P. 389–406.

17. *Clevers H.* Stem cells, asymmetric division and cancer // Nature Genetics. 2005. Vol. 37. P. 1027–1028.

18. *Coussens L. M., Werb Z.* Inflammation and cancer // Nature. 2002. Vol. 420. P. 860–867.

19. *Damelin M., Bestor T. H.* The decatenation checkpoint // Brit. J. Cancer. 2007. Vol. 96. P. 201–205.

20. *Dean M., Fojo T., Bates S.* Tumor stem cells and drug resistance // Nature Rev. Cancer. 2005. Vol. 5. P. 275–284.

21. *Delvenne P., Hubert P., Jacobs N.* Epithelial metaplasia: an inadequate environment for antitumor immunity? // Trends in Immunology. 2004. Vol. 25. P. 169–172.

22. *DePinho R. A.* The age of cancer // Nature. 2000. Vol. 40. P. 248–254.

23. *Dong Z., Wang J.* Hypoxia selection of death-resistant cells. A role for Bcl-x. // J. biol. Chem. 2004. Vol. 279. P. 9215–9221.

24. *Donnenberg V. S., Donnenberg A. D.* Multiple drug resistance in cancer revisited: the cancer stem cell hypothesis // J. clin. Pharmacol. 2005. Vol. 45. P. 872–877.

25. *Ezashi T., Das P., Roberts M. R.* Low O2 tensions and the prevention of differentiation of hES cells // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. P. 4783–4789.

26. *Gomez C. R., Boehmer E. D., Kovacs E. J.* The aging innate immune system // Curr. Opin. Immunol. 2005. Vol. 17. P. 457–462.

27. *Hayek M. G., Ma C., Wu D.* et al. Enhanced expression in inducible cyclo-oxygenase with age in marine macrophages // J. Immunol. 1997. Vol. 159. P. 1445–1451.

28. *Heissig B., Hattori K., Dias S.* et al. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand // Cell. 2002. Vol. 109. P.625–637.

29. *Houghton J. M., Stoicov C., Nomura S.* et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells // Science. 2004. Vol. 306. P. 1569–1571.

30. *Ito K., Hirao A., Arai F.* et al. Reactive oxygen species act through p38 MAPK to limit the lifespan of hematopoietic stem cells // Nature Med. 2006. Vol. 12. P. 446–451.

31. *Itzkowitz S. H., Yio X.* Inflammation and cancer. IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role in inflammation // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2004. Vol. 287. P. G7–G17.

32. *Janzen V., Forkert R., Fleming H. E.* et al. Stem-cell aging modified by the cyclin-dependent kinase inhibitor p16INK4a // Nature. 2006. Vol. 443. P. 421–426.

33. *Kamminga L. M., Os R., Ausema A.* et al. Impaired hematopoietic stem cell functioning after serial transplantation and during normal aging // Stem Cells. 2005. Vol. 23. P. 82–93.

34. *Kim C. F., Jackson E. L., Woolfenden A. E.* Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer // Cell. 2005. Vol. 121. P.823–835.

35. *Kim M., Moon H. B., Spangrude G. J.* Major age-related changes of mouse hematopoitec stem/progenitor cells // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2003. Vol. 996. P.195–208.

36. *Krishnamurthy J., Ramsey M. R., Ligon K. L.* et al. p16INK4a induces an age-dependent decline in islet regenerative potential // Nature. 2006. Vol. 443. P. 453–457.

37. *Krtolica A., Parrinello S., Lockett S.* et al. Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: A link between cancer and aging // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. P. 12072–12077.

38. *Kucia M., Reca R., Miekus K., Wanzack J.* Trafficking of normal stem cells and metastasis of cancer stem cells involve similar mechanisms: Pivotal role of the *SDF*-1–*CXCR*4 axis // Stem Cells. 2005. Vol. 23. P. 879–894.

39. *Lapidot T., Sirard C., Vormoor J.* et al. A cell initiating human acute myeloid leukemia after transplantation into SCID mice // Nature. 1994. Vol. 367. P. 645–648.

40. *Lavrosky Y., Chatterjee B., Clark R. A., Roy A. K.* Role of redox-regulated transcription factors in inflammation, aging and age-related diseases // ExP. Geront. 2000. Vol. 61. P. 521–532.

41. *Lehrke S., Mazhari R., Durand D. J.* et al. Aging impairs the beneficial effect of granulocyte colony-stimulating factor and stem cell factor on post-myocardial infarction remodeling // Circulat. Res. 2006. Vol. 99. P. 553–560.

42. *Liang Y., Zant G. V. Szilvassy S. J.* Effects of aging on the homing and engraftment of murine hematopoietic stem and progenitor cells // Blood. 2005. Vol. 106. P. 1479–1487.

43. *Liu H., Fergusson M. M., Castilho R. M.* et al. Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging // Science. 2007. Vol. 317. P. 803–806.

44. *Marx J.* All in stroma: Cancer's Cosa Nostra // Science. 2008. Vol. 320. P. 38–42.

45. *Mihaylova V. T., Bindra R. S., Yuan J.* et al. Decreased expression of the DNA mismatch repair Mih under hypoxic stress in mammalian cells // Molec. cell Biol. 2003. Vol. 23. P. 3265–3273.

46. *Moerman E. J., Teng K., Lipschitz D. A., Lecka-Czernik B.* Aging activates adipogenic and suppresses osteogenenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR-gamma2 transcription factor and *TGF*-beta/BMP signaling pathways // Aging Cell. 2004. Vol. 3. P. 379–389.

47. *Molofsky A. V., Slutsky S. G., Joseph N. M.* et al. Increasing p16INK4a expression decreases forebrain progenitors and neurogenesis during aging // Nature. 2006. Vol. 443. P. 448–452.

48. *Moore K. A., Lemischka I. R.* Stem cells and their niches // Science. 2006. Vol. 311. P. 1880–1885.

49. *Orimo A., Weinberg R. A.* Stromal fibroblasts in cancer: a novel tumor-promoting cell type // Cell Cycle. 2006. Vol. 5. P. 1597–1601.

50. *Prujt J. F. M., Verzaal P., Van Os R.* et al. Neutrophils are indispensable for hematopoietic stem cell mobilization induced by interleukin-8 in mice // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99. P. 6228–6233.

51. *Rando T. A.* Stem cells, aging and the quest for immortality // Nature. 2006. Vol. 441. P. 1080–1086.

52. *Rossi D. J., Bryder D., Seita J.* et al. Deficiencies in DNA damage repair limit the function of haematopoietic stem cells with age // Nature. 2007. Vol. 447. P. 725–729.

53. *Rossi D. J., Bryder D., Weissman I. L.* Hematopoietic stem cell aging: Mechanism and consequence // ExP. Geront. 2007. Vol. 42. P. 385–390.

54. *Schwartsburd P. M.* Chronic inflammation as inductor of pro-cancer microenvironment: Pathogenesis of dysregulated feedback control // Cancer & Metastasis Rev. 2003. Vol. 22. P. 95–102.

55. *Schwartsburd P. M.* Age-promoted creation of a pro-cancer microenvironment by inflammation: pathogenesis of dyscoordinated feedback control // Mech. Aging & DevelopP. 2004. Vol. 125. P. 581–590.

56. *Schwartsburd P. M.* Microenvironments induced by cancer and chronic inflammation have similar effects on behavior of stem/progenitor cells: Analysis of common mechanisms // Critical Rev. Oncology/Hematology, 2008 (in press).

57. *Sharpless N. E., DePinho R. A.* How stem cells age and why this makes us grow old. // Nature Rev. Molec. Cell Biol. 2007. Vol. 8. P. 703–713.

58. *Shiras A., Chettiar S.T., Shepal V.* et al. Spontaneous transformation of human adult non-tumorigenic stem cells to cancer stem cells is driven by genomic instability in a human model of glioblastoma // Stem Cells. 2007. Vol. 25. P. 1478–1489.

59. *Smith-McCune K. K., Weidner N.* Demonstration and characterization of the angiogenic properties of cervical dysplasia // Cancer Res. 1994. Vol. 54. P. 800–804.

60. *Studeny M., Marini F. C., Dembinski J. L.* et al. Mesenchymal stem cells: potential precursors for tumor stroma and targeted-delivery vehicles for anticancer agents // J. nat. Cancer Inst. 2005. Vol. 97. P. 1593–1603.

61. *Tang B., Yoo N., Vu M.* et al. Transforming growth factor-beta can suppress tumorigenesis through effects on the putative cancer stem or early progenitor cell and committed progeny in a breast cancer xenograft model // Cancer Res. 2007. Vol. 67. P. 8643–8652.

62. *Tisty T. D., Coussens J.* Tumor stroma and regulation of cancer // Ann. Rev. Pathol. 2006. Vol. 1. P. 119–150.

63. *Toksoy A., Muller V., Gillitzer R., Goebeler M.* Biphasic expression of stromal cell-derived factor-1 during human wound healing // Brit. J. Derm. 2007. Vol. 157. 1148–1154.

64. *Tothova Z., Kollipara R., Huntly B. J.* et al. FoxOs are critical mediators of hematopoietic stem cell resistance to physiologic oxidative stress // Cell. 2007. Vol. 128. P. 325–339.

65. *Turco A., Scarpa S., Coppa A.* et al. Increased *TGF*-beta type II receptor expression suppresses the malignant phenotype and induces differentiation of human neuroblastoma cells // ExP. Cell Res. 2000. Vol. 255. P. 77–85.

66. *Vane J. R., Mitchell J. A., Appleton L.* et al. Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric-oxide synthase in inflammation // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1994. Vol. 91. P. 2046–2050.

67. *Wang W., Bergh A., Damber J. E.* Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal up-regulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium // Prostate. 2004. Vol. 61. P. 60–72.

68. *Wei J., Blum S., Unger M.* et al. Embryonic endothelial progenitor cells armed with a suicide gene target hypoxic lung metastasis after intravenous delivery // Cancer Cell. 2004. Vol. 5. P. 477–488.

69. *Xin L., Lawson D. A., Witte O. N.* The Sca-1 cell surface marker enriches for a prostate-regenerating cell subpopulation that can initiate prostate tumorigenesis // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. P. 6942–6947.

70. *Xing Z., Ryan M. A., Daria D.* et al. Increased hematopoietic stem cell mobilization in aged mice // Blood. 2006. Vol. 108. P. 2190–2197.

71. *Zediak V. P., Bhandoola A.* Aging and T cell development: Interplay between progenitor and their environment // Seminars Immunol. 2005. Vol. 17. P. 337–346.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 356–366

*P. M. Schwartsburd*

**STEM CELLS AND PRECANCER INFLAMMATORY CONDITIONS IN DEVELOPMENT OF AGE-SPECIFIC CANCER**

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, RAS, 3 Institutskaya ul., Pushchino, Moskovskaya obl. 142290, Russia; e-mail: schwartsburd@iteb.ru

Most, if not all epithelial tissues contain stem/progenitor cells and niche, where the cells are kept on deposit. These cells are responsible for normal tissue renewal or the regeneration following damage. The age-increased incidence of epithelial cancer (above 90 % among other tumors) has been associated with age-reduced stability to injury in epithelium and its decline in regeneration capacity. What makes the epithelial tissues susceptible to cancer transformation under aging? The goal of this review is to check the hypothesis that injury-induced changes in aging epithelium create opportunities for chronic (not acute) inflammatory response, which support pro-cancer microenvironment conditions similar to cancer microenvironment. Both this microenvironments is able to stimulate the homing and division of stem/progenitor cells but not their differentiation. These local changes together with age-reduced immunity, could contribute to the pathogenesis of age-specific cancer.

***Key words:*** *aging, stem cells, chronic inflammation, oncology*

© Дж. В. Ткемаладзе, К. Н. Чичинадзе, 2008
УДК 577.71
Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 367–371

*К. Н. Чичинадзе[1, 2], Дж. В. Ткемаладзе[1]*

# ЦЕНТРОСОМНАЯ ГИПОТЕЗА КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ

[1] Институт физиологии И. Бериташвили, Грузия, 0160 Тбилиси, ул. Готуа, 14; [2] Тбилисский государственный университет, Грузия, 0128 Тбилиси, пр. Чавчавадзе, 1; e-mail: chichinadze@biphysiol.ge

**Статья посвящена анализу центросомной гипотезы старения клеток в свете новых данных об обнаружении центросомной РНК, а также данных о роли материнской и дочерних центросом в процессах асимметрического деления стволовых клеток. Предполагается, что эти данные подтверждают функцию центросомы как центральной структуры, определяющей наступление возрастных изменений и дифференциации клеток. Приведены дополнительные аргументы о принципиальной непротиворечивости теломерной и центросомной гипотез старения клеток.**

***Ключевые слова: центросома, старение клеток, дифференциация, РНК***

В настоящее время известно более 300 разновидностей теории старения, но ни одна из них не дает полного понимания процессов старения на клеточном и субклеточном уровнях [25]. Возможно, и не стоило к такому огромному количеству теорий добавлять еще одну, если бы не уверенность в ее необходимости. Предложенная нами ранее гипотеза связывает регуляцию процессов репликативного старения и дифференциации клеток с центросомой [21, 55]. После выхода этих публикаций в литературе накопилось определенное количество новых данных. Эти результаты, вместе с новыми деталями, мы и представляем в статье.

Старение — сложное явление [1]. Когда о нем говорят, могут подразумевать старение либо целого организма, либо отдельных клеток [54]. В свою очередь, старение делящихся клеток — это одно (так называемое репликативное), а старение практически неделящихся клеток (так называемое постмитотическое) — совсем другое явление. Старение клеток может быть вызвано как влиянием внешних факторов и внутренних причин — например мутаций (так называемое ускоренное старение), так и чисто внутренними механизмами (нормальное старение) [40]. Возможно, из-за такой гетерогенности феномена старения и не удается создать единую теорию?

Старение, о котором мы будем вести речь ниже, представляет собой опосредованное внутриклеточными механизмами нормальное, репликативное старение клеток, преимущественно *in vitro*. Почему же *in vitro*, а не *in vivo*? Возможно, системные эффекты целого организма и его отдельных компонентов изменяют внутриклеточные часы — по крайней мере, ускоряя их ход. Поэтому мы и хотим рассмотреть механизмы внутриклеточного старения как бы в чистом виде.

Как известно, основное количество теорий связывают с ДНК инициацию процессов дифференциации и старения. Конечно, процессы, протекающие в клетке, невозможно представить без участия ДНК, но, вместе с тем, накоплено большое количество фактов о важной роли в данных процессах эпигенетических, цитоплазматических факторов (см. их обзор в [21]). В частности, ясно, что если бы «факторы старения» находились в ядре, то феномена клонирования не существовало бы, поскольку возраст клеток клонированного организма был бы равен возрасту клетки-донора ядра. Существование явления репрограммирования ядра доказывает существование структуры, которая как бы заново заводит внутриклеточные часы, а также участвует в инициации процессов клеточной дифференциации.

До появления теломерной гипотезы в моделях клеточного старения фактически игнорировались процессы, участвующие в клеточном делении. А ведь сам факт существования ограниченного *репликативного* потенциала клетки (так называемый лимит Хейфлика) может быть объяснен только непосредственным участием факторов деления клетки. То есть счетчиком числа клеточных делений (а через них и фактором, опосредующим репликативное старение клетки) ***должна*** являться структура, которая играет центральную роль в делении клетки. Кроме этого, для того, чтобы объяснить явление репрограммирования ядра при клонировании (как уже указывалось выше), она должна быть расположена в цитоплазме.

Центральную роль в процессах клеточного деления играет центросома [32], и она расположена в цитоплазме. Поэтому с ней мы и связали процессы наступления возрастных изменений и дифференци-

ации делящихся клеток многоклеточных животных [21, 55].

Рассмотрим вкратце несколько аргументов в пользу нашей гипотезы. Более детально они были проанализированы в обзоре [21].

Факты, подтверждающие важную роль центросомы во многих клеточных процессах, условно можно разделить на две группы: 1) данные о непосредственном участии центросомы, и 2) данные об участии цитоскелета. Поскольку центросома представляет собой центр организации микротрубочек, а именно микротрубочки регулируют образование различных структур из актиновых микрофиламентов, детерминируя места полимеризации актина и расположение пучков микрофиламентов, получается, что именно микротрубочки определяют динамическую архитектуру цитоскелета и всей клетки [3, 7, 50].

Несмотря на использование в отношении центросомы таких терминов, как «клеточный концертмейстер» [22] и «командный центр клеточного контроля» [32], идея о центральной роли центросомы в процессах дифференциации и репликативного старения все же не была сформулирована, хотя в литературе накоплено определенное количество таких (пусть и косвенных) данных. В частности, было показано, что изменение структуры центросомы служит ранним маркером дифференциации клеток. Оказалось, что в энтероцитах ворсинки у мышей инволюция центросомы начинается тогда, когда уровень синтеза РНК и белка еще не начал изменяться [13]. Сначала изменяется центросома, а потом происходят изменения в синтезе нуклеиновых кислот [14].

И при терминальной дифференциации большинства клеток происходит утрата свойств центросомы [17]. Возможно, достижение центросомой определенного статуса и есть причина необратимой дифференциации клеток.

Даже факт вхождения клетки в митоз при удалении центросомы/центриолей не является опровержением важной роли центросомы, поскольку, по мнению многих авторов, остающийся в безцентриолярной клетке перицентриолярный материал способен взять на себя данную функцию [32].

Известно также, что центросома задает последовательность прохождения клеткой всех фаз клеточного цикла [4, 16, 39]. Хотя авторы указанных исследований писали о влиянии центросомы на один-единственный клеточный цикл, но регулятор одного-единственного цикла, в принципе, может регулировать и все остальные.

Что касается цитоскелета, то здесь много данных, говорящих о важнейшей роли этой структуры. В частности, именно цитоскелет, как некий процессор команд, координирует клеточный метаболизм [11], характер дробления [49] и объединения клеток в ткань [3, 38]. Цитоскелет проводит в клеточное ядро как внешние сигналы, так и эндогенные влияния [9, 18, 19], причем эта система функционирует независимо от одновременной активности генома [10]. А изменения в структуре цитоскелета могут модулировать конфигурацию хроматина и экспрессию генов [8, 35]. Недавние исследования также подчеркивают ключевую роль цитоскелета в высвобождении активных форм кислорода из митохондрий, что служит основой запуска апоптоза и процессов старения [36].

Исходя из этих данных, ясно, что центросома, как непосредственно, так и через цитоскелетные структуры, может регулировать вышеуказанные процессы.

Хотя фактов, говорящих о правоте нашей гипотезы (или, по крайней мере, о праве на существование такой гипотезы), довольно много, но здесь мы не собираемся приводить всю аргументацию за и против, — она рассмотрена в обзоре [21]. Мы всего лишь собираемся подкрепить новыми фактическими данными некоторые выводы гипотезы.

*Центросомная гипотеза и асимметричность деления клеток.* Одной из фундаментальных проблем клеточной биологии и биологии развития является объяснение механизмов асимметрического деления клеток. Особенно это касается деления стволовых клеток. Известно, что для сохранения определенного баланса между дифференцированными и стволовыми клетками у последних есть способность делиться асимметрично, продуцируя одну стволовую и одну дифференцирующуюся клетку [43]. До сих пор механизмы этого процесса оставались труднообъяснимыми. То же самое можно сказать и об асимметричности деления зиготы.

Поскольку проблема асимметричности деления, как зиготы, так и стволовых клеток, фактически является частью более общей проблемы дифференциации клеток, а, согласно нашей гипотезе, именно центросома определяет направленность данного процесса, то объяснение этой асимметричности должно быть найдено в рамках центросомной гипотезы.

Известно, что наличие структурных компонентов хвоста спермия в цитоплазме яйца влияет на дальнейшую судьбу этого района. Полагают, что бластомер, получивший этот участок цитоплазмы яйца, быстрее вступает во второе деление дробления, чем сестринский бластомер [20]. Возможно, именно этот механизм и лежит в основе того, что зародышевые клетки, содержащие исходно оди-

наковое количество генетического материала, впоследствии принимают столь несхожие обличия. Ядерные структуры не могут напрямую влиять на данный процесс, поскольку геном одноклеточного зародыша транскрипционно неактивен [5].

Данный феномен мы объяснили наличием (пусть даже в дезинтегрированном виде) в этом районе центриолярных структур спермия [21], поскольку двигательная основа жгутика хвоста — аксонема берет начало от дистальной центриоли [6].

Исходя из этих соображений, логично было предположить, что и асимметричность деления стволовых клеток (как часть общего процесса дифференциации) тоже связана с центросомой.

Исследования, проведенные на герминативных клетках самцов *Drosophila melanogaster*, показали, что те дочерние клетки стволовых клеток, которые идут по пути дифференциации, содержат дочернюю центросому, а те дочерние клетки, которые не теряют своих стволовых свойств, содержат материнскую центросому [53, 56]. Парадоксальность полученных результатов заставила исследователей поставить важный вопрос: является ли различная центросомная наследственность тем секретом функционирования стволовых клеток, которую так долго искали [53]? И хотя авторы проявляют осторожность, отвечая на данный вопрос, все же результаты этих экспериментов фактически не допускают других интерпретаций. Тем не менее, сами авторы связывают данный эффект с цитоскелетом, но поскольку в формировании цитоскелета основное участие принимают микротрубочковые структуры и центросома [23, 51], получается, что даже это объяснение в конечном счете приводит к центросоме.

Но для того, чтобы объяснить асимметричность деления клеток, центросомы должны различаться. В литературе есть много данных, указывающих на то, что на биохимическом уровне существует определенная разница между материнской и дочерней центросомой. В частности, материнские центросомы содержат структуры и белки, которые отсутствуют у дочерних центросом [33, 45, 53]. И это превосходный аргумент в пользу идеи определения центросомой статуса клетки. Ясно, что если центросомы сами были бы идентичными, тогда встал бы вопрос о том, как идентичные структуры могут определять *различную* судьбу дочерних клеток. Следовательно, по крайней мере чисто теоретически, центросома способна определять судьбу клетки.

*Центросомная гипотеза и некоторые виды РНК.* Важнейшее место в нашей концепции занимают центросомно/цитоскелетные механизмы хранения и воспроизведения информации. Нами были приведены данные о нескольких таких возможных механизмах [21] и высказана гипотеза об участии коротких интерферирующих РНК (*siRNA*) и микроРНК (*microRNA*) в этом процессе. Известно, что первые данные о содержании в центросоме нуклеиновых кислот появились в 50–60-е гг. XX в. Правда, тогда не удалось достоверно показать существование нуклеиновых кислот в центросоме. Хотя данная идея не теряла привлекательности в свете теории Л. Маргулис о происхождении центросомы от предков спирохеты [50], нуклеиновые кислоты продолжали искать и в 1970–80-е гг. Тогда же удалось показать, что ДНК не содержится в центросоме, но об РНК все еще не было достоверных данных, пока, наконец, в 2006 г. группе исследователей не удалось выделить пять различных РНК из центросомы ооцитов моллюска *Spisula solidissima*, которую они обозначили как *cnRNA* (centrosomal *RNA*). Всесторонний анализ показал, что *cnRNA* не является частью ядерного генома и информации о ней не содержится в известных базах данных. Их размер колеблется в диапазоне 600–900 пар оснований [24, 46]. Их маленькая длина может указывать на принадлежность к малым РНК. Как известно, короткие интерферирующие РНК способны строго избирательно инактивировать экспрессию генов на посттранскрипционном уровне в клетках различных организмов, включая млекопитающих [2, 34, 41]. МикроРНК также играют незаменимую роль в регуляции экспрессии важнейших генов у беспозвоночных [28] и позвоночных [29, 42]. У дрозофилы они участвуют в регуляции клеточного цикла и апоптоза [37], у человека — в процессах пролиферации [12, 44].

Если *cnRNA* относится к малым интерферирующим РНК, то, возможно, такая регулирующая функция может быть и у нее. Данный тезис может быть косвенным подтверждением справедливости нашей гипотезы. В еще большей мере это касается *miRNAs*. Дело в том, что последовательности *miRNA* достаточно консервативны у родственных организмов [26], тем более что ученые высказали предположение о консервативности структуры *cnRNA* [24]. С другой стороны, хорошо известно и о консервативности всех центриолярных структур [47].

Видимо, открытие *cnRNA*, а в будущем идентификация их свойств, может послужить хорошей иллюстрацией правоты нашей гипотезы.

*Центросомная и теломерная теории старения: существует ли между ними связь?* Данный вопрос очень важен, поскольку механизмы репликативного старения клеток детально изучены. Установлено довольно четко, что старение клеток *in vitro* связано с теломерами. Не противоречит ли тогда наша ги-

потеза теломерной теории старения? Мы довольно детально рассмотрели этот вопрос и в предыдущей статье [21], но в связи с некоторыми данными, не учтенными тогда, хотим вернуться к нему.

Как известно, белок танкираза участвует в контроле теломер [15], а она сама подвергается активации МАР-киназой [30]. Регуляция активности МАР-киназы осуществляется через *Ras*-МАРК путь [15]. С другой стороны, известно, что с концов микротрубочек выделяется *Rac* [48], участвующий в реализации эффектов *Ras*. Более того, установлено, что одной из важнейших клеточных структур, с которыми связывается танкираза во время митоза, является центросома [52]. Важность такого связывания танкиразы подчеркивает следующий факт. Известно, что в течение клеточного цикла наблюдаются серьезные изменения во внутриклеточной локализации танкиразы, в то время как ее уровень остается неизменным [52]. Получается, что важен не общий уровень танкиразы (который регулируется величиной генной экспрессии), а характер его распределения внутри клетки, что является функцией центросомы и других субклеточных структур, с которыми она связывается. Авторов указанной статьи очень удивил факт наличия белка, который связан как с теломерами, так и с центросомой. По их данным, это единственная статья, где указывается на существование связи между теломерами и центросомой во время митоза. Ведь в норме не теломеры, а центромеры связаны с митотическими центросомами. По мнению авторов, очень трудно найти объяснение этому феномену [52]. Согласно же нашей гипотезе, существование связи между теломерами и центросомой, вероятно, является тем механизмом, с помощью которого центросома участвует в регуляции уровня теломер и, тем самым, процессов репликативного старения. Хотя причина существования связи между центросомой и теломерами во время митоза остается непонятной, но и функция такой связи и при мейозе тоже малопонятна [52]. Как известно, в клетках млекопитающих в профазе мейоза I теломеры образуют структуру «букета». В данной структуре образуются связи между центросомой и теломерами [27, 51]. Определяющим фактором в «букете» клеток животных является именно эта связь [31, 57]. Причем и здесь авторы отмечают, что функция связи между центросомой и теломерами в «букете» остается неясной [31]. Существование связей между центросомой и теломерами, необъяснимое с позиций современных концепций, довольно логично выглядит в рамках нашей гипотезы — как некое доказательство существования модифицирующего влияния центросомы на теломерные структуры.

Итак, мы попытались показать совместимость нашей гипотезы об определяющей роли центросомы в важных клеточных процессах с новыми данными, малопонятными вне этой гипотезы. Вероятно, центросома и на самом деле участвует в наступлении возрастных изменений и дифференциации клеток.

***

*Выражаем благодарность А. В. Халявкину за внимательное прочтение нашей статьи и за высказанные им замечания.*

## Литература


1. *Анисимов В. Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. *Аравин А. А., Вагин В. В., Наумова Н. М.* и др. Явление РНК-интерференции и развитие организма // Онтогенез. 2002. Т. 33. № 5. С. 349–360.
3. *Васильев Ю. М.* Опухолевые морфологические трансформации и их нормальные аналоги // Вестн. РАМН. 2001. № 9. С. 74–77.
4. *Воробьев И. А., Драчев В. А., Ченцов Ю. С.* Инактивация центросом в митозе лазерным микрооблучением // Биополимеры и клетка. 1988. Т. 4. № 6. С. 313–321.
5. *Воронина А. С.* Трансляционная регуляция в раннем развитии // Успехи биол. химии. 2002. Т. 42. С. 139–160.
6. *Гилберт С.* Биология развития (пер. с англ.). Т. 1. М.: Мир, 1993.
7. *Домнина Л. В., Иванова О. Ю., Васильев Ю. М.* Влияние микротрубочек на морфологию монослоя фибробластов и его внеклеточного матрикса // Цитология. 1996. Т. 38. № 3. С. 300–304.
8. *Егорова А. Б., Успенская Ю. А., Михуткина С. В., Ставицкая Е. Ю.* Повреждение цитоскелета и клеточных мембран при апоптозе // Успехи соврем. биол. 2001. Т. 121. № 5. С. 502–510.
9. *Запара Г. А., Симонова О. Г., Жарких А. А., Ретушняк А. С.* Влияние динамического состояния цитоскелета на нейрональную пластичность // Рос. физиол. журн. 1999. Т. 85. № 1. С. 128–138.
10. *Исаева В. В.* Эпигенетическая память цитоплазмы: яйцо, бластомеры, соматические клетки // В кн.: Аналитические аспекты дифференцировки / Под ред. Д. А. Воронова, О. Т. Демкина и др. М.: Наука, 1991.
11. *Исаева В. В., Преснов Е. В.* Топологическое строение морфогенетических полей. М.: Наука, 1990.
12. *Катохин А. В., Кузнецова Т. Н., Омельянчук Н. А. миРНК* — новые регуляторы активности генов у эукариот // Вестн. ВОГиС. 2006. Т. 10. № 2. С. 241–272.
13. *Комарова Ю. А., Воробьев И. А.* Ультраструктура клеточного центра в энтероцитах у эмбрионов и новорожденных мышей // Онтогенез. 1994. Т. 25. № 2. С. 76–88.
14. *Комарова Ю. А., Воробьев И. А.* Строение центросомы в энтероцитах в гистогенезе кишки мыши // Онтогенез. 1995. Т. 26. № 5. С. 390–399.
15. *Куимов А. Н.* Белковые компоненты теломерного нуклеопротеидного комплекса (обзор) // Биохимия. 2004. Т. 69. № 2. С. 149–163.
16. *Неверова А. Л., Узбеков Р. Э., Вотчал М. С., Воробьев И. А.* Влияние ультрафиолетового микрооблучения центросомы на поведение клеток. IV. Синтетическая активность, распластывание и рост клеток с инактивированной центросомой // Цитология. 1996. Т. 38. № 2. С. 145–154.
17. *Онищенко Г. Е.* Преобразования клеточного центра при дифференцировке клеток // Онтогенез. 2000. Т. 31. № 6. С. 445–456.
18. *Репин В. С.* Эмбриональная стволовая клетка: от фундаментальных исследований — в клинику // Пат. физиол. 2001. **№ 2. С. 3–8.**
19. *Свердлов Е. Д.* Некоторые принципы организации сигнальных систем клетки: геном — инструктор или исполнитель? // Вестн. РАМН. 2001. № 10. С. 8–18.

*20. Серов О. Л.* Генетика развития. Новосибирск: Изд-во НГУ, 1998.

*21. Ткемаладзе Дж. В., Чичинадзе К. Н.* Центриолярные механизмы дифференцировки и репликативного старения клеток высших животных // Биохимия. 2005. № 11. С. 1566–1584.

*22. Узбеков Р. Э., Алиева И. Б.* Центросома — клеточный концертмейстер // Природа. 2007. № 5. С. 3–12.

*23. Alberts B., Johnson A., Lewis J.* et al. Molecular biology of the cell. New York: Garland Science, 2002.

*24. Alliegro M. C., Alliegro M. A., Palazzo R. E.* Centrosome-associated RNA in surf clam oocytes // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. № 24. P. 9034–9038.

*25. Ashok B. T., Ali R.* The aging paradox: free radical theory of aging // ExP. Geront. 1999. Vol. 34. № 3. P. 293–303.

*26. Bartel D., Chen C.* Micromanagers of gene expression: the potentially widespread influence of metazoan microRNAs // Nat. Rev. Genet. 2004. № 5. P. 396–400.

*27. Bass H. W., Marshall W. F., Sedat J. W.* et al. Telomeres cluster de novo before the initiation of synapses: a three-dimensional spatial analysis of telomere positions before and during meiotic prophase // J. Cell Biol. 1998. Vol. 137. P. 5–18.

*28. Chang S., Johnston R., Frekjaer-Jensen C.* et al. MicroRNAs act sequentially and asymmetrically to control chemosensory laterality in the nematode // Nature. 2004. Vol. 430. P. 785–789.

*29. Chen C., Li L., Lodish H., Bartel D.* MicroRNAs modulate hematopoietic lineange differentiation // Science. 2004. Vol. 303. P. 83–86.

*30. Chi N.-W., Lodish H. F.* Tankyrase is a golgi-associated mitogen-activated protein kinase substrate that interacts with IRAP in GLUT4 vesicles // J. biol. Chem. 2000. Vol. 275. № 49. P. 38437–38444.

*31. Cowan C. R., Carlton P. M., Cande W. Z.* The polar arrangement of telomeres in interphase and meiosis. Rabl organization and the bouquet // Plant Physiology. 2001. Vol. 125. P. 532–538.

*32. Doxsey S., McCollum D., Theurkauf W.* Centrosomes in cellular regulation // Ann. Rev. Cell and Dev. Biol. 2005. Vol. 21. P. 411–434.

*33. Feldman J. L., Geimer S., Marshall W. F.* The mother centriole plays an instructive role in defining cell geometry // PLoS Biology. 2007. Vol. 5. № 6. P. 1284–1297.

*34. Fire A., Xu S., Montgomery M. K.* et al. Potent and specific genetic interference by double/stranded RNA in Caenorhabditis elegans // Nature. 1998. Vol. 391. P. 806–811.

*35. Fulton A.* The cytoskeleton. Cellular architecture and choreography. London: Chapman and Hall Ltd., 1984.

*36. Gourlay C. W., Ayscough K. R.* The actin cytoskeleton: a key regulator of apoptosis and aging? // Nat. Rev. Molec. Cell Biol. 2005. Vol. 6. № 7. P. 583–589.

*37. Hwang H. W., Mendell J. T.* MicroRNAs in cell proliferation, cell death, and tumorigenesis // Brit. J. Cancer. 2006. Vol. 94. P. 776–780.

*38. Krendel M., Gloushankova N. A., Bonder E. M.* et al. Myosin-dependent contractile activity of the actin cytoskeleton modulates the spatial organization of cell-cell contacts in cultured epitheliocytes // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. № 7. P. 9666–9670.

*39. Maniotis A., Schliva M.* Microsurgical removal of centrosomes block cell reproduction and centriole generation in BSC-1 cells // Cell. 1991. Vol. 67. P. 495–504.

*40. Mathon N. F., Lloyd A. C.* Cell senescence and cancer // Nat. Rev. Cancer. 2001. № 1. P. 203–213.

*41. McManus M. T., Sharp P. A.* Gene silencing in mammals by small interfering RNAs // Nat. Rev. Genet. 2002. № 3. P. 737–747.

*42. Miska E., Alvarez-Saavedra E., Townsend M.* et al. Microarray analysis of microRNA expression in the developing mammalian brain. // Genome Biol. 2004. Vol. 5. P. R68.

*43. Morrison S. J., Kimble J.* Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer // Nature. 2006. № 441. P. 1068–1074.

*44. O'Donnell K. A., Wentzel E. A., Zeller K. I.* et al. c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression // Nature. 2005. Vol. 435. P. 839–843.

*45. Paintrand M., Moudjou M., Delacroix H., Bornens M.* Centrosome organization and centriole architecture: their sensitivity to divalent cations // J. Struct. Biol. 1992. Vol. 108. P. 107–128.

*46. Pederson T.* The centrosome: built on an mRNA? // Nat. Cell Biol. 2006. Vol. 8. № 7. P. 652–654.

*47. Quarmby L. M., Parker J. D. K.* Cilia and the cell cycle? // J. Cell Biol. 2005. Vol. 169. № 5. P. 707–710.

*48. Rios R. M., Bornens M.* The Golgi apparatus at the cell center // Curr. Opinion in Cell Biol. 2003. Vol. 15. P. 60–66.

*49. Satoh N.* Towards a molecular understanding of differentiation mechanisms in Ascidian embryos // Bioessays. 1987. Vol. 7. P. 51–56.

*50. Schatten G.* The centrosome and its mode of inheritance: the reduction of the centrosome during gametogenesis and its restoration during fertilization // Dev. Biol. 1994. Vol. 165. P. 299–335.

*51. Scherthan H., Weich S., Schwegler H.* et al. Centromere and telomere movements during early meiotic prophase of mouse and man are associated with the onset of chromosome pairing // J. Cell Biol. 1996. Vol. 134. P. 1109–1125.

*52. Smith S., de Lange T.* Cell cycle dependent localization of the telomeric PARP, tankyrase, to nuclear pore complexes and centrosomes // J. Cell Sci. 1999. Vol. 112. P. 3649–3656.

*53. Spradling A. C., Zheng Y.* The mother of all stem cells? // Science. 2007. Vol. 315. P. 469–470.

*54. Takahashi Y., Kuro-o M., Ishikawa F.* Aging mechanisms // PNAS. 2000. Vol. 97. № 23. P. 12407–12408.

55. *Tkemaladze D., Chichinadze K.* Potential role of centrioles in determining the morphogenetic status of animal somatic cells // Cell Biol. Int. 2005. № 5. P. 370–374.

*56. Yamashita Y. M., Mahowald A. P., Perlin J. R., Fuller M. T.* Asymmetric inheritance of mother versus daughter centrosome in stem cell division // Science. 2007. Vol. 315. P. 518–521.

*57. Zickler D., Kleckner N.* The leptotene-zygotene transition of meiosis // Ann. Rev. Genetics. 1998. Vol. 32. P. 619–697.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 367–371

*K. Chichinadze[1, 2], J. Tkemaladze[1]*

**CENTROSOMAL HYPOTHESIS OF CELLULAR AGING AND DIFFERENTIATION**

[1] Beritashvili Institute of Physiology, 14 ul. Gotua, Tbilisi 0160, Georgia; [2] Tbilisi State University, 1 pr. Chavchavadze, Tbilisi 0128, Georgia; e-mail: chichinadze@biphysiol.ge

The article is dedicated to analysis of centrosomal hypothesis of cellular aging in the light of new data concerning existence of centrosomal RNA, and also in the light of the role of maternal and daughter centrosomes in processes of asymmetric division of stem cells. It is supposed that these data confirm the central role of centrosomes in aging and cellular differentiation. Additional arguments concerning conceptual consistency of telomeric and centrosomal hypothesis of cellular aging are presented.

***Key words:*** *centrosome, aging of cells, differentiation, RNA*

© Коллектив авторов, 2008
УДК
Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 372–381

*Б. И. Кузник, А. В. Патеюк, Л. М. Баранчугова, Н. С. Русаева*

# ВЛИЯНИЕ ЭПИТАЛОНА И КОРТАГЕНА НА ИММУНИТЕТ И ГЕМОСТАЗ У НЕОНАТАЛЬНО ГИПОФИЗЭКТОМИРОВАННЫХ ЦЫПЛЯТ И СТАРЫХ КУР

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, 672000 Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: bi_kuznik@mail.ru

**У неонатально гипофизэктомированных цыплят на 45-й день жизни развивается анемия, клеточный и гуморальный иммунодефицит, гиперкоагуляция и торможение фибринолиза. Аналогичная операция, произведенная на старых курах, вызывает менее значительные изменения в составе красной крови, иммунитете и системе гемостаза. Введение гипофизэктомированным цыплятам и старым курам на протяжении сорока дней тетрапептида эпиталона (*Ala-Glu-Asp-Gly*) полностью ликвидирует выявленные сдвиги со стороны красной крови, иммунитета и системы гемостаза, тогда как инъекции кортагена (*Ala-Glu-Asp-Pro*), отличающегося от эпиталона наличием иной концевой аминокислоты (*Gly* заменена на *Pro*), не сказываются на исследуемых показателях.**

***Ключевые слова: гипофизэктомия, цыплята, старые куры, эритроциты, иммунитет, свертываемость крови, фибринолиз***

В предыдущих работах [2–10] мы показали, что удаление гипофиза у кур, независимо от срока жизни, приводит к нарушениям клеточного и гуморального иммунитета, ускорению свертывания крови и депрессии фибринолиза. Чем в более позднем возрасте была произведена гипофизэктомия, тем менее выраженные сдвиги отмечаются в иммунитете и гемостазе. Введение цитомединов, выделенных из передней и задней долей гипофиза свиней, в значительной мере ликвидируют эти нарушения.

Вместе с тем, В. Х. Хавинсоном [11] разработан способ, позволяющий на основе результатов изучения аминокислотного состава цитомединов, полученных из различных органов, синтезировать и конструировать пептиды, обладающие теми же свойствами, что и их «прародители» — цитомедины. Один из таких пептидов, соответствующий цитомединам задней доли гипофиза, оказался по своей структуре аналогичным эпиталону (*Ala-Glu-Asp-Gly*). Интересно было проследить, способен ли он, как и цитомедины задней доли гипофиза, нормализовать состояние иммунитета и гемостаза у птиц разного возраста. Близким по строению к эпиталону является тетрапептид кортаген (*Ala-Glu-Asp-Pro*), синтезированный на основании результатов изучения аминокислотного состава коры головного мозга. Он отличается от эпиталона строением лишь одной концевой аминокислоты (*Gly* в эпиталоне заменена на *Pro* в кортагене). Вот почему в качестве второго (контрольного) препарата мы избрали кортаген.

## Материалы и методы

Наши эксперименты проведены на 135 цыплятах. У 105 из них в первые 6 ч жизни осуществляли гипофизэктомию. 30 цыплятам производили ложную операцию. Кроме того, эксперименты проведены на 57 старых курах в возрасте 5–6 лет. У 47 из них осуществляли гипофизэктомию, 10 курам делали ложную операцию. Все гипофизэктомированные птицы были разделены на три группы: 1-й в течение 40 сут вводили физиологический раствор, 2-й — эпиталон, 3-й — кортаген. Пептиды вводились внутримышечно (по 0,1 мг/кг массы, 1 раз/сут). За 5 сут до окончания эксперимента всех птиц иммунизировали эритроцитами барана.

У опытных и контрольных птиц на 21-й и 35–45-й день брали кровь и исследовали состояние иммунитета, гемостаза, а также морфологию тимуса и бурсы. При этом были использованы следующие методы исследования: иммунный статус определяли в реакциях гемагглютинации и гемолиза к ксеногенным эритроцитам, подсчитывали число лейкоцитов в периферической крови, в селезенке регистрировали количество антителообразующих клеток (АОК) и вычисляли индекс антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ).

Состояние системы гемостаза оценивалось по методам, описанным в руководстве З. С. Баркагана и А. П. Момота [1]: определение времени свертывания крови, рекальцификации плазмы, активированного частичного тромбопластинового (АЧТВ), каолинового, протромбинового и тромбинового времени, уровня фибриногена, тотального и хагеманзависимого фибринолиза.

Гистологические исследования органов животных (тимус, бурса) произведены традиционным способом заливки материала в парафин после предварительной фиксации в 10 % нейтральном формалине и жидкости

Карнуа. Окраска осуществлялась гематоксилином и эозином.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики для не связанных между собой наблюдений, а также вычислен показатель достоверности различий ($p$). При этом использованы компьютерные программы Microsoft office Excel 2003, «Биостат».

## Результаты и обсуждение

В настоящее время доказано, что все без исключения форменные элементы крови (лимфоциты, тромбоциты и лейкоциты) принимают участие в регуляции иммунитета и гемостазе. Учитывая это, мы решили начать наши исследования с изучения красной крови (табл. 1).

Как видно из представленных данных, на 45-й день после удаления гипофиза в неонатальном периоде у цыплят развивается выраженная анемия: у них падает содержание эритроцитов и гемоглобина, уменьшается цветовой показатель и концентрация гемоглобина в одном эритроците. Введение эпиталона полностью нормализует состав красной крови. В то же время инъекции кортагена не сказываются на показателях красной крови, за исключением незначительного увеличения концентрации гемоглобина в одном эритроците.

В следующей серии наблюдений мы изучили, как у неонатально гипофизэктомированных кур изменяется состояние иммунитета. Эти исследования проводились на 5-й, 21-й и 45-й день после проведенной операции (табл. 2).

Нами установлено, что у гипофизэктомированных цыплят на 5-е сутки после оперативного вмешательства в 1,6 раза падала масса тела. Масса тимуса у таких цыплят уменьшалась в 1,2 раза, а отношение массы тимуса к массе тела — в 1,6 раза. Масса бурсы на 5-е сутки после гипофизэктомии уменьшалась почти в 1,4 раза, тогда как отношение массы бурсы к массе тела практически не изменялось. Масса селезенки снижалась в 1,7 раза, а масса селезенки относительно массы тела — в 1,2 раза. Плотность клеток в селезенке возрастала в 1,4 раза, а количество АОК и индекс АЗКЦ снижались в 3,6 раза. Титр гемолизинов и гемагглютининов в этой серии исследований падал, в среднем, в 1,5 раза, а количество лейкоцитов в периферической крови снижалось в 1,4 раза.

При исследовании показателей иммунитета на 21-е сутки жизни цыплят отставание в массе тела было более выражено, также в большей степени падала масса тимуса, тогда как масса бурсы, по сравнению с интактными птицами, возрастала почти в 4 раза. Масса селезенки продолжала снижаться и была в 1,5 раза меньше, чем в контрольной группе. Количество АОК, индекс АЗКЦ также уменьшались, а титр гемолизинов и гемагглютининов оказался в 4 раза ниже, чем в контрольной группе. В

*Таблица 1*

**Влияние эпиталона и кортагена на показатели красной крови у неонатально гипофизэктомированных цыплят на 45-й день жизни, $M \pm m$**

| Изучаемые показатели | А, $n$=9 | Б | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1, $n$=12 | 2, $n$=14 | 3, $n$=18 |
| Количество эритроцитов, $\times 10^{12}$/л | 2,7±0,2 | 1,8±0,1 | 2,6±0,1 | 1,7±0,1 |
| $p_1$ | – | <0,001 | – | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| Содержание гемоглобина, г/л | 125,5±9,2 | 70,2±8,3 | 128,4±9,1 | 74,6±5,3 |
| $p_1$ | – | <0,001 | – | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| Цветовой показатель | 1,4±0,05 | 1,2±0,03 | 1,4±0,07 | 1,3±0,1 |
| $p_1$ | – | <0,001 | – | <0,01 |
| $p_2$ | – | – | <0,01 | – |
| Содержание гемоглобина в эритроците, пг | 46,0±1,4 | 39,0±1,2 | 48,1±2,1 | 43,8±1,3 |
| $p_1$ | – | <0,01 | – | – |
| $p_2$ | – | – | <0,01 | <0,05 |

*Примечание.* $p_1$ — достоверность различий между А и 1, 2, 3; $p_2$ — достоверность различий между 1 и 2, 3. Здесь и в табл. 2–8: А — ложнооперированные птицы; Б — гипофизэктомированные птицы, получавшие: 1 — физиологический раствор, 2 — эпиталон, 3 — кортаген

*Таблица 2*

**Показатели иммунитета у неонатально гипофизэктомированных цыплят, *M*±*m***

| Изучаемые показатели | А, *n*=10 | Б, *n*=12 | А, *n*=10 | Б, *n*=12 | А, *n*=9 | Б, *n*=12 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Срок после операции, сут | | | | | |
| | 5 | | 21 | | 45 | |
| Падеж, шт. | 0 | 3 | 0 | 3 | 1 | 8 |
| Масса тела, г | 48,4±1,9 | 35,8±2,1 | 95,7±1,8 | 53,4±2,1 | 282,1±8,1 | 135,2±7,5 |
| *p* | – | <0,01 | – | <0,001 | – | <0,001 |
| Масса тимуса, мг | 83,8±3,1 | 50,2±2,6 | 105,7±3,1 | 43,7±1,2 | 143,9±8,2 | 45,9±1,3 |
| *p* | – | <0,001 | – | <0,001 | – | <0,001 |
| Масса тимуса/масса тела, $\times 10^{-3}$ | 1,73±0,11 | 1,43±0,10 | 1,1±0,03 | 0,81±0,06 | 0,51±0,02 | 0,34±0,01 |
| *p* | – | <0,001 | – | <0,001 | – | <0,001 |
| Масса бурсы, мг | 87,4±2,8 | 62,1±2,3 | 118,8±2,2 | 461,5±8,2 | 395,4±6,8 | 1446,2±9,4 |
| *p* | – | <0,001 | – | <0,001 | – | <0,001 |
| Масса бурсы/масса тела, $\times 10^{-3}$ | 1,81±0,07 | 1,77±0,06 | 1,68±0,12 | 8,69±0,14 | 0,14±0,01 | 1,07±0,07 |
| *p* | – | <0,001 | – | <0,001 | – | <0,001 |
| Масса селезенки, мг | 92,5±2,9 | 53,7±1,8 | 165,4±2,5 | 114,7±2,8 | 1592,4±18,2 | 194,6±5,4 |
| *p* | – | <0,001 | – | <0,001 | – | <0,001 |
| Масса селезенки/масса тела, $\times 10^{-3}$ | 1,91±0,09 | 1,51±0,06 | 1,74±0,12 | 2,15±0,13 | 0,56±0,01 | 0,14±0,004 |
| *p* | – | <0,001 | – | <0,001 | – | <0,001 |
| Количество клеток в селезенке, $\times 10^{8}$ | 38,3±1,2 | 53,7±1,9 | 47,2±0,7 | 89,2±2,1 | 50,1±5.2 | 128,6±9,7 |
| *p* | – | <0,001 | – | <0,001 | – | <0,001 |
| Индекс АЗКЦ | 7,5±0,5 | 2,1±0,3 | 24,7±0,8 | 1,1±0,1 | 43,6±4,1 | 13,4±1,2 |
| *p* | – | <0,001 | – | <0,001 | – | <0,001 |
| Количество АОК, $\times 10^{6}$ | 14,3±0,9 | 3,9±0,7 | 28,4±1,1 | 7,8±1,0 | 23,65±1,13 | 0,72±0,04 |
| *p* | – | <0,001 | – | <0,001 | – | <0,001 |
| Титр гемолизинов, $\log_2$ | 2,8±0,2 | 1,9±0,1 | 4,1±0,3 | 1,1±0,2 | 5,6±0,2 | 0,5±0,3 |
| *p* | – | <0,01 | – | <0,001 | – | <0,001 |
| Титр гемагглютининов, $\log_2$ | 3,6±0,3 | 2,2±0,2 | 5,3±0,3 | 1,4±0,2 | 6,1±0,4 | 0,7±0,2 |
| *p* | – | <0,001 | – | <0,001 | – | <0,001 |
| Лейкоциты, $\times 10^{9}$/л | 19,7±1,5 | 14,3±1,2 | 23,4±1,8 | 17,3±1,6 | 27,4±1,1 | 20,5±0,9 |
| *p* | – | <0,01 | – | <0,001 | – | <0,001 |

*Примечание*. Здесь и в табл. 3: *p* — достоверность различий между А и Б

этой серии опытов в периферической крови практически в 1,4 раза падало содержание лейкоцитов.

На 45-й день после гипофизэктомии масса тимуса у цыплят уменьшалась в 6,3 раза, а отношение массы тимуса к массе тела — в 3 раза.

Масса бурсы у них увеличивалась почти в 3,2 раза, а отношение массы бурсы к массе тела — в 7 раз. Масса селезенки снижалась в 8,5 раза, а масса селезенки относительно массы тела — в 4,1 раза. Плотность клеток в селезенке возрастала в 2,8 раза. В селезенке уменьшалось количество стромальных элементов, а число АОК снижалось в 8,2 раза.

АЗКЦ у таких птиц практически отсутствовала (индекс АЗКЦ падал с 23,6±3,4 до 0,9±0,1; $p<0{,}001$), титр гемолизинов и гемагглютининов в этой группе птиц снижался, в среднем, в 3—4 раза.

Следует обратить внимание на то, что нами впервые обнаружено уменьшение массы бурсы у цыплят на 5-й день после гипофизэктомии. Во всех предыдущих исследованиях у гипофизэктомированных птиц, независимо от возраста, на 45-й день после операции масса бурсы всегда возрастала. Следовательно, изменения массы бурсы у неонатально гипофизэктомированных цыплят протекает в две фазы: сначала она падает, а затем резко возрастает.

Особый интерес представляет изучение лейкоцитарной формулы на разных сроках после гипо-

физэктомии. Проведенные наблюдения показали, что гипофизэктомия сопровождается снижением в периферической крови числа лейкоцитов (в 1,3 раза), в основном за счет уменьшения содержания лимфоцитов, и изменением лейкоцитарной формулы. Относительное количество лимфоцитов падало в 2 раза и абсолютное — в 2,6 раза. При этом в 1,2 раза возрастало абсолютное количество псевдоэозинофилов. Содержание остальных видов лейкоцитов практически не изменялось.

Значительные сдвиги после гипофизэктомии наблюдались и в системе гемостаза. У цыплят на 5-е сутки после удаления гипофиза развивалась гиперкоагуляция: сокращалось время свертывания крови и рекальцификации плазмы примерно в 1,2 раза, уменьшалось каолиновое, протромбиновое, тромбиновое время и АЧТВ в 1,2–1,3 раза, повышалось содержание фибриногена в 1,4 раза и ингибировался фибринолиз в 1,3 раза (табл. 3).

На 21-е сутки после гипофизэктомии сдвиги в системе гемостаза практически отсутствовали. Намечалось лишь незначительное увеличение уровня фибриногена. Остальные исследуемые показатели практически не отличались от нормы.

К 45-м суткам после удаления гипофиза гиперкоагуляция была настолько сильно выражена, а фибринолиз заторможен, что можно предполагать наличие у таких птиц диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), см. табл. 3.

Как мы уже отмечали, начиная с 5-го дня после операции, птицам контрольной группы вводили физиологический раствор, а гипофизэктомированным — эпиталон или кортаген.

Следует отметить, что птицы, получавшие эпиталон, по общему виду и поведению значительно отличались от гипофизэктомированных цыплят, которым вводили физиологический раствор или кортаген. Они были более подвижными, имели хороший аппетит. Падежа среди ложнооперированных цыплят не было, тогда как в контроле среди гипофизэктомированных птиц он составлял 40 %, а среди получавших кортаген — 30 % от числа взятых в эксперимент птиц.

Под воздействием эпиталона на 45-е сутки жизни у цыплят масса тела приближалась к норме. Несмотря на то, что масса тимуса у таких птиц увеличивалась более чем в 2 раза, она оставалась почти в 1,5 раза ниже нормы. Масса бурсы при введении эпиталона у гипофизэктомированных птиц снижалась более чем в 2 раза, хотя и не достигала нормы. Масса селезенки значительно увеличива-

*Таблица 3*

**Показатели свертываемости крови у неонатально гипофизэктомированных цыплят, *M*±*m***

| Изучаемые показатели | А, *n*=10 | Б, *n*=12 | А, *n*=10 | Б, *n*=12 | А, *n*=9 | Б, *n*=12 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Срок после операции, сут | | | | | |
| | 5 | | 21 | | 45 | |
| Время свертывания крови, с | 492,4±9,6 | 412,7±8,2 | 465,4±9,6 | 445,2±9,1 | 536,4±13,2 | 363,2±12,6 |
| *p* | – | <0,001 | – | – | – | <0,001 |
| Время рекальцификации плазмы, с | 358,2±10,5 | 304,3±6,1 | 321,4±6,3 | 310,6±4,8 | 381,5±9,4 | 246,3±13,8 |
| *p* | – | <0,001 | – | – | – | <0,001 |
| АЧТВ, с | 51,6±2,1 | 31,2±1,8 | 40,1±1,2 | 36,1±1,7 | 31,2±1,3 | 20,3±1,3 |
| *p* | – | <0,001 | – | – | – | <0,001 |
| Каолиновое время, с | 253,4±6,3 | 201,8±4,5 | 232,5±4,6 | 211,5±4,7 | 251,8±11,8 | 172,9±13,6 |
| *p* | – | <0,001 | – | – | – | <0,001 |
| Протромбиновое время, с | 133,5±5,1 | 107,2±4,1 | 129,7±4,1 | 117,8±3,8 | 56,7±2,8 | 48,4±2,4 |
| *p* | – | <0,001 | – | – | – | <0,1 |
| Тромбиновое время, с | 26,6±1,4 | 19,3±1,2 | 26,3±1,3 | 22,5±1,2 | 152,7±5,8 | 77,5±6,2 |
| *p* | – | <0,001 | – | – | – | <0,001 |
| Фибриноген, г/л | 12,1±1,2 | 17,8±1,1 | 12,6±1,2 | 15,1±1,3 | 12,2±1,3 | 20,6±1,2 |
| *p* | – | <0,001 | – | <0,1 | – | <0,001 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 232,3±10,3 | 293,5±9,8 | 221,8±9,4 | 239,1±7,2 | 226,6±7,2 | 312,4±9,7 |
| *p* | – | <0,001 | – | – | – | <0,001 |

*Таблица 4*

**Влияние эпиталона и кортагена на показатели иммунитета у неонатально гипофизэктомированных цыплят на 45-й день жизни, *M±m***

| Изучаемые показатели | А, *n*=9 | Б | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1, *n*=12 | 2, *n*=18 | 3, *n*=14 |
| Падеж, шт. | 1 | 8 | 2 | 6 |
| Масса тела, г | 282,1±8,1 | 135,2±7,5 | 243,4±6,1 | 131,2±10,6 |
| $p_1$ | – | <0,001 | <0,01 | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| $p_3$ | – | – | <0,1 | <0,001 |
| Масса тимуса, мг | 143,9±8,2 | 45,9±1,3 | 102,2±4,9 | 39,8±4,5 |
| $p_1$ | – | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| $p_3$ | – | – | – | <0,001 |
| Масса тимуса/масса тела, $\times 10^{-3}$ | 0,51±0,02 | 0,34±0,01 | 0,42±0,02 | 0,29±0,03 |
| $p_1$ | – | <0,001 | <0,01 | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| $p_3$ | – | – | – | <0,01 |
| Масса бурсы, мг | 395,4±6,8 | 1446,2±9,4 | 657,6±4,9 | 1481,2±6,1 |
| $p_1$ | – | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| $p_3$ | – | – | <0,001 | <0,001 |
| Масса бурсы/масса тела, $\times 10^{-3}$ | 0,14±0,01 | 1,07±0,07 | 0,27±0,02 | 1,12±0,04 |
| $p_1$ | – | <0,001 | <0,01 | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| $p_3$ | – | – | <0,001 | <0,001 |
| Масса селезенки, мг | 1592,4±18,2 | 194,6±5,4 | 1292,1±14,3 | 185,6±9,1 |
| $p_1$ | – | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| $p_3$ | – | – | – | <0,001 |
| Число клеток в селезенке, $\times 10^8$ | 50,1±5,2 | 128,6±9,7 | 78,6±6,7 | 112,4±7,5 |
| $p_1$ | – | <0,001 | <0,001 | 0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| $p_3$ | – | – | <0,001 | <0,01 |
| Индекс АЗКЦ | 43,6±4,1 | 13,4±1,2 | 35,5±3,8 | 14,8±2,6 |
| $p_1$ | – | <0,001 | <0,05 | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| $p_3$ | – | – | <0,001 | <0,001 |
| Количество АОК, $\times 10^6$ | 23,65±1,13 | 0,72±0,04 | 14,42±0,75 | 1,04±0,15 |
| $p_1$ | – | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| $p_3$ | – | – | <0,001 | <0,001 |
| Титр гемолизинов, $\log_2$ | 5,6±0,2 | 0,5±0,3 | 4,7±0,2 | 1,7±0,2 |
| $p_1$ | – | <0,001 | <0,1 | <0,00 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| $p_3$ | – | – | <0,1 | <0,001 |
| Титр гемагглютининов, $\log_2$ | 6,1±0,4 | 0,7±0,2 | 5,2±0,3 | 1,9±0,2 |
| $p_1$ | – | <0,001 | <0,5 | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| $p_3$ | – | – | <0,01 | <0,001 |
| Лейкоциты, $\times 10^9$/л | 27,4±1,1 | 20,5±0,9 | 25,7±1,1 | 21,1±1,1 |
| $p_1$ | – | <0,001 | – | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| $p_3$ | – | – | – | <0,001 |

*Примечание*. $p_1$ — достоверность различий между А и Б (1); $p_2$ — достоверность различий между Б (1) и Б (2 или 3); $p_3$ — достоверность различий между Б (2) и Б (3)

лась и приближалась к норме. Количество клеток в селезенке у гипофизэктомированных цыплят, получавших эпиталон, резко падало, но оставалось в 1,7 раза выше, чем у ложнооперированных птиц. Количество АОК в селезенке и индекс АЗКЦ у них значительно увеличивались, но не достигали нормы. Вместе с тем, у таких птиц резко повышался индекс АЗКЦ, однако он оставался в 1,6 раза меньше нормы, тогда как содержание гемагглютининов и гемолизинов приближалось к значениям, характерным для ложнооперированных птиц (табл. 4).

Если же гипофизэктомированным птицам вводили кортаген, то никаких сдвигов в изучаемых показателях клеточного и гуморального иммунитета, по сравнению с оперированными животными, получавшими физиологический раствор, не наблюдалось.

Инъекции эпиталона гипофизэктомированным цыплятам приводили к увеличению количества лейкоцитов и нормализации лейкоцитарной формулы, что не происходило под воздействием кортагена.

В следующей серии наблюдений мы изучали, какие изменения происходят в системе гемостаза после 40-дневных инъекций эпиталона или кортагена (табл. 5).

Оказалось, что под воздействием эпиталона нормализуются или значительно приближаются к норме все исследуемые показатели свертывания крови и фибринолиза, что сопровождается ликви-

*Таблица 5*

**Влияние эпиталона и кортагена на свертываемость крови у неонатально гипофизэктомированных цыплят на 45-й день жизни, *M*±*m***

| Изучаемые показатели | А, *n*=9 | Б | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1, *n*=12 | 2, *n*=14 | 3, *n*=18 |
| Время свертывания крови, с | 536,4±13,2 | 363,2±12,6 | 473,4±11,7 | 393,3±8,5 |
| $p_1$ | – | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | <0,01 |
| $p_3$ | – | – | <0,001 | – |
| Время рекальцификации плазмы, с | 381,5±9,4 | 246,3±13,8 | 334,6±10,1 | 267,9±7,6 |
| $p_1$ | – | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | <0,001 |
| $p_3$ | – | – | <0,1 | <0,001 |
| АЧТВ, с | 31,2±1,3 | 20,3±1,3 | 28,9±1,5 | 23,7±2,9 |
| $p_1$ | – | <0,001 | – | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,01 | <0,01 |
| $p_3$ | – | – | – | <0,001 |
| Каолиновое время, с | 251,8±11,8 | 172,9±13,6 | 234,7±11,3 | 193,8±4,6 |
| $p_1$ | – | <0,001 | <0,01 | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| Протромбиновое время, с | 56,7±2,8 | 48,4±2,4 | 55,7±2,1 | 52,6±2,9 |
| $p_1$ | – | <0,1 | – | – |
| $p_2$ | – | – | <0,1 | – |
| Тромбиновое время, с | 152,7±5,8 | 77,5±6,2 | 131,6±6,7 | 91,6±5,4 |
| $p_1$ | – | <0,001 | <0,01 | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| $p_3$ | – | – | – | <0,001 |
| Фибриноген, г/л | 12,2±1,3 | 20,6±1,2 | 14,1±1,3 | 19,2±1,1 |
| $p_1$ | – | <0,001 | – | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,01 | <0,01 |
| $p_3$ | – | – | – | <0,01 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 226,6±7,2 | 312,4±9,7 | 242,9±11,4 | 291,7±6,3 |
| $p_1$ | – | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | – | <0,001 |
| $p_3$ | – | – | – | <0,001 |

*Примечание*. Здесь и в табл. 7, 8: $p_1$ — достоверность различий между А и Б (1, 2 или 3); $p_2$ — достоверность различий между Б (1) и Б (2 или 3); $p_3$ — достоверность различий между Б (2) и Б (3)

дацией ДВС-синдрома. В то же время под воздействием кортагена каких-либо существенных изменений в гемостазе не наблюдалось.

Представленные данные говорят о том, что удаление гипофиза приводит к выраженному иммунодефициту и гиперкоагуляции, что сопровождается гибелью довольно большого числа экспериментальных животных. Применение эпиталона в значительной степени уменьшает явления иммунодефицита и гиперкоагуляции, хотя во многих случаях и не восстанавливает изучаемые показатели до нормы. Под воздействием эпиталона каких-либо существенных изменений в иммунитете и гемостазе не отмечалось.

Одной из задач наших исследований являлось изучение действие эпиталона и кортагена на состояние красной крови, иммунитета и гемостаза у гипофизэктомированных старых кур (табл. 6).

Оказалось, что у старых кур, как и у цыплят, развивалась анемия и снижалось содержание гемоглобина в одном эритроците. Введение эпиталона способствовало значительному восстановлению этих показателей у старых птиц. В то же время кортаген не приводил к купированию анемии у таких кур.

После гипофизэктомии у старых кур изменения клеточного и гуморального характера, а также в иммунных органах были слабо выражены. Так, АЗКЦ, количество АОК в селезенке, титр гемагглютининов и гемолизинов у старых кур после гипофизэктомии лишь незначительно отличались от нормы. Масса бурсы, тимуса, селезенки, и особенно масса тела, снижалась.

Под воздействием эпиталона у старых кур масса тела возрастала в 1,4 раза, тимуса — в 1,5, бурсы — в 1,8, а селезенки — в 1,9. Инъекции кортагена к каким-либо сдвигам в исследуемых показателях иммунитета, а также в массе тела и отдельных органов не привели.

При анализе полученных нами данных бросаются в глаза следующие факты:

— у старых кур гипофизэктомия приводит к значительной потере массы тела, тимуса, бурсы и селезенки, но при этом практически не влияет на показатели системы иммунитета;

— под воздействием эпиталона у гипофизэктомированных кур восстанавливается масса тела, тимуса, бурсы и селезенки, а также состояние клеточного и гуморального иммунитета.

Какие же выводы могут быть сделаны из этих данных?

1. Изменение массы тела, иммунных органов и сдвиги в иммунитете у старых кур не связаны между собой. Нет никакого сомнения, что снижение массы тела и иммунных органов у гипофизэктомированных птиц происходит в результате выключения соматотропного гормона.

2. Эпиталон обладает способностью не только восстанавливать иммунитет при его нарушении (что мы видели в опытах на гипофизэктомированных цыплятах), но и увеличивать массу тела, то есть

*Таблица 6*

**Влияние эпиталона на некоторые показатели красной крови у гипофизэктмированных старых кур на 45-й день после операции, *M±m***

| Изучаемые показатели | А, *n*=5 | Б | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1, *n*=7 | 2, *n*=5 | 3, *n*=5 |
| Эритроциты, $\times 10^{12}$/л | 3,1±0,16 | 2,7±0,14 | 2,9±0,13 | 2,7±0,15 |
| $p_1$ | – | <0,01 | – | <0,01 |
| Гемоглобин, г/л | 112,3±9,6 | 87,6±5,2 | 102,4±7,3 | 85,3±4,4 |
| $p_1$ | – | <0,01 | – | – |
| $p_2$ | – | – | <0,1 | – |
| $p_3$ | – | – | – | <0,05 |
| Цветовой показатель | 1,08±0,04 | 0,97±0,03 | 1,05±0,04 | 0,95±0,05 |
| $p_1$ | – | <0,05 | – | <0,05 |
| $p_2$ | – | – | <0,1 | – |
| СГЭ, пг | 35,6±1,7 | 33,1±1,1 | 36,1±1,2 | 32,1±1,3 |
| $p_2$ | – | – | <0,05 | – |
| $p_3$ | – | – | – | <0,05 |

*Примечание.* $p_1$ — достоверность различий между А и Б (1, 2); $p_2$ — достоверность различий между Б (1) и Б (2 или 3); $p_3$ — достоверность различий между Б (2) и Б (3)

*Таблица 7*

**Влияние эпиталона и кортагена на показатели иммунитета у гипофизэктомированных старых кур на 45-й день после операции, *M±m***

| Изучаемые показатели | А, *n*=10 | Б | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1, *n*=12 | 2, *n*=10 | 3, *n*=13 |
| Падеж, шт. | 0 | 2 | 0 | 0 |
| Масса тела, г | 1835,2±14,7 | 1267,3±10,3 | 1754,4±13,7 | 1298,5±15,1 |
| $p_1$ | – | <0,001 | – | <0,001 |
| $p_3$ | – | – | – | <0,001 |
| Масса тимуса, мг | 843,2±7,7 | 524,5±6,9 | 784,2±8,6 | 530,7±6,6 |
| $p_1$ | – | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| $p_3$ | – | – | – | <0,001 |
| Масса тимуса/масса тела, $\times 10^{-3}$ | 0,46±0,03 | 0,41±0,02 | – | 0,45±0,03 |
| Масса бурсы, мг | 95,9±6,3 | 78,3±5,6 | 137,4±8,2 | 81,3±6,7 |
| $p_1$ | – | <0,01 | <0,001 | – |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| $p_3$ | – | – | – | <0,001 |
| Масса бурсы/масса тела, $\times 10^{-3}$ | 0,05±0,01 | 0,06±0,01 | 0,08±0,01 | 0,06±0,01 |
| Масса селезенки, мг | 2957,3±15,6 | 1473,6±13,2 | 2726,2±13,9 | 1423,1±15,1 |
| $p_1$ | – | <0,001 | – | – |
| $p_2$ | – | – | – | <0,001 |
| $p_3$ | – | – | – | <0,001 |
| Масса селезенки/масса тела, $\times 10^{-3}$ | 1,61±0,04 | 1,16±0,03 | 1,55±0,04 | 1,19±0,03 |
| $p_1$ | – | <0,001 | – | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| $p_3$ | – | – | – | <0,01 |
| Количество клеток в селезенке $\times 10^8$ | 115,2±4,1 | 132,8±5,6 | 118,6±5,7 | 129,2±4,8 |
| $p_1$ | – | <0,1 | – | <0,05 |
| $p_2$ | – | – | <0,1 | – |
| $p_3$ | – | – | – | <0,1 |
| Индекс АЗКЦ | 21,7±0,4 | 18,4±0,3 | 21,1±0,2 | 18,3±0,3 |
| $p_1$ | – | <0,1 | – | <0,01 |
| $p_3$ | – | – | – | <0,01 |
| Количество АОК, $\times 10^6$ | 39,5±1,8 | 31,5±1,6 | 47,3±1,3 | 33,1±1,7 |
| $p_1$ | – | <0,01 | <0,01 | <0,05 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| $p_3$ | – | – | – | <0,001 |
| Титр гемолизинов, $\log_2$ | 5,1±0,1 | 4,2±0,2 | 5,2±0,2 | 4,2±0,15 |
| $p_1$ | – | <0,1 | – | <0,01 |
| $p_2$ | – | – | <0,001 | – |
| $p_3$ | – | – | – | <000,1 |
| Титр гемагглютининов, $\log_2$ | 6,2±0,2 | 4,6±0,2 | 5,9±0,2 | 4,4±0,15 |
| $p_1$ | – | <0,01 | – | <0,001 |
| $p_2$ | – | – | <0,01 | – |
| $p_3$ | – | – | – | <0,001 |
| Лейкоциты, $\times 10^9$/л | 28,4±1,1 | 24,4±1,4 | 27,5±1,2 | 25,1±1,1 |
| $p_1$ | – | <0,01 | – | <0,05 |

*Таблица 8*

**Влияние эпиталона и кортагена на показатели свертывания крови у гипофизэктомированных старых кур на 45-й день после операции, *M±m***

| Изучаемые показатели | А, n=10 | Б | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1, n=12 | 2, n=10 | 3, n=13 |
| Время свертывания крови, с | 478,5±7,2 | 456,3±8,4 | 482,6±7,8 | 461,6±8,2 |
| $p_1$ | – | <0,1 | – | – |
| $p_2$ | – | – | <0,1 | – |
| $p_3$ | – | – | – | <0,1 |
| Время рекальцификации плазмы, с | 315,7±4,9 | 301,3±5,8 | 318,4±6,1 | 307,1±4,2 |
| $p_1$ | – | <0,1 | – | – |
| $p_2$ | – | – | <0,1 | – |
| $p_3$ | – | – | – | <0,1 |
| АЧТВ, с | 37,1±2,1 | 30,8±1,7 | 36,2±1,9 | 32,2±1,8 |
| $p_1$ | – | <0,1 | – | – |
| $p_2$ | – | – | <0,1 | – |
| *p3* | – | – | – | <0,1 |
| Каолиновое время, с | 204,3±4,1 | 191,6±6,2 | 201,2±5,2 | 206,5±4,9 |
| $p_1$ | – | <0,1 | – | – |
| Протромбиновое время, с | 124,1±5,1 | 118,4±4,2 | 125,2±4,8 | 120,3±4,5 |
| Тромбиновое время, с | 25,6±1,4 | 20,4±1,2 | 25,2±1,3 | 20,9±1,1 |
| $p_1$ | – | <0,1 | – | <0,1 |
| $p_2$ | – | – | <0,1 | – |
| $p_3$ | – | – | – | <0,1 |
| Фибриноген, г/л | 15,2±1,7 | 17,8±1,5 | 16,1±1,6 | 15,5±1,5 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 237,6±4,3 | 259,7±5,1 | 243,5±5,6 | 235,3±5,2 |
| $p_1$ | – | <0,1 | – | – |
| $p_2$ | – | – | – | <0,1 |
| Хагеманзависимый фибринолиз, мин | 207,3±3,7 | 218,4±5,8 | 204,6±4,3 | 216,2±4,1 |
| $p_1$ | – | <0,1 | – | – |
| $p_3$ | – | – | – | <0,1 |

проявлять действие, свойственное соматотропному гормону.

При исследовании показателей свертывающей системы крови у старых гипофизэктомированных кур выявлена лишь слабая тенденция к гиперкоагуляции и депрессии фибринолиза. Инъекции эпиталона и кортагена при этом не отражались на тестах, характеризующих свертывание крови и фибринолиз (табл. 8).

Все представленные нами данные свидетельствуют о том, что гипофизэктомия у неонатально гипофизэктомированных кур приводит к выраженному иммунодефициту и нарушениям системы гемостаза, характерным для ДВС-синдрома. Если же подобная операция осуществлена на старых курах, то сдвиги в иммунитете и гемостазе носят слабо выраженный характер. Вместе с тем, и у неонатально гипофизэктомированных цыплят, и у старых кур, лишенных гипофиза, наблюдается значительная потеря массы тела и отдельных органов, что, безусловно, связано с отсутствием, в основном, соматотропного гормона.

Инъекции гипофизэктомированным цыплятам и старым курам эпиталона в значительной степени ликвидируют все нарушения, связанные с удалением гипофиза, тогда как кортаген подобными свойствами не обладает.

Приведенные данные лишний раз подтверждают, что цитогенам, как и их «прародителям» цитомединам, присуще выраженное органотропное действие.

Хотелось бы еще раз обратить внимание на то, что под влиянием эпиталона восстанавливалась практически до нормы масса тела, тимуса, бур-

сы и селезенки как у цыплят, так и у старых кур. Последнее может быть объяснено лишь тем, что эпиталон стимулировал образование соматотропного гормона или какого-либо другого соединения, обладающего подобным действием, за пределами гипофиза.

## Выводы

Неонатальная гипофизэктомия приводит к значительному снижению массы тела, тимуса, бурсы и селезенки, развитию анемии, нарушениям в системе иммунитета и гемостаза, зачастую несовместимым с жизнью. Изменения массы тела, иммунных органов и нарушения в составе красной крови, иммунитете и гемостазе у старых кур после гипофизэктомии выражены в гораздо меньшей степени.

Введение на протяжении 40 дней неонатально гипофизэктомированным цыплятам и старым курам эпиталона в значительной степени восстанавливает массу тела и иммунных органов, купирует анемию, уменьшает явления иммунодефицита и нарушения в свертывающей системе крови. Кортаген подобным действием не обладает.

## Литература


1. *Баркаган З. С., Момот А. П.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001.
2. *Кузник Б. И.* Физиология и патология системы крови. М.: Вузовская книга, 2004.
3. *Кузник Б. И., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х.* Цитомедины. СПб.: Наука, 1998.
4. *.Кузник Б. И., Хавинсон В. Х., Витковский Ю. А.* Применение пептидных биорегуляторов в хирургии и онкологии. Чита, 2001.
5. *Патеюк А. В.* Роль гипофиза в регуляции иммунного ответа у птиц: Тез. докл. Всесоюзн. конф. «Стресс и иммунитет (психонейроиммунология)». Ростов н/Д., 1989. С. 136–137.
6. *Патеюк А. В.* Роль пептидных факторов гипофиза, тимуса и сумки Фабрициуса в регуляции иммунитета и гемостаза: Автореф. дис. докт. мед. наук. 03.00.13, 14.00.16. Чита, 2004.
7. *Патеюк А. В., Кузник Б. И.* Гипофиз, иммунитет и гемостаз // Int. J. Immunorehabilit. 2002. Vol. 4. № 2. P. 251–252.
8. *Патеюк А. В., Кузник Б. И.* Влияние цитомединов из передней и задней долей гипофиза на иммунитет и гемостаз у гипофизэктомированных цыплят // Иммунология. 2003. № 4. С. 213–216.
9. *Патеюк А. В., Кузник Б. И., Джулай М. А.* Гипофиз, иммунитет и гемостаз. Чита: Поиск, 2003.
10. *Патеюк А. В. Джулай М. А., Баранчугова Л. М., Кузник Б. И.* Влияние пептидов Lys-Glu-Asp-Ala и Ala-Glu-Sap-Gly на иммунитет и морфологическую структуру тимуса и бурсы неонатально гипофизэктомированных цыплят // Иммунология. 2006. № 6. С. 342–344.
11. *Хавинсон В. Х.* Способ получения пептидов, обладающих тканеспецифической активностью, и фармакологические композиции на их основе: Патент РФ на изобретение № 2161501. 2001.


Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 372–381

*B. I. Kuznik, A. V. Pateyuk, L. M. Baranchugova, N. S. Rusaeva*

### EFFECTS OF EPITHALON AND CORTAGENE ON IMMUNITY AND HEMOSTASIS IN NEONATALLY HYPOPHYSECTOMIZED CHICKEN AND OLD BIRDS

Chita State Medical Academy, 39a ul. Gorkogo, Chita 672000, Russia; e-mail: bi_kuznik@mail.ru;

It has been found that chicken hypophysectomized early in the neonatal period develop anemia, cellular and humoral immune deficiency, hypercoagulation and inhibited fibrinolysis by their 45$^{th}$ postnatal day. An analogous operation performed on old birds produces less significant changes in erythrocytes, immunity and hemostasis. Injections of epithalon tetrapeptide (*Ala-Glu-Asp-Gly*) administered to either hypophysectomized chicken or old birds during a period of 40 days completely eliminate the shifts registered in erythrocytes, immunity and hemostasis, while injections of cortagene (*Ala-Glu-Asp-Pro*) which is distinguished from epithalon by a different terminal aminoacid (with *Gly* being replaced by *Pro*) do not affect the parameters studied.

***Key words**: hypophysectomy, chicken, old birds, erythrocytes, immunity, blood coagulation, fibrinolysis*

© В. А. Ямшанов, В. К. Кошелевский, 2008
УДК 551.42:591.147.5

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 382–385

*В. А. Ямшанов[1], В. К. Кошелевский[2]*

# ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕОМАГНИТНОГО ПОЛЯ НА ЦИРКАДИАННУЮ АКТИВНОСТЬ ЭПИФИЗА

[1] Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Росмедтехнологий, 197758 Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, 70; e-mail: crirr@peterlink.ru; [2] Санкт-Петербургский филиал ИЗМИРАН, 191023 Санкт-Петербург, Мучной пер., 2

**Изучены суточные изменения геомагнитного поля (ГМП) Северо-запада России в разные сезоны годов с высокой и низкой солнечной активностью. Показано, что *Ki*-индексы геомагнитной активности имели минимальное значение в 4–5 ч всемирного времени *UT*, тогда как пик максимума в зимний период приходился на 20–21 ч, а в летний период сдвигался на 14–15 ч *UT*. Предполагается, что уровень ГМП во внешней среде влияет на процессы с участием окиси азота, что сказывается на продукции мелатонина шишковидной железой, то есть изменения ГМП, наряду с освещенностью, участвуют в циркадианной активности эпифиза.**

***Ключевые слова: геомагнитное поле, суточные ритмы, окись азота, мелатонин***

Среди физиологических особенностей живых организмов выделяется ритмичность их деятельности, которая проявляет себя в периодичности многих функций, циркадианных ритмах, сезонности. Считается, что в генерации суточных ритмов ключевая роль принадлежит супрахиазматическим ядрам гипоталамуса, которые влияют на эпифиз с суточным ритмом вследствие изменения освещенности [3, 4]. Продуктом секреции эпифиза является мелатонин, который регулирует многие биоритмы организма. Как мощный антиоксидант, иммуномодулятор и онкостатик, мелатонин увеличивает продолжительность жизни животных, что позволяет его отнести к ряду геропротекторов [3, 4]. Полагают, что нарушения в цикличности продукции мелатонина приводят к ускорению процессов физиологического старения. Вместе с тем, появляются новые факты, которые позволяют предположить, что в синхронизации биологических часов участвуют дополнительные факторы. На роль такого фактора, на наш взгляд, могут претендовать изменения геомагнитного поля (ГМП). В последнее время публикуется все больше работ, посвященных влиянию ГМП на разнообразные стороны жизни человека, такие как статистика аварийности на дорогах, связь с числом инсультов и инфарктов, онкопатологией и др. [1, 2, 7].

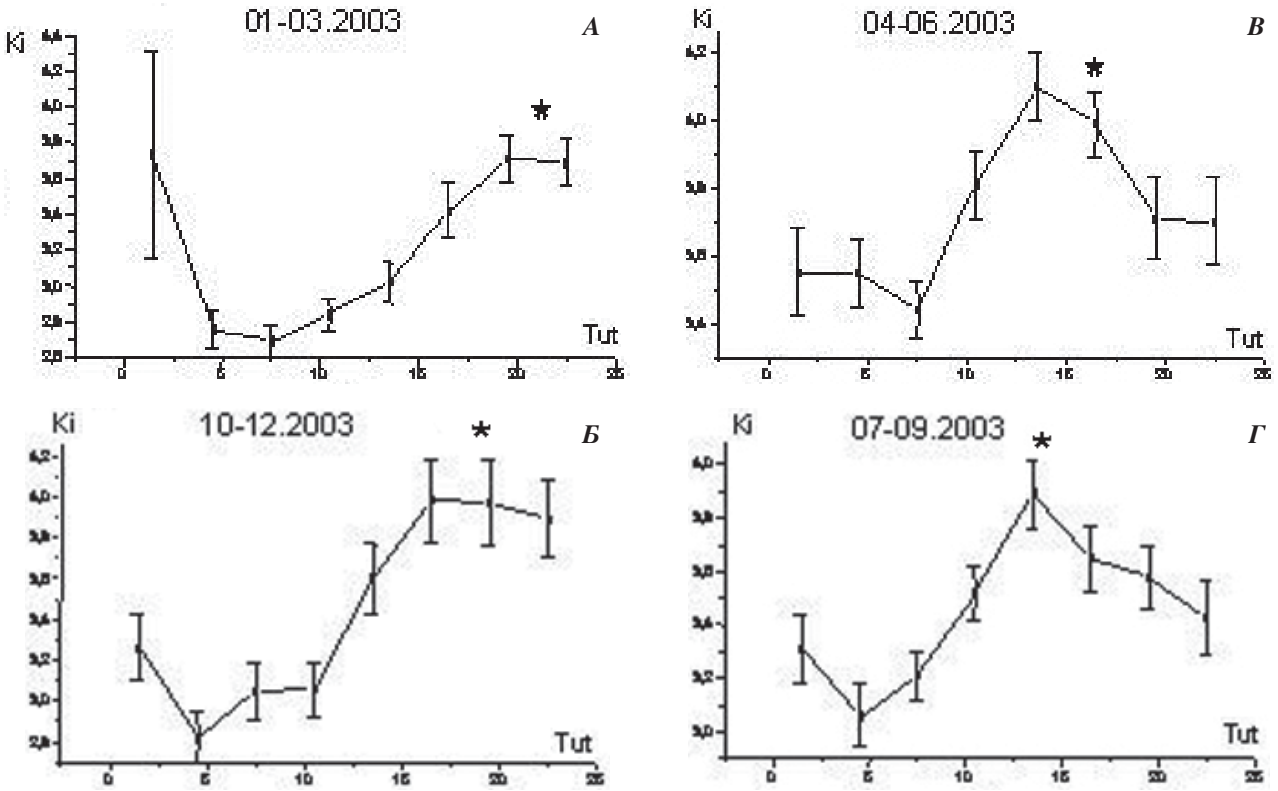
## Материалы и методы

В настоящей работе приведены данные трехчасовых изменений *Ki*-индексов по северо-западному району России (по данным геофизической обсерватории в Воейково) в зависимости от сезона. Производилось усреднение данных *Ki*-индексов для интервала 0–3 ч UT, 3–6, 6–9, 9–12, 12–15, 15–18, 18–21 и 21–24 ч UT для каждого из периодов: январь–март, апрель–июнь, июль–сентябрь, октябрь–декабрь. Были обследованы годы с низкой (2007 г.) и высокой (2003 г.) ГМП-активностью. Полученные результаты были статистически обработаны, вычислены средние ошибки и произведен анализ значимости изменений *Ki*-индексов в течение суток для каждого сезона.

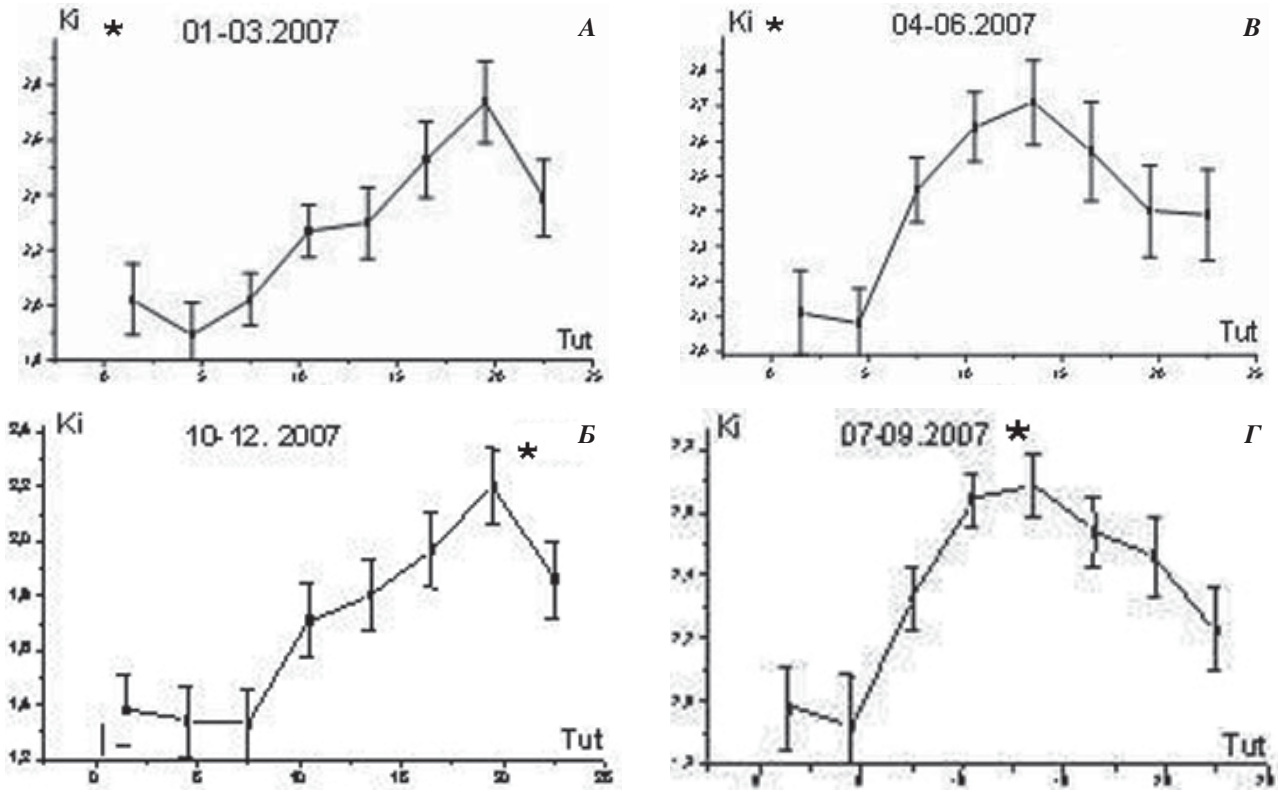
## Результаты и обсуждение

Результаты показали, что в течение суток *Ki*-индексы закономерно изменялись с минимумом в 4—7 и с максимумом в 14—15 ч UT в летний период и в 19—21 ч UT в зимний период (рисунок).

Сходная картина наблюдалась в 2007 г. в период низкой геомагнитной активности (см. рисунок). Таким образом, из данных рисунка следует, что суточный ход *Ki*-индексов сохранялся в каждый из сезонов 2003 и 2007 гг. Утром уровень ГМП был минимальным, в вечернее время максимальным, причем зимой он наблюдался в 23—24 ч, а летом максимум *Ki*-индексов сдвигался к 17—18 ч местного времени. Ранее авторами было показано, что ГМП влияет на уровень окиси азота (*NO*) в организме, причем с увеличением ГМП-активности содержание *NO* в выдыхаемом воздухе, а соответственно и в крови, падало. Снижение содержания *NO* в выдыхаемом воздухе сопровождалось повышением артериального давления крови [7, 9]. *NO* является важным регулятором многих физиологических процессов, таких как сосудистый тонус, неспецифический иммунитет, нервная проводимость. Вместе с тем, эпифизу и мелатонину принадлежит важная роль в регулировании таких функций, как




*а*




*б*

*p<0,001*

*Изменения геомагнитного поля в течение суток в зимний (А, Б) и летний (В, Г) периоды 2003 г. (а) и 2007 г.*

сон, суточные и сезонные биоритмы, артериальное давление, иммунитет, антиоксидантный статус и др. [3, 4]. Одним из путей влияния ГМП на функции организма является процесс разрушения ряда нейтрофилов и макрофагов крови с образованием *NO* [11].

Ранее нами было показано, что при повышении уровня ГМП происходит накопление нейтрофилов у человека и гранулоцитов у крыс [7, 8]. При снижении ГМП-активности происходит разрушение части нейтрофилов и гранулоцитов с образованием *NO*. Однако процесс образования *NO* в организме отрегулирован таким образом, что избыток его утилизируется с наименьшими потерями для организма. Возможно, одним из механизмов такой утилизации представляется выработка мелатонина, который сам по себе является эффективным нейтрализатором избыточного количества *NO*, но, кроме того, ингибирует *NO*-синтазу различного происхождения [10, 12]. Известно, что выработка мелатонина организмом максимальна в ночной период около 3 ч ночи [3, 4]. По нашим данным (см. рисунок), спад ГМП-активности, когда начинается высвобождение *NO* в организме, происходит раньше — зимой после 23—24 ч местного времени, а летом после 17—18 ч, то есть максимальная выработка мелатонина приходится на середину периода спада ГМП-активности. Интересно отметить, что пик максимума мелатонина в 3 ч ночи был отмечен у людей-добровольцев при изучении в зимне-весенний период (декабрь—апрель) [4]. Однако при изучении выработки мелатонина у макак-резусов в летне-осеннее время (июнь—сентябрь) пик максимума мелатонина приходился на 21 ч местного времени, то есть был сдвиг примерно на 6 ч в более ранние сроки, по сравнению с данными в зимний период [4]. Наши результаты, согласно которым летом спад ГМП-активности начинается примерно на 6 ч ранее, чем в зимний период, находятся в соответствии с этими данными.

В работе [5] было показано, что во время магнитных бурь у больных гипертонической болезнью продукция мелатонина была нарушена, что выражалось в том, что суточная концентрация мелатонина была низкой как днем, так и ночью. У здоровых лиц во время магнитной бури суточный ритм продукции мелатонина сохранялся. Поскольку в поддержании сосудистого тонуса участвует *NO*, то, вероятно, низкому уровню содержания *NO* в сосудах больных гипертонической болезнью соответствует низкий уровень выработки мелатонина во время магнитных бурь. В работе [6] изучали продукцию мелатонина в этиопатогенезе артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. Было показано, что по мере развития тяжести артериальной гипертензии в организме человека среднесуточная продукция мелатонина увеличивалась. Этот факт можно понимать таким образом, что увеличение количества мелатонина приводит к снижению содержания *NO* в крови, что и обусловливает повышение артериального давления.

Известно, что с возрастом содержание мелатонина в крови человека падает, уменьшается также разница в выработке мелатонина в дневное и ночное время [3, 4]. Вместе с тем, ранее нами было показано, что с возрастом содержание *NO* в выдыхаемом воздухе человека и, как следствие, в крови падало [13]. Если одна из функций мелатонина состоит в утилизации избыточного количества *NO*, то такая корреляция между содержанием мелатонина и *NO* в крови кажется естественной.

Ряд исследователей придерживаются концепции, что ритмы естественных электромагнитных полей являются внешними сигналами, поддерживающими работу «биологических часов». Они сформировали соответствующие эндогенные ритмы биологических систем в процессе эволюции, поэтому реакция таких объектов на ГМП-активность является адаптационной стресс-реакцией [1]. При патологических состояниях организма адаптационная система работает неадекватно, что проявляется в реакциях организма на внешние воздействия в виде гелиогеомагнитных возмущений.

Обнаруженный сдвиг максимума суточной ГМП-активности в летнее время в светлое время суток позволяет лучше понять явление циркадианной активности выработки мелатонина, несмотря на значительные изменения в сезонной освещенности, особенно для северных широт.

Учитывая изложенное, кажется вероятным, что ГМП участвует активным образом в регуляции функций организма, которые зависят от содержания мелатонина в крови. Поскольку ГМП является внешним фактором по отношению к живому организму, то, наряду с освещенностью, они, возможно, участвуют в регулировании активности шишковидной железы, представляя собой, так же как маятник в часах, внешний синхронизатор циркадианной и сезонной активности организма.

## Литература

1. *Бреус Т. К., Раппопорт С. И.* Магнитные бури. Медико-биологические и геофизические аспекты. М.: Сов. спорт, 2003.

*2. Иванов С. Д., Ямшанов В. А., Кошелевский В. К.* и др. Влияние геомагнитного поля на радиочувствительность лейкоцитов крови и детерминацию пола человека // Радиац. биол. Радиоэкология. 2003. Т. 43. С. 245–248.

*3. Коркушко О. В., Лапин Б. А., Гончарова Н. Д.* и др. Нормализующее влияние пептидов эпифиза на суточный ритм мелатонина у старых обезьян и людей пожилого возраста // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 1. С. 74–85.

*4. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б.* Пинеальная железа: пути коррекции при старении. СПб.: Наука, 2006.

*5. Рапопорт С. И., Шаталова А. М., Ораевский В. Н.* и др. Продукция мелатонина у больных гипертонической болезнью во время магнитных бурь // Тер. арх. 2001. № 12. С. 29–33.

*6. Репетий Н. Г.* К вопросу о значении мелатонина в этиопатогенезе артериальной гипертонии у лиц пожилого возраста // Успехи геронтол. 2005. Вып. 16. С. 105–109.

*7. Ямшанов В. А.* Влияние геомагнитного поля на состав лейкоцитов крови онкологических больных: роль окиси азота // Вопр. онкол. 2007. Т. 53. № 4. С. 456–460.

*8. Ямшанов В. А., Кованько Е. Г., Кошелевский В. К.* и др. Гематологические реакции у крыс с частичным экранированием природных электромагнитных полей // Радиац. биол. Радиоэкология. 2005. Т. 45. № 3. С. 320–323.

*9. Ямшанов В. А., Кошелевский В. К.* Влияние геомагнитных вариаций на образование окиси азота в выдыхаемом воздухе у человека // Биофизика. 2007. Т. 52. Вып. 4. С. 718–721.

*10. Karanth Sh., Yu Wen H., Mastronardi C. A., McCann S. M.* Inhibition of Melatonin-Induced Ascorbic Acid and LHRH Release by a Nitric Oxide Synthase and Cyclic GMP Inhibitor // Exp. Biol. Med. 2004. Vol. 229. P. 650–656.

*11. Rubanyi G. M., Ho E. H., Cantor E. H.* et al. Cytoprotective function of nitric oxide: inactivation of superoxide radicals produced by human leukocytes // Biochem. biophys. Res.Commun. 1991. Vol. 181. P. 1392–1397.

*12. Siu A. W., Ortiz G. G., Benitez-King G.* et. al. Effects of melatonin on the nitric oxide treated retina // Brit. J. Ophthal. 2004. Vol. 88(8). P. 1078–1081.

*13. Yamshanov V. A.* Age-dependent content of nitric oxide in exhaled air of Humans. Abstr. 2nd Europ. congress on biogerontology. Aug. 25–28, 2000, St.Petersburg. // Adv. in Geront. 2000. Vol. 5. P. 90.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 382–385

*V. A. Yamshanov[1], V. K. Koshelevsky[2]*

**THE INFLUENCE OF GEOMAGNETIC FIELD VARIATIONS ON THE PINEAL GLAND CIRCADIAN ACTIVITY**

[1] The Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, 70 Leningradskaya ul., Pesochny, St. Petersburg 197758; e-mail: crirr@peterlink.ru; [2] St. Petersburg Branch of IZMIRAN, 2 Muchnoy per., St. Petersburg 191023, Russia

Daily changes of geomagnetic field (GMF) of the Russian northwest region were studied in different seasons of years with high and low sun activities. It was shown that Ki-indexes of GMF-activities had minimal values at 4–5 h of *UT*, as a peak of maximum was at 20–21 h of *UT* in winter but in summer it shifted to 14–15 h *UT*. It has been suggested that the level of GMF in the environment influences the processes with nitric oxide participation, which effects on the melatonin production by pineal gland. GMF, along with illumination, take part in circadian activity of pineal gland.

***Key words:*** *geomagnetic field, daily changes, nitric oxide, melatonin*

© Коллектив авторов, 2008
УДК
Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 386–393

*Т. Н. Ильина[1], И. А. Виноградова[2], В. А. Илюха[1,2], Е. А. Хижкин[1], В. Н. Анисимов[3], В. Х. Хавинсон[4]*

# ВЛИЯНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ НА ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ РАЗНЫХ СВЕТОВЫХ РЕЖИМАХ*

[1] Институт биологии КарНЦ РАН, 185910 Петрозаводск, ул. Пушкинская, 11; e-mail: ilyukha@bio.krc.karelia.ru;
[2] Петрозаводский государственный университет, 185910 Петрозаводск, пр. Ленина, 33; e-mail: irinav@petrsu.ru;
[3] НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Росмедтехнологий, 197758 Санкт-Петербург, Песочный-2;
[4] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

**Исследовано влияние мелатонина и эпиталона при разных световых режимах на антиоксидантную систему печени 6-, 12-, 18- и 24-месячных самок и самцов крыс. Установлена высокая устойчивость антиоксидантных ферментов и уровня токоферола к экспериментальным воздействиям. Максимальное количество значимых изменений показателей антиоксидантной системы обнаружено у крыс, содержавшихся при постоянном освещении. Световые режимы, пол и вводимые препараты оказывали модулирующее влияние на возрастные изменения антиоксидантной системы.**

***Ключевые слова: супероксиддисмутаза, токоферол, каталаза, мелатонин, эпиталон, старение, световые режимы***

Наряду с другими теориями старения, выдвинутая D. Harman (1956) [23] свободнорадикальная теория получила ряд экспериментальных подтверждений [2]. Обнаружено наличие отрицательной корреляции между продолжительностью жизни гомойотермных млекопитающих, уровнем основного метаболизма и аутоокисляемостью тканей [1, 34]. Хотя основные причины долголетия до конца не изучены, в литературе отмечается положительное влияние антиоксидантов и снижения калорийности диеты на уровень метаболизма и, соответственно, активных форм кислорода (АФК) на увеличение продолжительности жизни [2, 18, 34].

К препаратам, обладающим антиоксидантной активностью, относится мелатонин, являющийся основным нейрогормоном эпифиза позвоночных животных [33, 36]. Протекторное влияние мелатонина при перекисном окислении липидов (ПОЛ) описано как для экспериментальных животных [4, 18, 26, 28, 30, 35], так и для человека [22]. Возможны, как минимум, два механизма его действия [29, 30, 33, 36], включающие непосредственное улавливание активных форм кислорода и/или торможение их генерации в клетке и регуляцию активности антиоксидантных ферментов (АОФ) в результате воздействия на генетический аппарат клетки.

Более существенное, чем у мелатонина, влияние на антиоксидантную систему было выявлено у препарата полипептидной природы, выделенного из эпиталамо-эпифизарной области мозга млекопитающих — эпиталамина [5]. Сходным с эпиталамином механизмом действия обладает синтетический тетрапептид эпиталон (*Ala-Glu-Asp-Gly*), который увеличивает уровень сывороточного мелатонина и нормализует циркадианный ритм кортизола у старых обезьян, восстанавливает функциональную активность нейросекреторных клеток желудка и щитовидной железы у пинеалэктомированных крыс, а также структуру эпифиза у облученных крыс [6, 8, 11, 14].

Целью настоящего исследования был анализ изменений интегральных показателей (по уровню индуцированной хемилюминисценции) состояния системы тушения АФК, ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной системы (АОС) в печени крыс, длительное время содержавшихся при разных световых режимах.

## Материалы и методы

Опыты проведены на самках и самцах крыс линии ЛИО (Ленинградский институт онкологии), содержавшихся на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде. С месячного возраста животные были рандомизированно разделены на 4 группы в зависимости от светового режима. Первая группа находилась в условиях фиксированного стандартно-

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 07-04-00546) и Гранта Президента РФ НШ-4310.2006.04.

го чередующегося режима освещения (12 ч свет/12 ч темнота) — освещенность 750 лк на уровне клеток. Вторая группа животных находилась в условиях естественного освещения, учитывались особенности годовой фотопериодичности Северо-запада России [7]. При данном режиме освещенность определялась сезоном года: зимой минимальная продолжительность светового дня составляла 4,5 ч, а летом достигала 24 ч («белые ночи»). Освещенность в помещении менялась в течение суток (на уровне клеток в утренние часы 50–200 лк, днем — до 1000 лк в ясный день и 500 лк в пасмурный день, к вечеру — от 150 до 500 лк). Третья группа крыс содержалась при круглосуточном постоянном освещении люминесцентными лампами (750 лк на уровне клеток). Крысы четвертой группы находились в режиме постоянной световой депривации (0–0,5 лк).

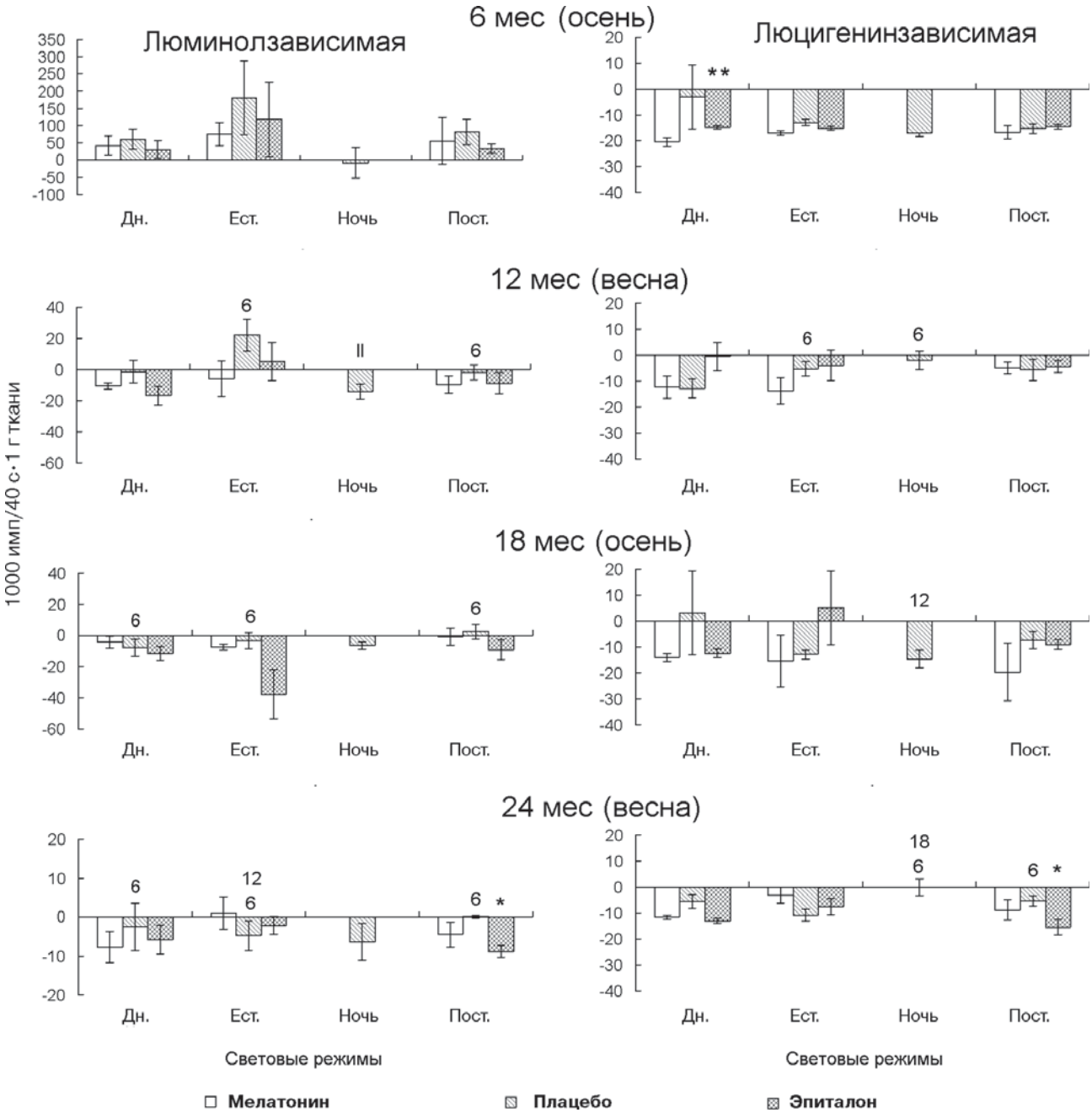



*Рис. 1. Влияние световых режимов на возрастную динамику ферментативного и неферментативного звеньев системы тушения АФК в печени крыс (интегральный показатель по результатам ХМЛ).*

*Здесь и на рис. 2, 3: световые режимы: дн. — 12 ч свет/12 ч темнота; ест. — естественное освещение; ночь — постоянная темнота; пост. — постоянное освещение*

** — Изменения достоверны по сравнению с группой плацебо; ** — изменения достоверны по сравнению с группой животных, получавших мелатонин; I, II, III — изменения достоверны по сравнению с животными, которые не получали препаратов и содержались при чередующемся (12 ч день/12 ч ночь) освещении, естественном освещении и при постоянной темноте, соответственно; 6, 12, 18 — изменения достоверны по сравнению с 6-, 12- и 18-месячными животными, содержавшимися при одинаковых световых режимах (критерий Вилкоксона–Манна–Уитни)*

В возрасте 4 мес крыс первых трех групп рандомизированно разделили на три подгруппы. Крысы первой подгруппы получали 5 дней в неделю вместе с питьевой водой в ночное время мелатонин (Sigma, США) в дозе 10 мг/л [32].

Крысам второй подгруппы ежемесячно курсами 5 дней в неделю подкожно в утренние часы вводили эпиталон (*Ala-Glu-Asp-Gly*) [16] по 0,1 мкг на крысу в 0,1 мл физиологического раствора. Дозы и режим введения эпиталона были разработаны и изучены в работах В. Х. Хавинсона и соавт. [13]. Крысы третьей подгруппы являлись контрольными.

В 6-, 12-, 18- и 24-месячном возрасте крыс (по 50 животных) декапитировали, отбирали образцы печени, замораживали и хранили при температуре –25 °С до проведения анализов. Для исследования хемолюминисценции (ХМЛ), активности ферментов и содержания белка гомогенаты тканей готовили на 0,05 М фосфатном буфере (*pH* 7,0). После центрифугирования при 6000 *g* в течение 15 мин в супернатантах проводили определение активности супероксиддисмутазы (СОД) по модифицированной адренохромной методике [31], каталазы — спектрофотометрически по количеству разложенной перекиси водорода [21]. Содержание белка измеряли по Лоури [27], используя в качестве стандарта бычий сывороточный альбумин. Активность ферментов рассчитывали на 1 г сырой ткани и 1 мг белка. Состояние системы тушения АФК определяли методом индуцированной ХМЛ с использованием двух люминофоров: люминола и люцигенина и активатора свечения — перекиси водорода [24]. Концентрацию витамина *E* определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [15]. Полученные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики, сравнение проводили с применением непараметрического критерия Вилкоксона–Манна–Уитни [9]. Для оценки влияния разных факторов (режим освещенности, препарат, пол животных) на изучаемые показатели использовали многофакторный дисперсионный анализ. Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

## Результаты и обсуждение

Было установлено, что в печени крыс всех возрастов наблюдается относительно высокая устойчивость системы тушения АФК к воздействию разных световых режимов и вводимых препаратов (рис. 1). В целом, возрастные изменения можно охарактеризовать как рассогласование в работе ферментативного и неферментативного звеньев, а также как постепенное снижение уровня антирадикальной защиты, причем если со стороны неферментативного звена наблюдались постепенные возрастные изменения, то со стороны ферментативного отмечено резкое изменение к 12-месячному возрасту при каждом световом режиме, за исключением световой депривации. Люминолзависимая ХМЛ, в большей степени характеризующая ферментативное звено АОС [24], не изменялась с возрастом при световой депривации. При этом наблюдались значительные возрастные перестройки в неферментативном звене АОС — люцигенинзависимая ХМЛ.

В большинстве случаев влияние препаратов носило однонаправленный характер, но разной степени выраженности. Значимые различия между группами, получавшими плацебо и эпиталон, зарегистрированы только у 24-месячных крыс при постоянном освещении.

Проведенные нами исследования продемонстрировали достаточно высокую устойчивость и отдельных компонентов АОС, в частности АОФ, к влиянию световых режимов и применяемых препаратов (рис. 2). В процессе старения активность ферментов увеличивается до определенного возраста, а затем начинает постепенно снижаться. В печени активность СОД постепенно увеличивалась до 18-месячного возраста, а каталазы возрастала до 12, причем световые режимы влияли на выраженность этой зависимости.

Так, у 6-месячных животных не обнаружено существенного влияния светового режима ни на один из изученных показателей, что может быть связано как с возрастом животных, так и с меньшей продолжительностью экспериментальных воздействий. При этом достоверное влияние мелатонина на активность каталазы отмечено только для регулярно чередующегося режима смены света и темноты. При постоянном освещении влияние препаратов на активность каталазы было разнонаправленным и достоверно различалось — мелатонин повышал, а эпиталон снижал активность фермента. Ранее [5] также была отмечена разнонаправленность влияния препаратов на активность СОД и церулоплазмина и высказано предположение о том, что антиоксидантные свойства мелатонина связаны с его антирадикальной активностью — способностью непосредственно взаимодействовать со свободными радикалами, а эпиталамина — с воздействием на систему АОФ. Это подтверждается данными о том, что мелатонин проявляет антиоксидантные свойства как *in vitro*, так и *in vivo*, в то время как эпиталамин — только в опытах *in vivo*. Изменение активности АОФ под действием светового фактора отмечается только у крыс в возрасте 12–18 мес. При этом у 12-месячных крыс, содержавшихся при постоянном и естественном освещении, активность СОД была достоверно выше, чем при регулярно чередующемся освещении. В 18 мес активность

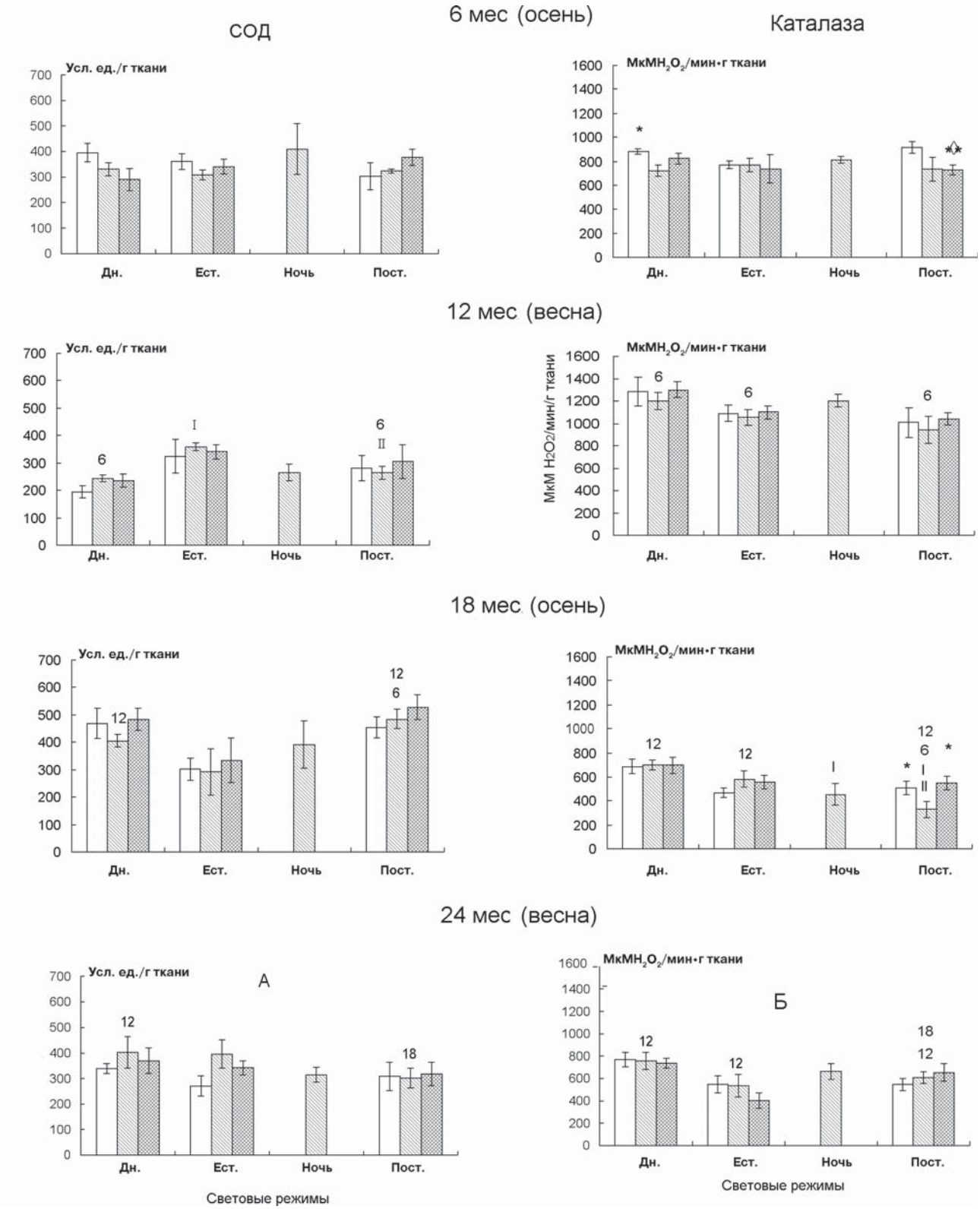



*Рис. 2. Влияние световых режимов и геропротекторов на возрастную динамику АОФ в печени крыс*

каталазы у двух групп животных, содержавшихся в условиях отсутствия чередования света и темноты, была достоверно ниже, чем у содержавшихся в условиях регулярно чередующегося освещения, а при постоянном освещении — ниже, чем и при естественном освещении. При этом световом режиме оба препарата вызывали ее достоверное повышение. Ранее [16] было показано, что действие эпиталона однонаправлено с действием мелатонина, снижает уровень продуктов ПОЛ, удельная актив-

ность каталазы при введении эпиталона значительно увеличивается. На фоне повышенного уровня образования АФК в сыворотке крови антиоксидантный эффект эпиталона проявлялся наиболее отчетливо в сравнении с другими синтетическими пептидами. Введение эпиталона старым животным повышало общую антиоксидантную активность для всех органов, но значение этого увеличения было органоспецифичным [13]. Аналогичные результаты по существенному увеличению общей антиокислительной активности были получены при исследовании сыворотки крови крыс, получавших мелатонин и эпиталамин [5]. Это согласуется с литературными данными, свидетельствующими, что эффективность применения мелатонина и эпиталона выше при их использовании не в условиях нормы, а при повышенной функциональной нагрузке и в случаях патологии [4, 5, 8, 19].

То, что влияние препаратов наблюдалось только для каталазы, связано как со спецификой ферментов, так и со свойствами мелатонина как антиоксиданта. В наших исследованиях установлено, что влияние препаратов зависело от того, на фоне какого светового режима они применялись: при постоянном или стандартном чередующемся режиме освещения мелатонин и эпиталон однонаправленно изменяли активность фермента, а при естественном световом режиме эпиталон снижал, а мелатонин повышал активность фермента. Эффект препаратов в значительной степени зависит от светового режима, при котором содержались крысы, и, очевидно, от уровня эндогенного мелатонина, поскольку содержание при разных световых режимах приводит либо к блокаде его синтеза (при постоянном освещении), либо к усиленной секреции (световая депривация) [2].

Степень изменений активности СОД и каталазы обусловлена не только спецификой АОФ, но и особенностями взаимодействия мелатонина с активными формами кислорода. Мелатонин может реагировать с перекисью водорода, являющейся субстратом для каталазы, и не реагирует с супероксидным анион-радикалом, являющимся субстратом для СОД. То, что мелатонин непосредственно не взаимодействует с супероксидным анион-радикалом, продемонстрировано при изучении антиоксидантных свойств мелатонина *in vitro* [28]. Уровень эндогенного мелатонина зависит от фотопериода [20], а дополнительное введение гормона или вещества, стимулирующего его синтез, обусловливает выраженность изменений АОС при разных световых режимах. Большое значение, по-видимому, имеет и время введения препаратов [3, 6, 20]. Известно, что введение эпиталамина в утренние часы приводит к повышению в ночное время не только содержания мелатонина, но и его предшественников — серотонина и *N*-ацетилсеротонина [11]. Немаловажным, на наш взгляд, является и тот факт, что экзогенный мелатонин накапливается в печени значительно интенсивнее, чем в других органах, и здесь же происходит его метаболизм [25, 35].

Уровень витамина *E*, одного из важнейших неферментативных антиоксидантов, в печени 6-месячных крыс, содержавшихся при постоянном освещении, был значительно выше по сравнению с другими группами, в которых содержание токоферола практически не различалось (рис. 3). Характерно, что введение мелатонина и эпиталона приводит к снижению уровня витамина *E* у 6-месячных крыс при этом световом режиме. При

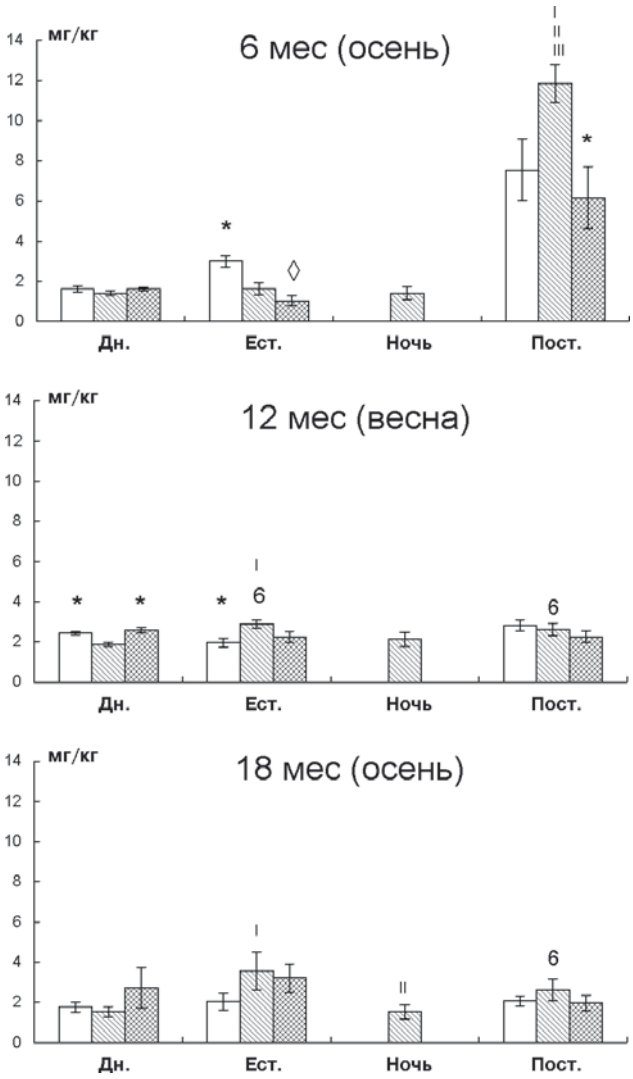



*Рис. 3. Возрастные изменения концентрации витамина E в зависимости от режима освещения*

естественной освещенности мелатонин, наоборот, повышает концентрацию витамина в этом возрасте, а эпиталон снижает ее. Однако в дальнейшем концентрация витамина в группах изменялась незначительно.

В зрелом и старшем возрасте постоянное освещение приводит, очевидно, к существенному напряжению антиоксидантной системы, а действие препарата уже не оказывает значительного влияния. При естественном освещении с возрастом концентрация токоферола увеличивается, но при этом меняется реакция на действие вводимых препаратов. Так, у 18-месячных крыс концентрация токоферола в группах стандартного и естественного освещения увеличивалась при введении эпиталона, а при постоянном освещении оба препарата приводили к ее снижению,

Происходящие в печени возрастные изменения приводят к ослаблению как выводящей, так и окислительной способности, что в значительной степени ограничивает ее функциональные возможности на поздних стадиях онтогенеза. Процесс старения в значительной степени связан со снижением эффективности систем утилизации АФК в тканях и при возрастных изменениях свойства препаратов могут проявляться иначе, чем у молодых животных. Можно предположить, что, помимо прочих условий, длительное введение одинаковой дозы препаратов вызывает состояние толерантности, при которой реакция печени на их действие ослаблена.

Таким образом, концентрация витамина *Е* в печени крыс зависит как от возрастных изменений, так и от режимов освещенности, которые влияют на уровень эндогенного мелатонина. Действие введения мелатонина и эпиталона на концентрацию витамина *Е* наиболее значительно проявляется в условиях освещенности, существенно отличающейся от стандартной. Исследования показали, что отношения вводимых препаратов и токоферола, в большинстве случаев, носили взаимокомпенсаторный характер, когда повышение содержания одного антиоксиданта индуцирует снижение другого, благодаря чему сохраняется динамическое равновесие антиоксидантного статуса организма.

В нашем исследовании влияние экспериментальных воздействий на функциональное состояние эпифиза и уровень эндогенного мелатонина могло быть как однонаправленным, так и противоположно направленным. Для оценки степени влияния каждого из факторов применялся дисперсионный анализ, который показал, что с возрастом влияние на АОС таких факторов, как пол животного, ис-

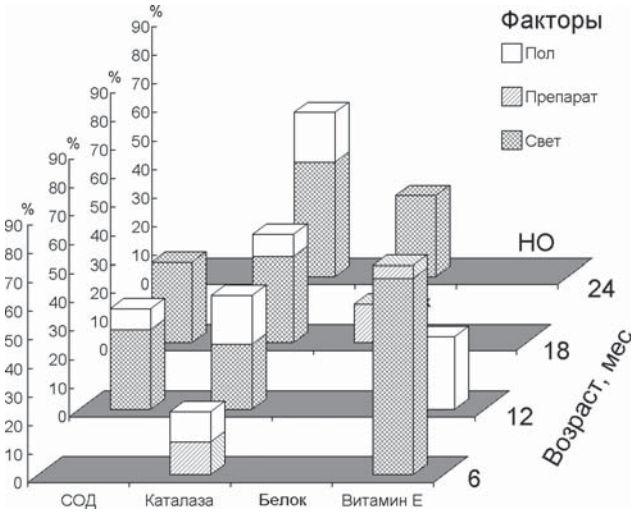



*Рис. 4. Влияние изучаемых факторов на активность антиоксидантных ферментов, содержание белка и витамина Е в печени крыс разного возраста; НО — содержание витамина Е у 24-месячных крыс не определяли*

следуемый препарат и световой режим, усиливается (рис. 4). Однако имеются особенности в реагировании отдельных компонентов АОС: в то время, как в 6 мес влияния светового фактора на активность СОД не было выявлено, в 12 мес дисперсия данного показателя на 27,8 %, а в 18 месяцев — на 28,05 % определяется фактором «световой режим». Для активности каталазы наблюдается аналогичная картина: отсутствие влияния в 6 мес с последующим его увеличением до 22,74; 30,02 и 41,95 % в более старшие возрастные периоды. Дисперсия уровня витамина *Е* в печени 6-месячных крыс почти на 75 % определялась этим фактором, но не зависела от него в более старшем возрасте. При этом, чем моложе были животные, тем чувствительнее к экспериментальным воздействиям было содержание витамина *Е*, а по мере старения в приспособительную реакцию все больше включаются АОФ, то есть с возрастом баланс между клеточными антиоксидантами меняется. Значимое влияние вводимых препаратов отмечено только для активности каталазы и уровня токоферола в печени у 6-месячных крыс и для содержания белка у 18-месячных животных. По мере старения увеличивается влияние такого фактора, как пол животных. На основе этих данных можно сделать предположение о том, что в первую очередь организм расходует ресурсы низкомолекулярных неферментативных соединений печени на защиту от АФК, а в более старшем возрасте к защите подключаются ферменты. Данный факт вполне объясним тем, что ферментативное звено АОС является эволю-

ционно более молодым и более «тонко» реагирует на разные экспериментальные воздействия [10]. Следует также учесть способность к пополнению количества необходимых антиоксидантных ферментов в результате синтеза *de novo*, в то время как для увеличения содержания соответствующих витаминов, при истощении их в депонирующих органах необходимо значительно большее время и экзогенное поступление. Одним из интересных, на наш взгляд, фактов была обнаруженная сезонность в изменении активности АОФ, учитывая, что крысы достаточно долгое время разводятся в лабораторных условиях.

## Выводы

Таким образом, в печени крыс, длительное время содержавшихся при разных световых режимах, а также получавших мелатонин и эпиталон, активность антиоксидантных ферментов — СОД и каталазы, а также концентрация витамина *E* зависели не только от возраста животных, но и от светового режима и вводимого препарата. Максимальное количество изменений активности АОФ и уровня токоферола под влиянием препаратов отмечено у животных при постоянном освещении. Наблюдаемые изменения можно охарактеризовать как компенсаторные в ответ на поступление в организм мелатонина — потенциального антиоксиданта или эпиталона — вещества, повышающего его секрецию.

Действие препарата зависело от режима освещения, при котором содержались крысы, и, опосредованно, от уровня эндогенного мелатонина, поскольку содержание при разных световых режимах приводит либо к блокаде его синтеза (при постоянном освещении), либо к усиленной секреции (при световой депривации) [5]. Действие препаратов носило, в большинстве случаев, разнонаправленный характер при естественном освещении и однонаправленный при постоянном освещении, что в последнем случае, очевидно, связано с низким базальным уровнем эндогенного мелатонина, и введение экзогенного препарата даже в достаточно низких дозах приводило к имитации естественного периодического повышения его содержания в органах и тканях.

## Литература


1. *Алтухов Ю. П.* Гетерозиготность генома, интенсивность метаболизма и продолжительность жизни // Докл. РАН. 1999. Т. 369. № 5. С. 704–707.

2. *Анисимов В. Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.

3. *Анисимов В. Н., Виноградова И. А.* Световой режим, мелатонин и риск развития рака // Вопр. онкол. 2006. Т. 53. № 5. С. 491–498.

4. *Анисимов В. Н., Арутюнян А. В., Хавинсон В. Х.* Мелатонин и эпиталамин угнетают процесс перекисного окисления у крыс // Докл. РАН. 1996. Т. 348. № 2. С. 502–507.

5. *Анисимов В. Н., Арутюнян А. В., Хавинсон В. Х.* Влияние мелатонина и эпиталамина на активность системы антиоксидантной защиты у крыс // Докл. РАН. 1997. Т. 352. № 6. С. 831–833.

6. *Арушанян Э. Б., Арушанян Л. Г., Симонов И. А.* Физиологические и фармакологические особенности эпифизарных нейропептидов // Экспер. и клин. фармакол. 2001. Т. 64. № 4. С. 73–79.

7. *Виноградова И. А.* Влияние различных световых режимов на показатели биологического возраста и развитие возрастной патологии у крыс // Мед. акад. журн. 2005. № 2. Прил. 6. С. 16–18.

8. *Гончарова Н. Д., Хавинсон В. Х., Лапин Б. А.* Регулирующее влияние эпиталона на продукцию мелатонина и кортизола у старых обезьян // Бюл. экспер. биол. 2001. Т. 131. № 4. С. 466–468.

9. *Зайцев Г. Н.* Математический анализ биологических данных. М.: Наука, 1991.

10. *Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньщикова Е. Б.* Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: МАИК Наука/Интерпериодика, 2001.

11. *Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б.* Пинеальная железа: пути коррекции при старении. СПб.: Наука, 2006.

12. *Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Бутенко Г.М., Шатило В.Б.* Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. СПб.: Наука, 2002.

13. *Морозов В. Г. Хавинсон В. Х.* Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб.: Наука, 1996.

14. *Розенфельд С. В., Того Е. Ф., Михеев В. С.* и др. Влияние эпиталона на частоту хромосомных повреждений у мышей SAM с ускоренным старением // Бюл. экспер. биол. 2002. Т. 133. № 3. С. 320–322.

15. *Скурихин В. Н., Двинская Л. М.* Определение -токоферола и ретинола в плазме крови сельскохозяйственных животных методом микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии // Сельско-хоз. биология. 1989. № 4. С. 127–129.

16. *Хавинсон В. Х.* Способ получения пептидов, обладающих тканеспецифической активностью, и фармацевтические композиции на их основе: Патент РФ №2161501. 2001.

17. *Хавинсон В. Х. Мыльников С. В.* Влияние тетрапептида эпифиза на состояние антиоксидантной защиты у Drosophila melanogaster // Бюл. экспер. биол. 2000. № 129. С. 420–422.

18. *Хавинсон В. Х., Баринов В. А., Арутюнян А. В., Малинин В. В.* Свободнорадикальное окисление и старение. СПб.: Наука, 2003.

19. *Anisimov V. N.* Light pollution, reproductive function and cancer risk // Neuroendocrinology. Lett. 2006. Vol. 27. № 1–2. P. 35–52.

20. *Arendt J.* Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology // J. Reprod. Fertil. 1998. Vol. 3. P. 13–22.

21. *Bears R. F., Sizes I. N.* A spectral method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase // J. biol. Chem. 1952. Vol. 195. № 1. P. 133–140.

22. *Gitto E., Karbownik M., Reiter R. J.* et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns // Pediat. Res. 2001. Vol. 50. P. 756–760.

23. *Harman D.* Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // J. Geront. 1956. Vol. 11. № 2. P. 298–300.

*24. Klinger W., Karge E., Kretzschmar M.* et al. Luminol- and lucigenin-amplified chemiluminescence with rat liver microsomes. Kinetics and influence of ascorbic acid, glutathione, dimethylsulfoxide, N-t-butyl- -phenyl-nitrone, copper-ions and a copper complex, catalase, superoxide dismutase, hexobarbital and aniline // ExP. Toxicol. Pat. 1996. Vol. 48. № 5. P. 447–460.

*25. Lahiri D. K., Ge Y. W., Sharman E. H., Bondy S. C.* Age-related changes in serum melatonin in mice: higher levels of combined melatonin and 6-hydroxymelatonin sulfate in the cerebral cortex than serum, heart, liver and kidney tissues // J. pineal Res. 2004. P. 217–223.

*26. Liu F., Ng T. B.* Effect of pineal indoles on activities of the antioxidant defense enzymes superoxide dismutase, catalase and glutathione reductase, and levels of reduced and oxidized glutathione in rat tissues // Biochem. Cell. Biol. 2000. Vol. 78. P. 447–453.

*27. Lowry O. H., Rosenbrough N. J., Farr A. L., Randan R. J.* Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. biol. Chem. 1951. Vol. 193. № 1. P. 265–275.

*28. Marshall K.-A., Reiter R. J., Poeggeler B.* et al. Evaluation of the antioxidant activity of melatonin in vitro // Free Radic. Biol. Med. 1996. Vol. 21. № 3. P. 307–315.

*29. Mayo J. C., Sainz R. M., Antolin I.* et al. Melatonin regulation of antioxidant enzyme gene expression // Cell. Mol. Life Sci. 2002. Vol. 59. P. 1706–1713.

*30. Melchiorri D., Reiter R. J., Attia A. M.* et al. Potent protective effect of melatonin on in vivo paraquat-induced oxidative damage in rats // Life Sci. 1995. Vol. 56. P. 83–85.

*31. Misra H. H., Fridovich I.* The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase // J. biol. Chem. 1972. Vol. 247. P. 3170–3175.

*32. Pierpaoli W., Maestroni G. J. M.* Melatonin: a principal neuroimmunoregulatory and anti-stress hormone: its anti-aging effect // Immunol. Lett. 1987. Vol. 16. P. 355–362.

*33. Pierrefiche G., Topall G., Cauboin G.* et al. Antioxidant activity of melatonin in mice // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1993. Vol. 80. P. 211–223.

*34. Sohal R. S., Orr W. C.* Relationship between antioxidants, prooxidants, and the aging process // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1992. Vol. 663. № 1. P. 74–84.

*35. Tan D. X., Chen D. X., Poeggeler B.* et al. Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger // J. Endocr. 1993. Vol. 1. P. 57–60.

*36. Tan D. X., Reiter R. J., Chen L. D.* et al. Both physiological and pharmacological levels of melatonin reduce DNA adduct formation induced by the carcinogen safrole // Carcinogenesis. 1994. Vol. 15. P. 215–218.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 386–393

*T. N. Ilyina[1], I. A. Vinogradova[2], V. A. Ilyukha[1,2], E. A. Khizkin[1], V. N. Anisimov[3], V. K. Khavinson[4]*

**THE INFLUENCES OF GEROPROTECTORS ON AGE-RELATED CHANGES OF ANTIOXIDANT SYSTEM IN RATS' LIVER UNDER DIFFERENT LIGHT CONDITION**

[1] Institute of Biology, Karelian Research Centre of RAS, 11 Pushkinskaya ul., Petrozavodsk 185910; e-mail: ilyukha@bio.krc.karelia.ru; [2] Petrozavodsk State University, 33 pr. Lenina, Petrozavodsk 185910, Russia; e-mail: irinav@petrsu.ru; [3] N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Pesochny-2, St. Petersburg 197758; [4] St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB RAMS, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110, Russia

The influences of different light condition, melatonin and epithalon on liver antioxidant system in 6-, 12-, 18- and 24-month old rats of both sexes were studied. The activities of antioxidant enzymes as well as concentration of tocopherol demonstrate high stability. The maximal number of significant changes in antioxidant system parameters was found under continuous light exposure. Light condition, sex and preparation modulated age-related changes of antioxidant system.

***Key words**: superoxide dismutase, tocopherol, catalase, melatonin, epithalon, aging, light condition*

© Коллектив авторов, 2008
УДК
Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 394–401

*Л. Б. Узенбаева[1], И. А. Виноградова[2], А. Г. Голубева[1], М. Г. Нюппиева[2], В. А. Илюха[1, 2]*

# ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА И ЭПИТАЛОНА НА СОСТАВ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ И АКТИВНОСТЬ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ КРЫС ПРИ РАЗНЫХ РЕЖИМАХ ОСВЕЩЕНИЯ В ОНТОГЕНЕЗЕ*

[1] Институт биологии КарНЦ РАН, 185910 Петрозаводск, ул. Пушкинская, 11; e-mail: ilyukha@bio.krc.karelia.ru;
[2] Петрозаводский государственный университет, 185910 Петрозаводск, пр. Ленина, 33; e-mail: irinav@petrsu.ru

**Изучали влияние гормона эпифиза — мелатонина и синтетического пептида эпиталона (*Ala-Glu-Asp-Gly*) на состав крови крыс линии ЛИО, содержащихся при разных режимах освещения. Установлено, что при постоянном освещении мелатонин и эпиталон у 12-месячных крыс вызывают снижение более высокого, чем при других фотопериодах, общего количества лейкоцитов и относительного содержания палочкоядерных нейтрофилов. В условиях стандартного режима (12 ч свет/12 ч темнота) мелатонин предупреждает возрастное уменьшение уровня лимфоцитов в крови. Эпиталон, в отличие от мелатонина, в отдельные возрастные периоды существенно снижает количество лимфоцитов и повышает нейтрофилов. В лейкоцитах крови крыс с возрастом наблюдается повышение активности щелочной фосфатазы. Постоянное освещение, по сравнению с другими световыми условиями, способствует более раннему ее увеличению (12 мес), что, по-видимому, связано с ускоренным развитием патологических процессов в организме. Повышение фосфатазной активности под влиянием мелатонина и эпиталона при стандартном и естественном режимах и снижение при постоянном освещении в значительной степени отражают гомеостатический характер действия геропротекторов и зависят от функционального состояния лейкоцитов.**

***Ключевые слова: лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, эпифиз, мелатонин, эпиталон, старение***

В настоящее время установлена важная роль пинеальной железы в фотопериодическом контроле биологических ритмов и механизмах старения. В этой связи важно изучить влияние продуктов секреции эпифиза и, прежде всего, основного гормона мелатонина, на состояние организма. В литературе представлены данные об увеличении продолжительности жизни у разных видов животных, получавших мелатонин или пептидные биорегуляторы, такие как эпиталамин или эпиталон [2, 20]. Выявлено, что мелатонин обладает собственной антиоксидантной активностью, замедляет возрастное старение репродуктивной системы крыс, приводит к снижению порога чувствительности гипоталамуса, к тормозящему действию эстрогенов у старых самок, обладает антистрессорной активностью [1, 5]. Положительный эффект полипептидного экстракта эпифиза — эпиталамина и его синтетического аналога эпиталона (*Ala-Glu-Asp-Gly*) в значительной степени обусловлен стимуляцией активности антиоксидантных ферментов, угнетением свободнорадикальных процессов, нормализацией клеточного и иммунного гомеостаза [15]. В механизме геропротекторного действия этих препаратов большая роль принадлежит действию на иммунную, нейроэндокринную систему и центральные механизмы регуляции.

Настоящая работа посвящена изучению влияния мелатонина и эпиталона на возрастные изменения некоторых показателей крови — содержание лейкоцитов, состав лейкоцитарной формулы и активность щелочной фосфатазы лейкоцитов крови крыс при разных световых режимах.

## Материалы и методы

Опыты проведены на 200 самках и самцах крыс линии ЛИО (Ленинградский институт онкологии) [26] собственной разводки. Животные содержались в стандартных пластмассовых клетках при температуре 21–23 °С, получали сбалансированный гранулированный корм [25] и питьевую воду без ограничения. С 25-дневного возраста крысы были рандомизированно разделены в зависимости от продолжительности светового периода на три группы. Первая группа крыс находилась при стандартном режиме освещения (620–650 лк) с периодическим (12 ч) чередованием света и темноты. Вторая группа оставалась в естественных условиях, при изменении освещения от 550–700 лк в июне до 150–200 лк в октябре и продолжительности светового дня, соответственно, от 24 часов до 7 ч 56 м. Освещенность в течение суток на уровне клеток менялась и составляла в утренние часы 50–200 лк, днем — до 1000 лк в ясный день и 500 лк в пасмурный день, к вечеру — 150–500 лк [7]. Третья группа находилась при постоянном искусственном

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 07-04-00546 и гранта Президента РФ НШ–4310.2006.04.

освещении люминесцентными лампами (650–720 лк), а четвертая — в постоянной темноте — 0–0,5 лк. С 4-месячного возраста животные каждой из трех групп были разделены на три подгруппы. Одна находилась при одном из режимов освещения (контроль), вторая получала в ночное время мелатонин (Sigma, США) в дозе 10 мг/л, третьей подкожно вводили в утренние часы 0,1 мкг эпиталона (Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии) ежедневно курсами 5 дней в неделю. В возрасте 6 (осень), 12 (весна), 18 (осень) и 24 (весна) мес у крыс каждой группы получали для исследования кровь при декапитации. Лейкоцитарную формулу и количество лейкоцитов в крови определяли общепринятым способом [19], активность щелочной фосфатазы (ЩФ) — методом одновременного азосочетания по М. Берстону [6]. Для морфоденситометрического исследования ЩФ использовали компьютерную систему анализа изображений с цветной цифровой видеокамерой и программным обеспечением «Видеотест». Учитывая рекомендации А. А. Славинского и Г. В. Никитина [16], вычисляли показатель ОПП — оптическую плотность площади — характеризующий активность фермента в клетке и представляющий собой произведение суммарной площади продукта цитохимической реакции и его оптической плотности.

Достоверность различий между группами оценивали на основании непараметрического критерия Вилкоксона–Манна–Уитни и *t*-критерия Стьюдента [12].

Работа выполнена с соблюдением принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

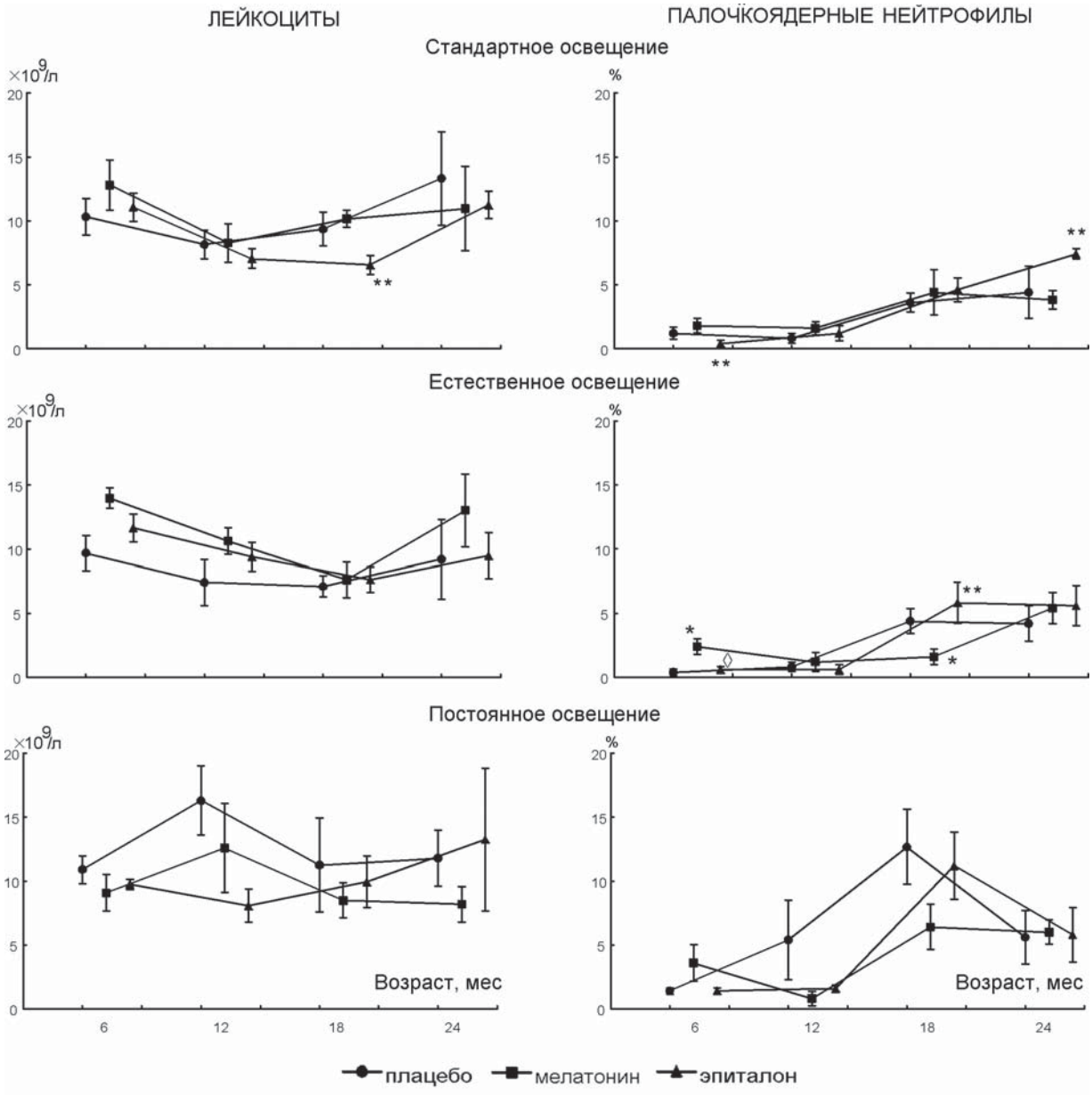



*Рис. 1. Влияние мелатонина и эпиталона на уровень лейкоцитов и относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов в крови крыс при разных режимах освещения.*

*Здесь и на рис. 3, 4: * — различия достоверны между группами животных, получавших плацебо и геропротектор; ** — мелатонин и эпиталон (критерий Вилкоксона–Манна–Уитни)*

## Результаты и обсуждение

Данные о влиянии геропротекторов на уровень лейкоцитов в крови крыс линии ЛИО при разных режимах освещения представлены на рис. 1. Известно, что у лабораторных крыс их содержится, в среднем, $(10{,}82\pm0{,}36)\cdot10^9$/л [10]. В наших исследованиях установлено, что при стандартном освещении, наиболее близком к физиологическим условиям, диапазон колебаний количества лейкоцитов составлял от $(8{,}15\pm1{,}12)\cdot10^9$/л до $(13{,}32\pm3{,}65)\cdot10^9$/л. При естественном фотопериоде так же, как и стандартном освещении, существенного изменения в их содержании в зависимости от возраста не обнаружено. Только у 12-месячных животных опытных и контрольных групп при стандартном и естественном освещении наблюдалась одинаковая тенденция к снижению их количества, по сравнению с предыдущим возрастом. Препараты, в большинстве случаев, не оказывали влияния на уровень лейкоцитов в крови. Исключение составляют 18-месячные крысы, получавшие эпиталон; у них содержание лейкоцитов было ниже, чем в группе животных, получавших мелатонин (см. рис. 1).

При постоянном освещении, напротив, к 12-месячному возрасту у животных контрольной группы наблюдалось повышение количества лейкоцитов, в среднем, до $(16{,}3\pm2{,}71)\cdot10^9$/л, которое было недостоверным, по сравнению с другими световыми режимами, по-видимому, в связи со значительными индивидуальными колебаниями. У крыс в возрасте 12 мес при введении мелатонина и, особенно, эпиталона уровень лейкоцитов был, соответственно, на 22,8 и 50,5 % ниже, чем в контрольной группе. На рис. 2 представлены индивидуальные значения лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов у находящихся при постоянном освещении крыс: можно видеть, что при избыточном хроническом освещении животные контрольной группы значительно отличаются между собой по их содержанию. При постоянном освещении различие между особями внутри групп по количеству лейкоцитов возрастало уже у 12-месячных крыс, а при чередующемся и естественном режимах освещения — только у старых животных. Уровень лейкоцитов при избыточном освещении изменялся в широких пределах за счет повышения его у некоторых особей. Под влиянием препаратов снижение содержания лейко-

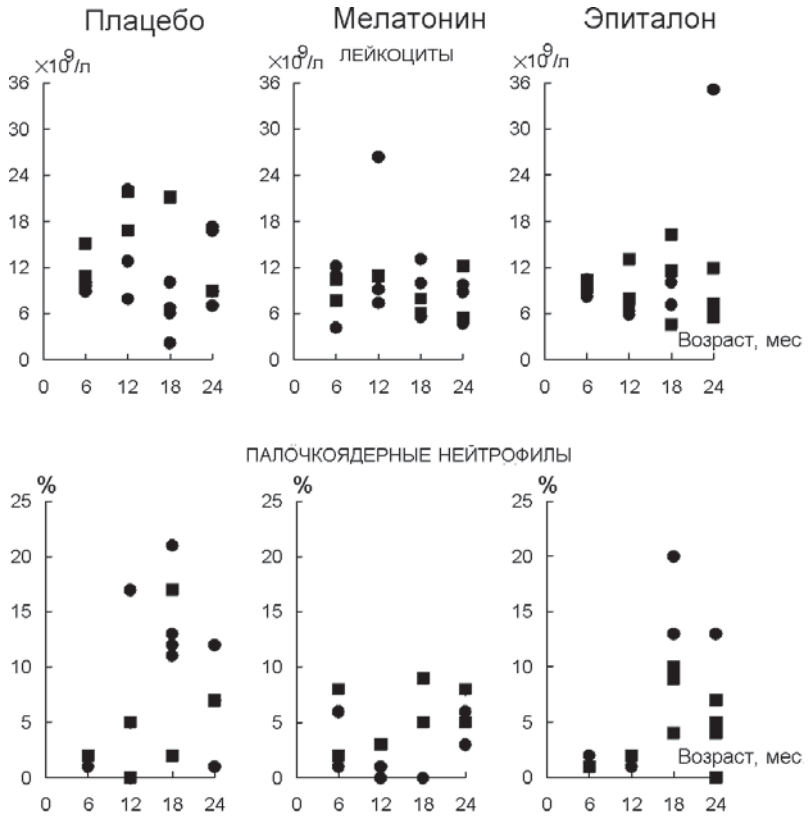



*Рис. 2. Влияние мелатонина и эпиталона на индивидуальные величины лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов в крови крыс при постоянном освещении*

*квадраты — Самцы, кружки — Самки*

цитов наблюдалось у большей части животных, и только у отдельных из них оставалось в зоне больших величин.

Можно предполагать, что ряд факторов при постоянном освещении приводит к увеличению содержания лейкоцитов в крови и большой дисперсии этого показателя, среди них нарушения, вызванные дисфункцией эпифиза и развитием патологии. Согласно литературным данным, длительное воздействие света является десинхронизирующим фактором, вызывающим существенные изменения разных систем организма, в том числе репродуктивной, нейроэндокринной и иммунной, что может явиться причиной отклонения от нормы. В свою очередь, патологические процессы также негативно влияют на организацию биоритмов [5].

Нормализующее влияние на лейкопоэз может быть связано с повышением устойчивости организма к внешним воздействиям вследствие синхронизирующего и модулирующего действия геропротекторов. Кроме того, большую роль играет способность природных пептидов и их синтетических аналогов к регулирующим влияниям [4]. В группах животных, получавших препараты, за исключением отдельных случаев с экстремальными отклонениями, которые встречаются также и в контрольной группе, показатели лейкоцитов расположены более близко к среднему значению. Особенно сильное отклонение некоторых вариант от среднего уровня может быть связано с наличием особей, по-разному реагирующих на внешние воздействия, в том числе на исследуемые препараты. В частности, согласно имеющимся данным, чувствительность к мелатонину неодинакова у отдельных особей [5] и зависит от фотопериода [28].

Анализ влияния препаратов на содержание в крови палочкоядерных нейтрофилов свидетельствует как о различии в действии мелатонина и эпиталона, так и о зависимости от освещенности и возраста (см. рис. 1). Количество их при чередующемся и естественном освещении в опытных и контрольных группах не выходит за пределы нормальных величин, характерных для этого вида животных, и степень изменения под влиянием препаратов невелика. Установлено, что мелатонин при естественном освещении вызывает достоверное, по сравнению с контрольной группой, увеличение этих клеточных форм у крыс в возрасте 6 мес и снижение — в 18 мес.

В отличие от естественного и чередующегося режимов освещения, нарушение циркадианного ритма при постоянном освещении приводит к увеличению содержания в крови молодых форм нейтрофилов у 18-месячных крыс (до 12,67±2,62 %), обусловленное, по-видимому, изменением в миелоидном ростке кроветворения или усилением выхода нейтрофилов в кровь, причем их количество находится за пределами нормальных величин, наблюдаемых при остальных световых режимах. Мелатонин у 12-месячных крыс вызывает уменьшение регенераторного сдвига. Несмотря на то, что степень снижения его при постоянном освещении под влиянием препаратов достаточно высока, в частности выше в 2 раза при введении мелатонина у 18-месячных крыс, различия, по сравнению с контрольными животными, не достоверны. Вариабельность содержания палочкоядерных форм так же, как и общего количества лейкоцитов в контрольной группе при постоянном освещении, как правило, выше, чем при действии мелатонина и эпиталона (см. рис. 2). Как известно, важнейшим фактором, ведущим к увеличению уровня лейкоцитов и молодых форм нейтрофилов, является наличие воспалительных процессов. Поэтому отклонение от нормы в содержании лейкоцитов при постоянном освещении можно объяснить патологическими изменениями, в том числе и нарушениями в эндокринной системе, так как они наблюдаются у 12-месячных животных, способных к репродукции. Так, в группах животных, длительно содержащихся при постоянном освещении, начиная с 12-месячного возраста, отмечено интенсивное нарастание спонтанного канцерогенеза, увеличение нерегулярных эстральных циклов, гиперпластических процессов в матке и молочной железе. В отличие от этого светового режима, в физиологических условиях синдром персистирующего эструса возникает несколько позже — к 15—18 мес [1].

Литературные данные о влиянии препаратов эпифиза на содержание в крови основных клеточных элементов — лимфоцитов и нейтрофилов — противоречивы. Также неоднозначны результаты исследований, выполненных в условиях гипо- и гиперфункции эпифиза [27]. По некоторым из них, количество лимфоцитов снижается [23], а по другим — не изменяется или повышается при введении мелатонина или экстракта эпифиза [17]. В частности, имеются сведения об отсутствии существенных изменений в содержании лимфоцитов у пожилых людей [13], у которых функциональная активность эпифиза, так же как и тимуса, значительно снижена. Нами показано, что у старых крыс, по сравнению с животными зрелого возраста (6 мес), наблюдается снижение уровня лимфоцитов при чередующемся и естественном световых режимах в 1,7 раза (рис. 3). При использовании

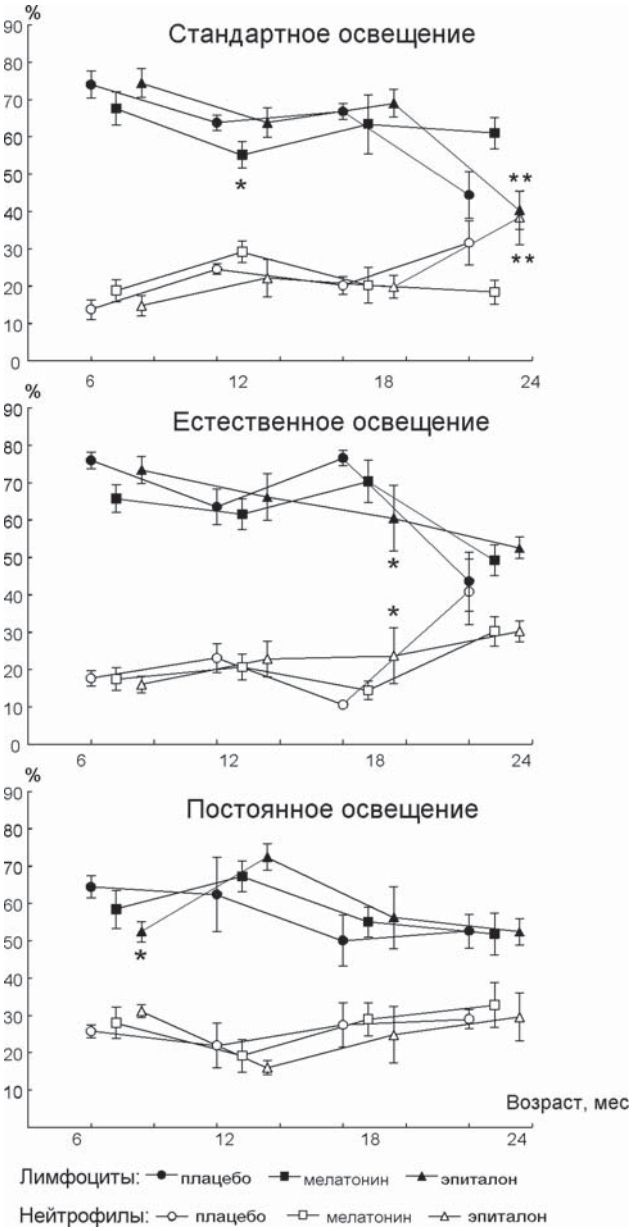



*Рис. 3. Влияние мелатонина и эпиталона на относительное содержание лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов в крови крыс*

мелатонина уменьшение количества лимфоцитов в процессе старения крыс выражено слабее, как, например, при чередующемся режиме — в 1,3 раза. В результате, у 24-месячных крыс, получавших мелатонин, при чередующемся режиме содержание лимфоцитов, в среднем, недостоверно, больше а нейтрофилов — меньше, чем в контрольной группе.

Действие эпиталона на состав крови крыс при старении отличается от действия мелатонина: оно более значимо и направлено, в большинстве случаев, в сторону снижения содержания лимфоцитов и повышения нейтрофилов. Аналогичный эффект, заключающийся в увеличении количества лимфоцитов при введении мелатонина и уменьшении его под влиянием полипептидного препарата эпифиза, наблюдался и в других экспериментах [17]. В наших экспериментах установлено, что, с одной стороны, под действием эпиталона достоверное снижение уровня лимфоцитов наблюдается при постоянном освещении у 6-, естественном — у 18-месячных животных. С другой стороны, существенное увеличение содержания нейтрофилов характерно для 18-месячных крыс при естественном освещении и в виде тенденции в возрасте 24 мес — при чередующемся.

Подводя итог этой части исследований, необходимо отметить, что, вследствие индивидуальной чувствительности, действие препаратов на уровень лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов проявилось только у части из исследованных животных. Влияние их на соотношение разных типов клеточных форм крови наблюдается лишь в отдельные возрастные периоды. Действие мелатонина у 24-месячных крыс направлено в сторону повышения количества лимфоцитов и снижения сегментоядерных нейтрофилов. Эпиталон, в отличие от мелатонина, в большинстве случаев существенно снижает содержание лимфоцитов и повышает уровень нейтрофилов. В литературе имеются сведения об усилении пептидным препаратом эпифиза — эпиталамином пролиферации гранулоцитов [3]. Нестабильный характер действия препаратов эпифиза, по мнению В. Д. Слепушкина и В. Г. Пашинского [17], зависит от состояния организма и объясняется опосредованным влиянием на его функциональные системы. Возможно, наблюдаемые изменения обусловлены влиянием на тимус или надпочечники, то есть на эндокринные железы, активность которых при старении снижается и которые участвуют в гормональной регуляции лейкопоэза и клеточного метаболизма [30].

Известно, что в системе защитных реакций организма важное место принадлежит нейтрофильным лейкоцитам, обладающим набором биологически активных соединений и ферментов. Среди них большое значение имеет ЩФ — фермент из класса гидролаз (КФ 3.1.3.1), который принимает участие в клеточном метаболизме, в частности обмене нуклеиновых кислот, фосфопротеидов, фосфолипидов и других соединений. Реакция на ЩФ относится к наиболее чувствительным цитохимическим тестам, и интенсивность ее значительно изменяется при ряде физиологических и патологических состояний. Литературные данные о сдвигах фосфатазной активности на поздних этапах постнатального онтогенеза немногочисленны и противоречивы. Некоторые авторы отмечают, что

в лейкоцитах крови человека она снижается с возрастом [11]. Согласно другим, при старении уровень лейкоцитарной ЩФ или не изменяется [13], или несколько выше, чем в молодом возрасте [22]. У крыс интенсивность цитохимической реакции на ЩФ, несмотря на возрастное снижение, остается высокой [21].

Исследования у крыс линии ЛИО показали, что активность ЩФ в лейкоцитах повышается в процессе старения организма (рис. 4). Степень увеличения с возрастом уровня фосфатазы различается в зависимости от освещенности среды следующим образом. Раньше всего возрастное повышение активности фермента отмечено у крыс при постоянном освещении, при котором уже у 12-месячных крыс она достигает наиболее высоких, по сравнению с другими световыми условиями, величин и существенно увеличивается в последующие возрастные периоды — у 18- и еще больше — у 24-месячных животных. При световой депривации возрастная динамика аналогична с той лишь разницей, что интенсивность цитохимической реакции в 12 мес ниже, чем в соответствующей группе при постоянном освещении. В условиях чередующегося и естественного режима она нарастает только у старых крыс (24 мес).

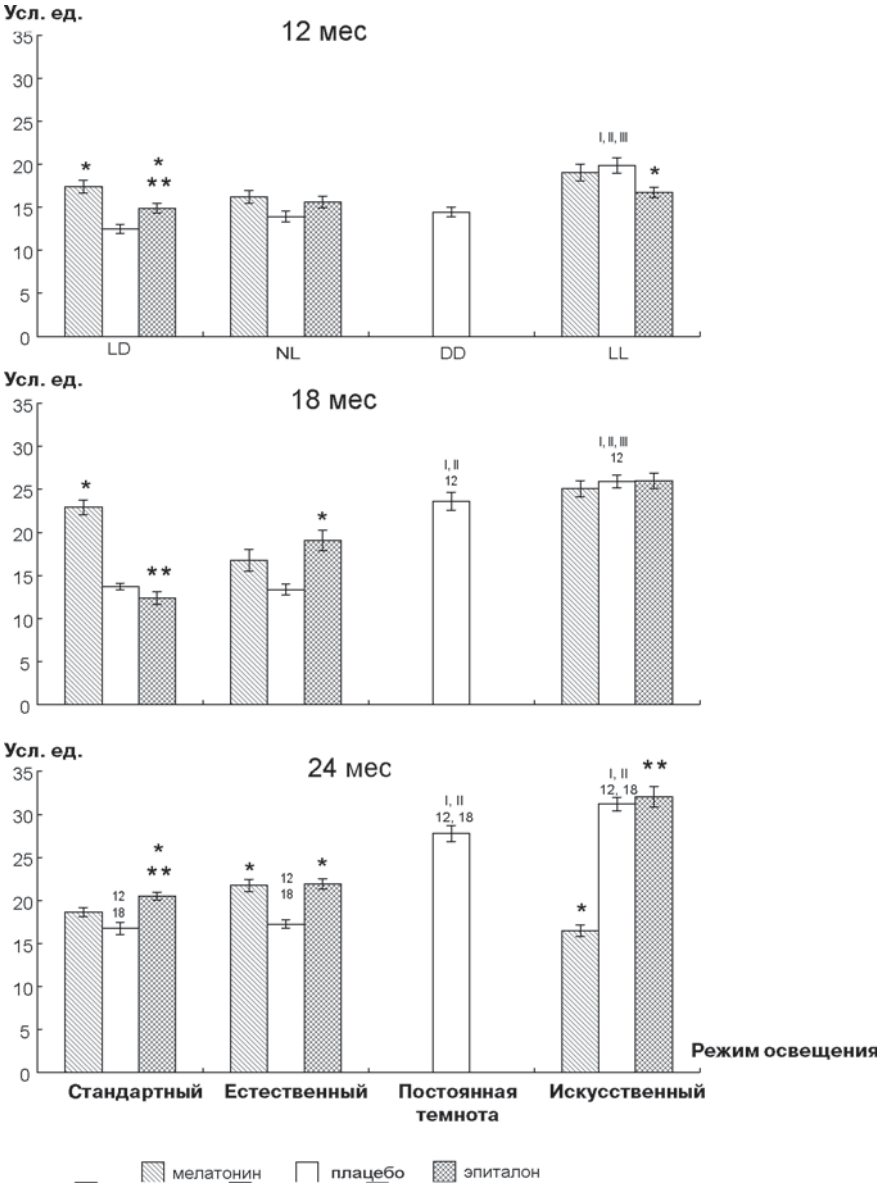



*Рис. 4. Влияние мелатонина и эпиталона на активность щелочной фосфатазы в сегментоядерных нейтрофилах крови крыс при разных режимах освещения.*

*Цифры 12 и 18 обозначают достоверность различий между группой животных данного возраста по сравнению с 12- и 18-месячными крысами, содержавшимися при одинаковых световых режимах, цифры I, II, III — между животными одного возраста, которые не получали препаратов и содержались при стандартном, естественном режимах освещения и в постоянной темноте, соответственно (t-критерий Стьюдента) <Думаем так будет понятно. Например в 24 месяца при режиме LL животные, получавшие плацебо отличились от 12 и 18- месячных содержавшихся в тех же условиях (LL плацебо) и от 24-месячных содержавшихся при LD, NL. — Авт.>*

Влияние геропротекторов на активность ЩФ в лейкоцитах неодинаково выражено при разных световых условиях. Так, при чередующемся и естественном освещении мелатонин и эпиталон действуют однонаправленно, вызывая ее увеличение. Под влиянием мелатонина при чередующемся режиме активность фермента достоверно возрастает у 12- и 18-месячных, а эпиталона — у 12- и 24-месячных крыс. При естественном освещении в группах крыс, получающих мелатонин, она существенно выше, чем в контрольной группе, в возрасте 24 мес, а получающих эпиталон — в 18 и 24 мес. В остальные исследованные периоды увеличение уровня активности, как правило, представлено в виде тенденции. В противоположность этому, при постоянном освещении введение эпиталона приводит к достоверному ее снижению в зрелом возрасте у 12-месячных, а мелатонина — у старых 24-месячных крыс.

Повышение фосфатазной активности при старении может быть обусловлено патологическими изменениями в организме [11]. В экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях

установлено, что у лабораторных животных и человека увеличение ее характерно для заболеваний, сопровождающихся воспалительно-деструктивными процессами, а также и для канцерогенеза [18, 24]. Согласно литературным данным, повышение уровня ЩФ связано с усилением гликолитических процессов, являющихся основным энергетическим источником в нейтрофильных лейкоцитах крови [24].

Результаты нашего исследования, как и литературные данные, свидетельствуют о негативном влиянии постоянного освещения [8, 14]. Более раннее повышение активности ЩФ у крыс при круглосуточном освещении, по сравнению с другими режимами, можно связать с преждевременным старением, в том числе и репродуктивной системы, и увеличением числа заболеваний, ассоциированных с возрастом [8]. Не исключено, что на активность фермента влияют нарушение овуляторной функции и повышение уровня эстрогенов, которые являются стимуляторами ЩФ [29]. В частности, И. А. Виноградовой и соавт. [9] установлено, что при этом режиме показатель множественности опухолей (число опухолей на один опухоленосительь) выше, чем при других световых условиях. По-видимому, неблагоприятным фактором при длительном освещении является более раннее, по сравнению с другими фотопериодами, нарушение гомеостаза организма, которое сопровождается увеличением активности ЩФ в лейкоцитах крови крыс.

Мелатонин и эпиталон при чередующемся и естественном режиме освещения оказывают на фосфатазную активность стимулирующее влияние, что, возможно, является результатом, например у самок, нормализации циклической деятельности яичников. У старых крыс при постоянном освещении, вызывающем наиболее ранние нарушения циклической деятельности яичников, характер действия геропротекторов изменяется.

Исходя из анализа литературных данных, при рассмотрении полученных результатов необходимо учитывать следующее. Во-первых, сравнительно низкая активность ЩФ нейтрофилов у контрольных животных выявлена в зрелом возрасте (12 мес), когда патологические изменения выражены меньше, чем в последующие возрастные периоды, причем при постоянном освещении она намного выше, чем при других световых условиях. Во-вторых, при чередующемся и естественном освещении активность фермента находится на относительно низком уровне. В-третьих, у старых крыс высокая ферментативная активность наблюдалась не только при постоянном освещении, но и при световой депривации . Можно предположить, что изменения активности ЩФ в лейкоцитах в зависимости от режима освещения, по-видимому, отражают особенности развития патологических процессов. Нельзя исключить и действия других факторов, в частности гормонов, которые, как известно, оказывают существенное влияние на активность лейкоцитарной ЩФ.

## Выводы

Таким образом, действие геропротекторов на состав крови крыс наиболее заметно в условиях чередующегося режима. Под влиянием мелатонина возрастное снижение относительного содержания лимфоцитов выражено меньше, чем в контрольной группе. Эпиталон, в отличие от мелатонина, в большинстве случаев существенно снижает количество лимфоцитов и повышает нейтрофилов. В условиях нарушения циркадианного ритма (постоянное освещение) у крыс зрелого возраста (12 мес) эпиталон и мелатонин оказывают нормализующее влияние на лейкоцитарную формулу, которое состоит в уменьшении в крови количества лейкоцитов и молодых форм — палочкоядерных нейтрофилов.

Активность ЩФ в лейкоцитах крови крыс повышается при старении крыс при всех режимах освещения. Характерным для постоянного освещения, по сравнению с другими световыми условиями, является более высокий уровень фермента уже в зрелом возрасте и дальнейшее значительное увеличение в процессе старения. Изменения содержания ЩФ в лейкоцитах, по-видимому, отражают особенности развития возрастной патологии при разных световых режимах. Повышение фосфатазной активности под влиянием мелатонина и эпиталона при чередующемся и естественном режиме и снижение при постоянном освещении зависит от исходного функционального состояния лейкоцитов и может быть обусловлено иммуномодулирующим влиянием геропротекторов.

## Литература

1. *Анисимов В. Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003. С. 267–304.

2. *Анисимов В. Н.* Мелатонин и его место в современной медицине // Рус. мед. журн. 2006. Т. 14. № 4. С. 1–4. <Полное название журнала Русский медицинский журнал – Авт.>

3. *Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г.* Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: 20-летний опыт исследования // Успехи соврем. биол. 1993. Т. 113. Вып. 6. С. 752–762.

4. *Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Дильман В. М.* Снижение порога чувствительности гипатоламо-гипофизарной сиситемы к действию эстрогенов под влияни-

ем экстракта эпифиза у старых самок крыс // Докл. АН СССР. 1973. Т. 213. № 2. С. 483–485.

*5. Арушанян Э. Б.* Хронофармокология. Ставрополь, 2000. С. 422.

*6. Берстон М.* Гистохимия ферментов. М.: Мир, 1965.

*7. Виноградова И. А.* Влияние разных световых режимов на показатели биологического возраста и развитие возрастной патологии у крыс // Мед. акад. журн. 2005. № 2. Прил. 6. С. 16–18.

*8. Виноградова И. А., Чернова И. В.* Световые режимы и овуляторная функция крыс в онтогенезе // Рос. физиол. журн. 2007. Т. 93. № 1. С. 1382–1390.

*9. Виноградова И. А., Букалев А. В., Забежинский М. А.* и др. Влияние светового режима и мелатонина на гомеостаз, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самок крыс // Успехи геронтол. 2007. Т. 20, № 4. С. 40–47.

*10. Гольдберг Д. И., Гольдберг Е. Д.* Справочник по гематологии. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1975.

*11. Дягилева О. А., Быкова И. А., Наумова И. Н.* и др. Информативность цитохимических реакций на щелочную фосфатазу и миелопероксидазу для оценки функционального состояния нейтрофилов при ряде заболеваний // Гематол. и трансфузиол. 2001. Т. 46. № 4. С. 38–41.

*12. Зайцев Г. Н.* Математический анализ биологических данных. М.: Наука, 1991.

*13. Козинец Г. И., Высоцкий В. В., Погорелов В. М.* и др. Кровь и инфекция. М.: Триада-фарм, 2001.

*14. Мичурина С. В., Шурлыгина А. В., Белкин А. Д.* и др. Изменения печени и некоторых органов иммунной системы животных в условиях круглосуточного освещения // Морфология. 2005. Т. 128. № 4. С. 65–68.

*15. Сидоренко Ю. С., Хавинсон В. Х., Владимирова Л. Ю.* и др. Влияние эпиталамина на активность свободнорадикальных процессов в форменных элементах крови больных раком молочной железы // Вопр. онкол. 2003. Т. 49. № 3. С. 332–336.

*16. Славинский А. А., Никитин Г. В.* Компьютерный анализ изображения нейтрофильных лейкоцитов: миелопероксидаза // Клин. лаб. диагностика. 2000. № 1. С. 21–24.

*17. Слепушкин В. Д., Пашинский В. Г.* Эпифиз и адаптация организма. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1982.

*18. Соловьева Е. А., Зубрихина Г. И., Кушнарева Н. И., Протасова А. К.* Ферментативная активность гранулоцитов периферической крови у больных злокачественными новообразованиями // Вопр. онкол. 1973. Т. 19. № 6. С. 22–24.

*19. Справочник* по клиническим лабораторным методам исследования / Под ред. Е. А. Кост. М.: Медицина, 1975.

*20. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н.* Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука, 2003.

*21. Хейхоу Ф. Г. Дж., Кваглино Д.* Гематологическая цитохимия. М.: Медицина, 1983.

*22. Цитохимические* исследования лейкоцитов. Возрастные колебания цитохимических показателей. Л., 1973. С. 32–33.

*23. Чазов Е. И., Исаченков В. А.* Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции. М.: Наука, 1974. С. 121–155.

*24. Шубич М. Г., Нагоев Б. С.* Щелочная фосфатаза лейкоцитов в норме и патологии. М.: Медицина, 1980.

*25. Anisimov V. N.* The light-dark regimen and cancer development // Neuroendocrin. Lett. 2002. Vol. 23. Suppl. 2. P. 28–36.

*26. Anisimov V. N., Pliss G. B., Iogannsen M. G.* et al. Spontaneous tumors in outbred LIO rats // J. ExP. Clin. Cancer Res. 1989. Vol. 8. № 4. P. 254–262. <Исправление внесено в разделе методика – Авт.>

*27. Gross W. B., Siegel H. S.* Evaluation of the heterophil to lymphocyte ratio as a measure of stress in chickens // Avian. Dis. 1983. Vol. 27. P. 972–979.

*28. Kliger C. A., Gehad A. E., Hulet R. M.* et al. Effects of photoperiod and melatonin on lymphocyte activities in male broiler chickens // Poultry Science. 2000. Vol. 79. P. 18–25.

*29. Rosner F., Lee S. L.* Endocrine relationships alkaline phosphatase // Blood. 1965. Vol. 25. № 3. P. 356–369.

*30. Tian Y.-M., Zhang G.-Y., Dai Y.-R.* Melatonin rejuvenates degenerated thymus and redresses peripheral immune functions in aged mice // Immunol. Lett. 2003. Vol. 88. P. 101–104.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 394–401

*L. B. Uzenbayeva[1], I. A. Vinogradova[2], A. G. Golubeva[1], M. G. Nyuppieva[2], V. A. Ilyukha[1, 2]*

## THE INFLUENCE OF MELATONIN AND EPITHALON ON BLOOD LEUKOCYTE DIFFERENTIAL COUNT AND LEUKOCYTE ALKALINE PHOSPHATASE IN RAT UNDER DIFFERENT LIGHT CONDITION DURING ONTOGENESIS

[1] Institute of Biology, Karelian Research Centre of RAS, 11 Pushkinskaya ul., Petrozavodsk 185910; e-mail: ilyukha@bio.krc.karelia.ru; [2] Petrozavodsk State University, 33 pr. Lenina, Petrozavodsk 185910, Russia; e-mail: irinav@petrsu.ru

The effect of pineal body hormone melatonin and synthetic tetrapeptide epithalon (Ala-Glu-Asp-Gly) under different light conditions on leucocytes differential count in rats were investigated. It has been established that melatonin and epithalon decrease the level of blood leucocytes and relative content of band neutrophils in 12 months rats which was higher in the constant light more than in other photoperiod. The melatonin prevents age-specific decreasing blood lymphocytes level in standard photoperiod (12 h light/12 h darkness). Contrary to melatonin, epithalon significantly reduces the number of lymphocytes and increases the number of neutrophils in some age period. The leucocytes alkaline phosphatase activity was increased during aging. Constant light in compare with other light conditions promotes early increasing of alkaline phosphatase activity (at 12 months), associated with accelerated development of pathological process in organism. The melatonin and epithalon adjacency effect on increasing of alkaline phosphatase activity under the standard as well as natural light condition demonstrate homeostatic character of geroprotectors action furthermore depend on leucocytes functional status.

***Key words:*** *leucocytes, neutrophils, lymphocytes, pineal body, melatonin, epithalon, aging*

© А. В. Разыграев, А. В. Арутюнян, 2008
УДК 577.15

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 402–405

*А. В. Разыграев, А. В. Арутюнян*

# МОНОАМИНОКСИДАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ТКАНИ ЭПИФИЗА И СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3;
e-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu

**Общая моноаминоксидазная активность в ткани эпифиза и в трех структурах головного мозга изучена с использованием спектрофотометрического метода, основанного на реакции окисления кинурамина с регистрацией образования продукта реакции (4-гидроксихинолина) при длине волны 327 нм. Исследование проводилось на самках крыс линии Вистар трех возрастных групп: 1,5–2 мес, 4–5 мес и более 12 мес. Для ткани эпифиза, коры обонятельных бугорков и срединного возвышения (с прилежащей тканью) наиболее низкие значения активности моноаминоксидазы (нмоль кинурамина/мин•мг белка, *M* ± *m*) обнаружены в группе животных 4–5 мес (1,20 ± 0,11; 0,62 ± 0,05 и 4,36 ± 0,25, соответственно), тогда как для медиальной преоптической области минимальное значение выявлено в группе 1,5–2-месячных крыс (1,55 ± 0,11). Во всех четырех структурах наибольшие значения активности характерны для животных возраста более 12 мес (2,17 ± 0,40; 0,78 ± 0,04; 6,61 ± 0,56 и 2,01 ± 0,15, соответственно). Полученные результаты согласуются с представлением о том, что низкое содержание моноаминов в некоторых областях мозга (в частности, в структурах гипоталамуса), сопряженное со старением, связано с повышением моноаминоксидазной активности.**

***Ключевые слова: моноаминоксидаза, мозг, эпифиз, старение, крысы***

Изменения показателей обмена биогенных аминов в структурах головного мозга и органах внутренней секреции сопровождают развитие ряда возрастных нарушений функций организма. Хорошо известен факт сниженного содержания катехоламинов в гипоталамусе крыс при возрастной дисфункции репродуктивной системы [9]. Снижение уровней содержания моноаминов (в частности, серотонина) выявлено в ткани эпифиза стареющих крыс, что связывают с известным фактом снижения продукции мелатонина при старении [11].

Более полная картина возрастных изменений обмена биогенных аминов формируется благодаря привлечению сведений о возрастной динамике активностей ферментов метаболизма данных соединений. Моноаминоксидазы (МАО) являются ферментами, осуществляющими окислительный катаболизм соединений моноаминной природы во многих тканях. Одним из возможных путей снижения содержания моноаминов в тканях, сопровождающего старение, считается увеличение моноаминоксидазной активности [7]. Более высокая активность МАО выявлена у стареющих животных в таких областях головного мозга, как гипоталамус, средний мозг, стриатум [6].

Однако бóльшую содержательность всегда имеют результаты, полученные при использовании менее обширных структур для исследования того или иного показателя, поскольку позволяют представить картину происходящих изменений более детально. В данном исследовании была поставлена задача изучения возрастной динамики активности МАО в таких областях головного мозга, как медиальная преоптическая область, срединное возвышение гипоталамуса и обонятельные бугорки, а также в эпифизе самок крыс. С результатами настоящего исследования могут быть сопоставлены полученные ранее данные о возрастных изменениях содержания моноаминов (то есть субстратов МАО) в тех же структурах [8, 11, 13].

## Материалы и методы

Изучение проводилось на самках крыс линии Вистар, полученных из питомника «Рапполово» РАМН. Животных предварительно держали в виварии со световым режимом 12 ч света / 12 ч темноты не менее 13 сут, после чего декапитировали. Все животные были декапитированы в один день в период с 5 ч до 11 ч от начала экспериментальной дневной фазы с чередованием крыс разного возраста.

В эксперименте использовали животных следующих возрастных групп: 1,5–2 мес (перипубертатный возраст), 4–5 мес (возраст половой зрелости), более 12 мес (стареющие животные) [2]. Вес животных данных трех возрастных групп составлял, соответственно, 84,0 ± 22,1; 241,8 ± 12,5 и 311,5 ± 18,3 г (M ± SD).

После декапитации эпифиз и головной мозг извлекали, охлаждали до 0 °С, после чего замораживали при –65 °С.

Выделение и предварительная обработка анатомических структур. Из головного мозга лезвием из-

влекали кору обонятельных бугорков (билатерально), срединное возвышение (с прилежащей тканью) и медиальную преоптическую область. Срединное возвышение с окружающей тканью выделяли в виде участка четырехугольно-пирамидальной формы, основание которого содержало собственно срединное возвышение. Медиальную преоптическую область выделяли в виде участка тетраэдрической формы, вентральная поверхность которого примыкает к дорсальной стороне оптической хиазмы. Для гомогенизации структур головного мозга и эпифиза использовали раствор сахарозы (0,25 М) в 0,05 М фосфатном буфере (*pH* 7,8). Гомогенаты подвергали двукратному центрифугированию при 1000 *g* (10 мин) для получения супернатанта, содержащего митохондрии, в которых преимущественно локализована активность МАО [3]. Все образцы ткани анатомических структур одного вида подвергались каждому из отдельных этапов обработки в один и тот же день.

*Определение моноаминоксидазной активности.* Ферментативную активность определяли с использованием разработанного в нашей лаборатории метода, описанного в работах [4, 5], с незначительными модификациями. Реакционная смесь состояла из раствора кинурамина (конечная концентрация 0,21 мМ) в 0,05 М фосфатном буфере (*pH* 7,8) и биологического материала. К 750 мкл раствора кинурамина добавляли 8–10 мкл супернатанта гомогената ткани (конечная концентрация белка 10–100 мкг/мл реакционной смеси). Инкубацию проводили при 37 °С в отдельных спектрофотометрических кюветах для каждой пробы (объем кюветы 1 мл, длина оптического пути 1 см), периодически измеряя оптическую плотность при 327 нм, тщательно перемешивая содержимое кюветы перед измерением. При используемой длине волны регистрируется прирост концентрации 4-гидроксихинолина, образующегося в результате спонтанной внутримолекулярной циклизации промежуточного продукта окислительного дезаминирования кинурамина. Периодические измерения оптической плотности позволяли убедиться в постоянстве скорости образования 4-гидроксихинолина.

Содержание белка определяли в каждой реакционной среде после окончания инкубации по методу с использованием трихлоруксусной кислоты, описанному в работе [14], регистрируя оптическую плотность при 500 нм вместо 340 нм, во избежание влияния поглощения кинурамина, что происходит при короткой длине волны.

Удельную активность фермента выражали в нмолях окисленного кинурамина/мин•мг белка, для чего использовали соотношение между приростом оптической плотности при 327 нм и одновременной убылью при 360 нм ($\Delta OD_{327}/\Delta OD_{360}$=1,88), происходящими из-за увеличения концентрации 4-гидроксихинолина (продукта) и сопряженной с ним убыли концентрации кинурамина (субстрата). С учетом данного соотношения и стехиометрии реакции, раствор кинурамина использовали в качестве стандарта, измеряя его концентрацию по величине оптической плотности при 360 нм [4].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием *t*-критерия Стьюдента, непараметрических *T*-критерия Уайта и *X*-критерия Ван-дер-Вардена.

## Результаты и обсуждение

Результаты настоящего исследования (таблица) позволяют сформировать представление об изменениях общей активности МАО в онтогенезе в четырех исследованных анатомических структурах.

Для каждой из структур наиболее высокая активность МАО выявлена у стареющих животных, что согласуется с результатами более ранних исследований, выполненных на более обширных анатомических структурах и с применением других методов определения моноаминоксидазной активности. В работе, выполненной на самцах крыс линии Вистар [6], во всех исследованных областях, за исключением ткани мозжечка, выявлено увеличение активности МАО у животных возраста 24 мес (при сравнении с 3- и 6-месячными животными). Мы полагаем, что увеличение активности МАО

**Активность моноаминоксидазы (нмоль окисленного кинурамина/мин·мг белка, *M* ± *m*) в четырех исследованных анатомических структурах самок крыс разных возрастных групп**

| Анатомические структуры | Возрастные группы | | |
|---|---|---|---|
| | 1,5–2 мес | 4–5 мес | >12 мес |
| Эпифиз | 1,67 ± 0,27 | 1,20 ± 0,11* | 2,17 ± 0,40 |
| *n* | 8 | 10 | 8 |
| Обонятельный бугорок (кора) | 0,67 ± 0,08 | 0,62 ± 0,05* | 0,78 ± 0,04 |
| *n* | 7 | 11 | 10 |
| Срединное возвышение (с прилежащей тканью) | 4,79 ± 0,57* | 4,36 ± 0,25** | 6,61 ± 0,56 |
| *n* | 9 | 11 | 9 |
| Медиальная преоптическая область | 1,55 ± 0,11 | 1,93 ± 0,12*** | 2,01 ± 0,15*** |
| *n* | 10 | 11 | 10 |

* $p<0,05$; ** $p<0,01$ — достоверное отличие от максимального уровня, выявленного для данной структуры; *** $p<0,05$ — достоверное отличие от минимального уровня, выявленного для данной структуры

при старении организма является особенностью, характерной для большинства структур головного мозга и для ткани эпифиза.

В то же время очевиден неодинаковый характер изменений активности МАО в разных областях в постнатальном онтогенезе. В ткани эпифиза, коры обонятельных бугорков и срединном возвышении (с окружающей тканью) наименьшая активность МАО выявлена у животных 4–5 мес, тогда как для ткани медиальной преоптической области минимальные значения моноаминоксидазной активности характерны для 1,5–2-месячных крыс. Таким образом, максимальный уровень активности МАО для ткани медиальной преоптической области выявляется еще у молодых половозрелых крыс и, по всей видимости, не связан со старением.

Определенный интерес представляют полученные ранее сведения о возрастных изменениях содержания моноаминов (субстратов МАО) в ткани головного мозга и эпифиза крыс. Ранее в ткани гипоталамуса, наряду с повышением активности МАО, сопряженным со старением, было выявлено снижение содержания норадреналина и дофамина [6]. В отдельных областях гипоталамуса (передний и медиальный участки) обнаружено более низкое содержание норадреналина у 18–24-месячных крыс (при сравнении с 2-месячными животными) [8]; снижение содержания норадреналина в медиальном базальном гипоталамусе стареющих крыс описано также в работе [13]; в медиальном базальном гипоталамусе, так же как и в срединном возвышении, выявлено сниженное содержание дофамина у старых крыс [8, 13]. В настоящем исследовании в гипоталамических областях (медиальная преоптическая область и срединное возвышение) у стареющих крыс обнаружены наиболее высокие значения моноаминоксидазной активности. Поскольку МАО катализируют деградацию моноаминов, можно предположить, что сниженный при старении уровень норадреналина и дофамина в гипоталамических областях связан с повышением активности МАО.

Следует отметить, что в вышеупомянутых исследованиях, выполненных ранее [6, 8, 13], были использованы самцы крыс линии Вистар; настоящее исследование выполнено на самках той же линии и получены сходные по возрастным изменениям активности МАО результаты, согласующиеся также с данными о возрастных изменениях содержания моноаминов.

В ткани эпифиза старых крыс ранее были обнаружены сниженные уровни содержания норадреналина и дофамина в ночное время и серотонина в дневное время суток [11]. Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о повышении активности МАО в эпифизе при старении, что, возможно, является одной из причин выявленного ранее снижения содержания моноаминов.

Как известно, анатомические структуры, используемые в настоящем исследовании, связаны с центральной регуляцией репродуктивной функции в организме крыс. Для медиальной преоптической области характерна высокая плотность сосредоточения перикарионов гонадолиберинэргических нейронов, большая часть которых проецируется в срединное возвышение, откуда происходит секреция нейрогормона в кровь [12]. Относительно большое содержание тел нейронов, продуцирующих гонадолиберин, выявлено ранее в обонятельных бугорках [10]. Мелатонин и другие биологически активные соединения, продуцируемые эпифизом, оказывают влияние на гипоталамическую систему контроля репродуктивной функции [1]. Подобные факты дают основание предполагать, что развитие возрастной дисфункции репродуктивной системы связано с повышением активности МАО в данных структурах при старении.

***

*Авторы выражают благодарность М. Г. Степанову, Ю. П. Милютиной и Т. А. Мазур за техническую помощь при выполнении настоящего исследования.*

## Литература

1. *Анисимов В. Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.

2. *Вундер П. А.* Эндокринология пола. М.: Наука, 1980.

3. *Горкин В. З.* Аминоксидазы и их значение в медицине. М., 1981.

4. *Разыграев А. В., Арутюнян А. В.* Спектрофотометрический метод определения моноаминоксидазной активности в микроструктурах головного мозга крыс, основанный на реакции окисления кинурамина // Вестн. СПбУ. 2006. Сер. 3. Вып. 3. С. 114–118.

5. *Разыграев А. В., Арутюнян А. В.* Активность моноаминоксидазы в структурах головного мозга крыс // Нейрохимия. 2007. Т. 24. №. 3. С. 206–210.

6. *Bhaskaran D., Radha E.* Monoamine levels and monoamine oxidase activity in different regions of rat brain as a function of age // Mech. Aging Dev. 1983. Vol. 23. № 2. P. 151–160.

7. *Büyüköztürk A., Kanit L., Ersöz B.* et al. The effects of hydergine on the MAO activity of the aged and adult rat brain // EuroP. Neuropsychopharmacol. 1995. Vol. 5. №. 4. P. 527–529.

8. *Cano P., Cardinali D. P., Chacon F.* et al. Age-dependent changes in 24-hour rhythms of catecholamine content and turnover in hypothalamus, corpus striatum and pituitary gland of rats injected with Freund's adjuvant // BMC Physiology. 2001. Vol. 1. Article 14.

9. *Meites J.* Remembrance: neuroendocrinology and aging. A perspective // Endocrinology. 1992. Vol. 130. №. 6. P. 3107–3108.

10. *Merchenthaler I., Gores G., Setalo P., Petrusz P.* Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons and pathways in the rat brain // Cell Tiss. Res. 1984. Vol. 237. № 1. P. 15–29.

11. *Miguez J. M., Recio J., Sánchez-Barceló E., Aldegunde M.* Changes with age in daytime and nighttime contents of melatonin, indoleamines, and cathecholamines in the pineal gland: a comparative study in rat and Syrian hamster // J. Pineal Res. 1998. Vol. 25. №. 2. P. 106–115.

12. *Rivest S., Rivier C.* The role of corticotropin-releasing factor and interleukin-1 in the regulation of neurons controlling reproductive functions // Endocr. Rev. 1995. Vol. 16. № 2. P. 177–199.

13. *Simpkins J. W., Mueller G. P., Huang H. H., Meites J.* Evidence for depressed catecholamine and enhanced serotonin metabolism in aging male rats: possible relation to gonadotropin secretion // Endocrinology. 1977. Vol. 100. P. 1672–1678.

14. *Vera J. C.* Measurement of microgram quantities of protein by a generally applicable turbidimetric procedure // Analyt. Biochem. 1988. Vol. 174. P. 187–196.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 402–405

*A. V. Razygraev, A. V. Arutjunyan*

**PINEAL GLAND AND BRAIN STRUCTURES MONOAMINE OXIDASE ACTIVITY IN RATS OF DIFFERENT AGE**

D. O. Ott Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, 3 Mendeleevskaya liniya, St.Petersburg 199034, Russia;
e-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu

Total monoamine oxidase activity was investigated in the pineal gland (epiphysis) and in three brain structures with the use of spectrophotometric method based on kynuramine oxidative deamination, the product (4-hydroxyquinoline) formation being detected at 327 nm. Female Wistar rats used for the experiment were 1,5–2, 4–5 and over 12 months old. In the pineal gland, olfactory tubercle cortex and median eminence (with surrounding tissue) the lowest activities (nmol/min per mg of the protein, $M \pm m$) were found in the group of rats aged 4–5 months (1,20 ± 0,11; 0,62 ± 0,05 and 4,36 ± 0,25, respectively), whereas in the medial preoptic area the lowest activity was found in rats aged 1,5–2 months (1,55 ± 0,11). In all of the four structures the highest activities were found in the group of rats aged over 12 months (2,17 ± 0,40; 0,78 ± 0,04; 6,61 ± 0,56 and 2,01 ± 0,15, respectively). The data obtained agree with the hypothesis that low monoamine concentrations in some brain areas (including some hypothalamic structures) of aged rats, are due to, at least partly, an increase in monoamine oxidase activity.

***Key words:*** *monoamine oxidase, brain, pineal gland, aging, rats*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 577.71:595.7

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 406–413

*Ж. А. Новосельцева[1], В. Н. Новосельцев[1], Р. Аркинг[2]*

# ПРОВЕРКА ГИПОТЕЗЫ ОПТИМАЛЬНОСТИ ДЛЯ ДОЛГОЖИВУЩИХ МУШЕК *D. MELANOGASTER* ПРИ ИСКУССТВЕННОМ ОТБОРЕ

[1] Институт проблем управления РАН, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 65; e-mail: novoselc@ipu.ru;
[2] Государственный университет Уэйна, Детройт, Мичиган, 48202; e-mail: rarking@biology.boisci.wayne.edu

**Согласно эволюционным принципам, приспособленность организмов к условиям окружающей среды в ходе естественной эволюции стремится к оптимуму. В то же время вопрос об оптимальности популяций организмов, получаемых при искусственном отборе, практически не ставился. Поэтому в настоящей работе анализируется один штамм дрозофилы, который подвергался искусственному отбору на увеличение продолжительности жизни. Ранее методом математического моделирования было показано, что естественная популяция мушек *D. melanogaster*, содержащихся в лабораторных условиях, эволюционно оптимальна в смысле максимизации репродуктивного успеха при фиксированном распределении ресурсов между отдельными функциями организма. В работе предложен менее трудоемкий аналитический метод анализа и показано, что в ходе искусственного отбора в популяции происходит изменение распределения ресурсов между репродукцией и соматическим жизнеобеспечением в сторону уменьшения энергозатрат на репродукцию. С точки зрения максимизации репродуктивного успеха, такая популяция становится неоптимальной.**

***Ключевые слова: старение, оптимальность, искусственный отбор, дрозофила***

Согласно эволюционным принципам, приспособленность организмов к условиям окружающей среды в ходе эволюции стремится к оптимуму. Основными факторами оптимизации являются отбор, индуцированный условиями среды, и перераспределение ресурсов организма между отдельными функциями [5, 16]. Критерием оптимальности организма служит максимизация среднего числа потомков, оставляемых им в следующем поколении (репродуктивный успех). В частности, для плодовых мушек таким критерием может быть среднее число яиц, снесенных за время жизни.

Существует ряд способов анализа эволюционной оптимальности различных организмов. Метод Ван-Ноордвийка—де Йонг [8] дает графическое представление распределения ресурсов между поддержанием жизнедеятельности и репродукцией, но не позволяет сделать вывод об оптимальности того или иного распределения. В отличие от него, метод Партридж—Бертона [12] и теория одноразовой сомы Кирквуда [6] позволяют проверять оптимальность конкретных распределений ресурсов. Такие идеи были положены в основу метода проверки эволюционной оптимальности фенотипа плодовой мушки дрозофилы [10]; авторы этой работы предложили оценивать общие затраты ресурсов по измерениям темпа потребления кислорода на протяжении жизни мушки, а затраты ресурсов на репродукцию — по паттерну яйценесения в предположении о постоянной «ресурсной стоимости» одного яйца.

В работе [10] было показано, что естественная популяция мушек *D. melanogaster*, содержащихся в лабораторных условиях, эволюционно оптимальна в смысле максимизации репродуктивного успехов при фиксированном распределении ресурсов между отдельными функциями организма. Вопрос об оптимальности в эволюционном смысле популяций организмов, получаемых при искусственном отборе, практически не ставился. В работе [13] проанализировано, как в искусственных условиях содержания возникают популяции со свойствами, абсолютно невозможными в естественных условиях обитания. В этой связи особый интерес представляет возможность проверки того, как меняется распределение ресурсов в организме при искусственном отборе, оптимальны ли в эволюционном плане популяции долгоживущих мушек.

В последние десятилетия прошлого века был проведен целый ряд исследований по искусственному отбору у дрозофилы [3, 7, 14, 15]. Основной целью этих работ было получение популяций с измененной продолжительностью жизни. В частности, в работах Р.Аркинга [3] решалась задача получения мушек как с укороченной, так и с увеличенной продолжительностью жизнью. Для этого отбирались яйца, снесенные в первые дни жизни,

и яйца, снесенные в последние дни. Тем не менее, успешной оказалась лишь попытка получить долгоживущих мушек [3, 7].

Для суждения о распределении ресурсов между репродукцией и соматическим поддержанием оказалось необходимым иметь одновременно информацию как о несении яиц, так и о потреблении кислорода на протяжении жизни. Такая информация сегодня доступна лишь для популяций мушек *D. melanogaster* при искусственном отборе на увеличение продолжительности жизни [3].

Настоящую работу следует рассматривать как продолжение работы [10] в направлении формализации метода исследования и, как следствие, расширения круга рассматриваемых объектов. Гипотеза оптимальности проверяется для последовательных поколений линии долгоживущих плодовых мушек *D. melanogaster*, полученных в ходе искусственного отбора [3, 7].

## Материалы и методы

*Индивидуальный репродуктивный паттерн.* В данной работе метод проверки оптимальности применяется для ряда последовательных поколений долгоживущих мушек *D. melanogaster* штамма Уэйн Стейт, полученных путем искусственного отбора на увеличение продолжительности жизни. В ходе такого отбора потомство в каждом последующем поколении получалось только из яиц, снесенных на протяжении нескольких последних дней жизни [3, 7], в результате чего через 15–20 поколений продолжительность жизни мушек стабильно увеличивалась.

При анализе репродукции в популяциях было предложено использовать введенные нами в работе [9] понятия — индивидуального репродуктивного паттерна и понятие репрезентативной мушки.

Индивидуальный паттерн репродукции представляет собой унифицированное описание реальных цифровых последовательностей, отражающих количество ежедневно снесенных яиц. Модель репродуктивного паттерна предполагает, что несение яиц начинается через $t_0$ после вылупления, экспоненциально с постоянной времени $\tau_1$, выходя на уровень репродуктивной способности $M^*$, и до момента $T+t_0$ держится на этом уровне ($T \gg \tau_1$; все временные переменные измеряются в днях). С этого момента начинается старение — экспоненциальное снижение интенсивности яйценесения с постоянной времени $\tau$. Если обозначить интенсивность яйценесения через $M(x)$, где $x$ — возраст мушки, то

$$M(x) = \begin{cases} 0, \ 0 \le x \le t_0 \\ M^*(1 - e^{-(x-t_0)/\tau_1}), \ t_0 < x \le T + t_0 \\ M^* e^{-(x-T-t_0)/\tau}, \ t_0 < x \le T + t_0 \end{cases}. \quad (1)$$

При этом репродуктивный успех $U$, оцениваемый количеством яиц, отложенных за всю жизнь, определяется как $U=\int_0^L M(x)dx$, где $L$ — продолжительность жизни мушки и

$$U = \begin{cases} M^*(L - t_0 - \tau_1), \ t_0 + \tau_1 \le L \le T + t_0 \\ M^*(T - \tau_1 + \tau - \tau\rho), \ T + t_0 < L \end{cases}, \quad (2)$$

где $\rho = e^{-(L-T-t_0)/\tau}$.

Такой паттерн строится для каждой из мушек следующим образом (рис. 1). На индивидуальную зависимость яйценесения (на рисунке — тонкая флуктуирующая линия) методом наименьших квадратов накладывается единообразный трехстадийный паттерн (на рисунке — жирная линия): эти стадии — взросление (период до начала яйценесения), взрослость (период постоянного яйценесения) и старость — период экспоненциального снижения яйценесения.

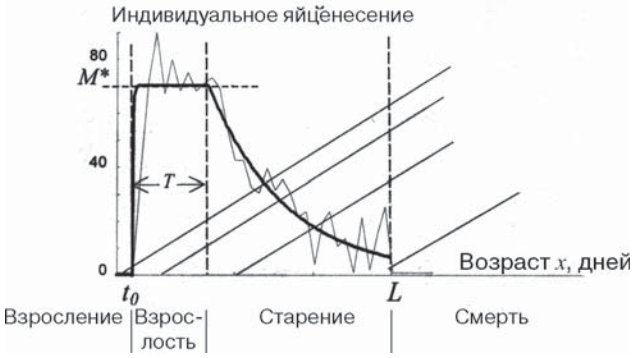



*Рис. 1. Индивидуальная плодовитость дрозофилы.*

*Представлен репродуктивный паттерн для мушки № 193 в популяции Уэйн Стейт: взросление включает в себя период $x \leqslant t_0$, взрослая стадия $t_0 < x \leqslant T+t_0$, а старение $T+t_0 < x$; темп яйценесения в стадии зрелости (репродуктивная способность) обозначен как $M^*$. Старение описывается функцией $M(x)=M^* \cdot exp[-(x-T-t_0)/\tau]$, где $\tau$ — постоянная времени старения. На рисунке $t_0=2$; $T=9{,}7$; $L=35$ (дней); $\tau=9{,}9$ (дней); а $M^*=70{,}6$ (яиц/день)*

В настоящей работе в качестве исходной популяции (нулевого поколения) рассматривается популяция дрозофилы *D. melanogaster*, содержащаяся в лабораторных условиях в Университете Уэйн Стейт в г. Детройт, США [3, 7].

*Репрезентативная мушка.* Репрезентативной мушкой для некоторой популяции называется такая мушка, у которой каждый из параметров репродуктивного паттерна равен среднему значению этого параметра по всем индивидуальным паттернам мушек в рассматриваемой популяции.

Параметризация паттерна яйценесения использовалась и в [10]. Именно параметризация позволила поставить вопрос об оптимальности, поскольку решение задачи ведется в количественной форме, а количественные показатели яйценесения могут быть получены исключительно из параметризации паттерна яйценесения. Однако в статье [10] параметризация яйценесения велась не для индивидуумов, а для популяции в целом: сначала собиралась информация о среднем (на мушку) количестве яиц за каждый день, а затем эта кривая аппроксимировалась тем же самым трехстадийным паттерном. В [9] было показано, что

такая аппроксимация маскирует индивидуальные характеристики, «размазывая» моменты смены разных стадий.

Динамика параметров паттернов яйценесения репрезентативной мушки для последовательных поколений линии долгоживущих мушек показана на рис. 2. Очевидно, что в результате искусственного отбора достигается увеличение средней продолжительности жизни, однако репродуктивная способность при этом уменьшается. Общий репродуктивный успех сначала снижается из-за уменьшения репродуктивной способности. Однако затем он начинает увеличиваться, и в конце процесса искусственного отбора за счет увеличения периода репродукции превышает начальный уровень.

*Гомеостатическая модель старения.* Гомеостатическая модель старения позволяет связать продолжительность жизни $L$ с уровнем потребления кислорода $W(x)$ ($\mu lO_2$/день) и с обусловленной оксидативными повреждениями скоростью снижения гомеостатической способности $R(x)=\beta W(x)$, где $\beta$ — коэффициент чувствительности (оксидативная уязвимость организма).

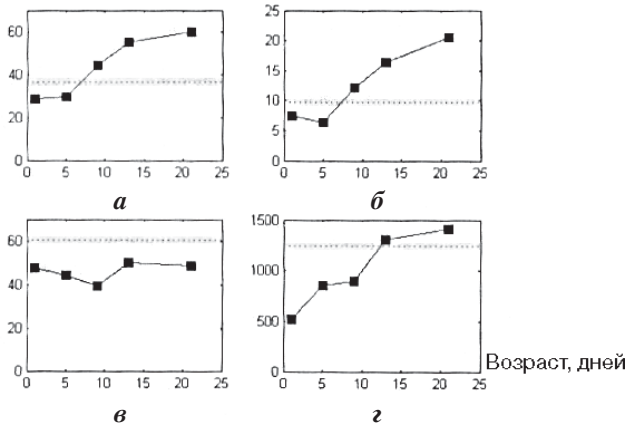



*Рис. 2. Изменение параметров репрезентативной мушки в функции номера поколения при искусственном отборе:*

*a — продолжительность жизни L (дней) как функция номера поколения; b — постоянная времени периода репродуктивного старения τ (дней); c — репродуктивная способность $M^*$ (яиц/день); d — репродуктивный успех U (яиц за время жизни). Для сравнения пунктирной линией отмечено значение соответствующего параметра для 0-го поколения*

Предполагается [1, 11], что гомеостатическая способность $S(x)$ в процессе жизни изменяется по закону $S(x)=S_0\exp[-\int_0^x R(t)dt]$, и ее уменьшение выражается в прогрессирующем снижении кислородного ресурса в клетках $Q(x)=P-W(x)/S(x)$, где $P$ — атмосферное давление. При полном исчерпании ресурса $Q(L)=0$, так что наступает естественная смерть от старости. Из последних соотношений легко получается следующее уравнение:

$$-\frac{1}{\beta}\ln\frac{W(L)}{S_0P}=\int_0^L W(t)dt. \qquad (3)$$

Поскольку, в соответствии с вышеприведенным допущением, потребление кислорода представляет собой сумму двух компонент ($W_m$ — расход на поддержание жизнедеятельности и $W_r(x)$ — расход на репродукцию), пропорциональный интенсивности яйценесения с коэффициентом пропорциональности $\lambda$, то соотношение (3) можно переписать:

$$-\frac{1}{\beta}\ln\frac{W_m+W_r(L)}{S_0P}=W_mL+\lambda U, \qquad (4)$$

где $\lambda$ — «кислородная стоимость» одного снесенного яйца.

*Распределение энергетических ресурсов при искусственном отборе.* В работе [4] приводятся данные о потреблении кислорода для контрольной линии самок штамма дрозофил Уэйн Стейт и для долгоживущих самок, полученных в 21-м поколении при искусственном отборе. На основе этих экспериментальных данных с использованием метода наименьших квадратов можно установить реальное разделение потребления кислорода на константную составляющую $W_m$ и составляющую $W_r$, пропорциональную паттерну яйценесения. Тогда можно определить и коэффициент

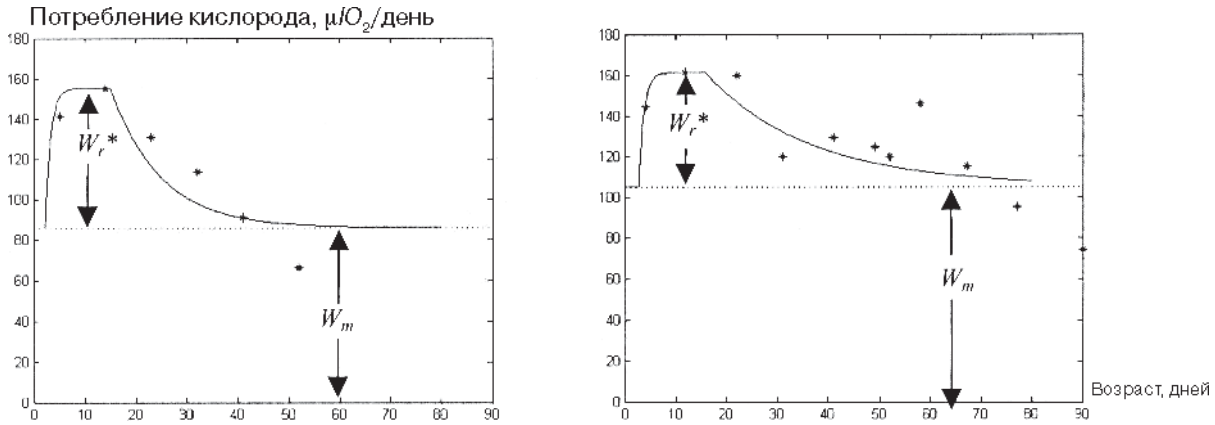



*Рис. 3. Потребление кислорода и его разделение на нужды яйценесения и соматического поддержания организма для начального и конечного поколений мушек Уэйн Стейт при искусственном отборе.*

*Звездочки — экспериментальные точки [4], пунктиром показана линия, разделяющая расход на репродукцию (сверху) и постоянный расход на соматическое поддержание (внизу); видно, что в результате отбора произошло перераспределение в потреблении кислорода в пользу расходов на соматическое поддержание организма; при пересчете данных работы [4] учитывалось, что средний вес самки Уэйн Стейт — 1,28 мг*

пропорциональности λ (который трактуется как энергетическая цена одного яйца). Полученные результаты иллюстрированы двумя графиками рис. 3, построенными для 0-го и 21-го поколений.

Отметим, что для 0-го поколения $W_m$=85,8 (μ$lO_2$/день), $W_r^*$=69,6 (μ$lO_2$/день), а для 21-го — $W_m$=103,7 (μ$lO_2$/день), $W_r^*$=56,0 (μ$lO_2$/день). Если учесть, что $W_r^*=\lambda M^*$ и для рассматриваемых поколений $M^*$=60,5 (яиц/день) и 48,7 (яиц/день), соответственно, то в обоих случаях получаем приблизительно одинаковую цену яйца $\lambda$=1,15 (μ$lO_2$/яйцо).

Таким образом, можно констатировать значительное перераспределение ресурсов в пользу поддержания жизнедеятельности, происходящее в ходе искусственного отбора. Обозначим через $k$ отношение $W_r^*/W_m$. Отмеченное перераспределение происходит за счет уменьшения затрат на репродукцию от $k$=0,81 в исходном (контрольном) поколении до $k$=0,54 в последнем поколении, полученном при искусственном отборе. Следовательно, искусственный отбор приводит к тому, что мушки с большими значениями $k$ элиминируют из исходно гетерогенной популяции, тогда как мушки с меньшими значениями $k$ начинают превалировать. Такое перераспределение кажется естественным, поскольку увеличение продолжительности жизни даже при снижении репродукции может привести к увеличению репродуктивного успеха.

Сводный перечень параметров, описывающих мушку на разных стадиях отбора, приведен в табл. 1. Отметим, что ряд параметров во всех поколениях сохраняет неизменные значения: $\lambda$=1,15; $\tau_1$=1; $\beta=2{,}24\cdot10^{-4}$.

*Гипотеза оптимальности для плодовых мушек.* Оптимальность в настоящей статье понимается как получение максимального репродуктивного успеха при фиксированном распределении энергии организма между репродукцией и поддержанием жизнедеятельности.

По аналогии с подходом Партридж и Бертона [12], в работе [10] предлагается следующий подход. Сначала на плоскости ($W_m$,$W_r^*$) строится совокупность линий уровня $U$-контуров с одинаковыми уровнями репродуктивного успеха. Затем на график наносится линия эволюционных ограничений $W_r^*=kW_m$. В таком виде эволюционное ограничение отражает очевидный парадокс: чтобы иметь эффективную репродукцию, каждый организм должен иметь и более мощную ее поддержку со стороны всех прочих своих проявлений, откуда и следует пропорциональность обеих величин. Эта линия делит всю плоскость на «возможные» и «невозможные» решения. Точка на границе этих областей, в которой происходит касание ограничительной линии и некоторой линии уровня, и является оптимальной. По мере увеличения общего ресурса ($W_r^*+W_m$) линия эволюционных ограничений сначала пересекает контуры со все возрастающими значениями $U$, но затем начинает пересекать контуры с уменьшающимися значениями $U$. Точка «перелома», очевидно, и дает максимально допустимую величину репродуктивного успеха $U$. Таким образом, имея набор линий уровня $U$ и линию эволюционных ограничений, можно одновременно определить как оптимальные значения $W_r^*$ и $W_m$, так и оптимальное значение $U$.

*Таблица 1*

**Изменение параметров, описывающих репрезентативную мушку, в ходе искусственного отбора**

| Параметр | Номер поколения | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0-е | 1-е | 5-е | 9-е | 13-е | 21-е |
| $L$ | 36,4 | 28,6 | 29,4 | 44,5 | 55,2 | 59,8 |
| $M^*$ | 60,5 | 47,9 | 44,3 | 39,3 | 50,2 | 48,7 |
| $T$ | 12,8 | 4,5 | 14,5 | 13,6 | 13,9 | 13,1 |
| τ | 9,7 | 7,4 | 6,3 | 12,1 | 16,4 | 20,6 |
| $t_0$ | 2,3 | 3,4 | 2,3 | 3,2 | 3,5 | 2,7 |
| $U$ | 1240 | 520 | 855 | 892 | 1310 | 1414 |
| $W_m$ | 85,8 | 102 | 94 | 83,7 | 106,9 | 103,7 |
| $S_0$ | 1,72 | 1,53 | 1,55 | 1,72 | 4,03 | 4,31 |

В настоящей работе сложный и трудоемкий процесс моделирования контуров с постоянным репродуктивным успехом, использованный ранее [2, 10], заменяется решением простых аналитических уравнений, а предположение об ограничениях сохраняется.

Из (4) с учетом (2) следует, что на плоскости ($W_m$,$W_r^*$) линии уровня, соответствующие одному и тому же репродуктивному успеху $U$=const, описываются (при $C=\lambda U$) следующими уравнениями:

$$\begin{cases} W_m(T+t_0-\tau\ln\rho)+\dfrac{1}{\beta}\ln\dfrac{W_m+W_r^*\rho}{S_0P}=-C; & \rho=(T-\tau_1+\tau-\dfrac{C}{W_r^*})/\tau;\ \dfrac{C}{T-\tau_1+\tau}<W_r^*\le\dfrac{C}{T-\tau_1}; \\ W_m(t_0+\tau_1+\dfrac{C}{W_r^*})+\dfrac{1}{\beta}\ln\dfrac{W_m+W_r^*}{S_0P}=-C; & \dfrac{C}{T-\tau_1}<W_r^*<S_0Pe^{-\beta C}. \end{cases} \quad (5)$$

Если воспроизвести на плоскости ($W_m$,$W_r^*$) линии уровня (5) совместно с прямой $W_r^*=kW_m$, то для любого заданного значения $k$ максимальное значение $C$ получается в точке касания прямой $W_r^*=kW_m$ и некоторой линии уровня. Эта линия в районе касания описывается первым из уравнений (5). В самой точке касания наклон линии, очевидно, равен $k$, что дает возможность записать соотношение для $\rho_{opt}$ (значения ρ в этой точке) в зависимости от $k$:

$$\frac{(k\theta/\tau+1)(T+t_0-\tau\ln\rho_{opt}+k(\theta-\tau\rho_{opt}))}{\overline{T}(1+k\rho_{opt})}=-\ln\frac{k\theta/\tau+1}{\beta\overline{T}S_0P}, \quad (6)$$

где $\theta=T-\tau_1+\tau$, $\overline{T}=\theta/\rho_{opt}-\tau-T-t_0+\tau\ln\rho_{opt}$. Тогда координаты точки оптимума и оптимальное значение $C$ удается выразить как явные функции $k$ и $\rho_{opt}$:

$$W^*_{r\,opt}=kW_{m\,opt}=\frac{k(k\theta/\tau+1)}{\beta\overline{T}(1+k\rho_{opt})}; \quad (7)$$

$$C_{opt}=W^*_{r\,opt}(\theta-\tau\rho_{opt}). \quad (8)$$

Соответственно, оптимальное значение репродуктивного успеха при заданном $k$ будет определяться как , а его сравнение с реальным значением даст основание для вывода об оптимальности или неоптимальности рассматриваемой популяции.

## Результаты и обсуждение

Как упоминалось выше, в настоящей работе вместо моделирования уравнений истории жизни

использовались аналитические вычисления, что позволило не только сократить время на решение задачи, но и повысить точность полученных результатов. Построенные линии уровня и линия эволюционных ограничений для исходного (нулевого) поколения приведены на рис. 4, а.

На плоскости ($W_m$, $W_r^*$) сплошными линиями показаны линии уровня $U$=const, построенные в соответствии с уравнениями (5) при значениях остальных параметров, заданных в табл. 1. Пунктирная линия соответствует экспериментальному значению $U$=1240. Прямая $W_r^*=0{,}81W_m$ характеризует эволюционное ограничение — полученное из эксперимента распределение затрат на поддержание жизнедеятельности и репродукцию.

Из рисунка видно, что указанная прямая практически касается линии уровня $U$=1240. Точный расчет по формулам (6)—(8) дает для гипотетически оптимального значения $U_{opt}$=1246. Таким образом, можно утверждать, что исходная популяция является оптимальной с точки зрения максимизации репродуктивного успеха при рассматриваемом распределении энергетических затрат.

Графики для промежуточных поколений (1-го, 5-го, 9-го, 13-го и 21-го) с сохранением тех же обозначений приведены на рис. 4, б—е. Гипотетически оптимальные значения репродуктивного успеха для этих поколений равны соответственно 505, 837, 932, 1447 и 1532 яйцам. Реальные цифры яйценесения для тех же поколений составляют 520, 855, 892, 1310 и 1414 яиц.

Хорошим показателем близости реального решения к гипотетически оптимальному является относительная разница между ними. Эта разница (в абсолютных значениях и в процентах к оптимальному значению) для различных поколений приведена в табл. 2.

*Таблица 2*

**Отклонения от оптимальных значений репродуктивного успеха в ходе искусственного отбора**

| Отклонение | Номер поколения | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0-е | 1-е | 5-е | 9-е | 13-е | 21-е |
| Абсолютное | +6 | +15 | –18 | –40 | –137 | –118 |
| % | +0,5 | +2,9 | –2,1 | –4,9 | –9,5 | –7,7 |

Анализ данных этой таблицы говорит о том, что на начальных этапах процесса отбора (в поколениях 1 и 5) оптимальность сохраняется. Однако с 9-го поколения начинается отход от оптимальности в сторону недостаточного использования ресурса, выделяемого на репродукцию. При заданном распределении ресурсов, когда на репродукцию расходуется 54 % от расхода энергии на поддержание сомы, реальная точка яйценесения все дальше отстоит от гипотетически оптимальной точки. Однако в последующих поколениях (13-м и 21-м) отклонение от оптимальности практически стабилизируется.

Таким образом, можно констатировать, что искусственный отбор на увеличение продолжительности жизни переводит популяцию из оптимального (в 0-м поколении) в неоптимальное состояние, которое заметно уже после девяти поколений отбора.

Ранее методом математического моделирования было обнаружено, что контрольная популяция дрозофилы, содержащаяся в неволе, эволюционно оптимальна с точки зрения максимизации репродуктивного успеха при фиксированном разделении ресурсов [10]. Ресурс в этой работе делился на две компоненты — одну, направленную на репродукцию, и другую, связанную с сохранением сомы.

В работе [10] было использовано несколько разных методов проверки оптимальности (метод Ван-Ноордвийка—де Йонг, метод Партридж—Бэртона и метод, основанный на теории одноразовой сомы Кирквуда), показавшие, что фенотип, соответствующий такой популяции, оптимален. Однако вычислительные сложности, связанные с моделированием, не давали возможности повторения проведенного рассмотрения для всего процесса искусственного отбора у дрозофилы штамма Уэйн Стейт.

В ходе настоящей работы были использованы понятия, введенные в работе [9], уже после появления статьи [10]. Понятия индивидуального репродуктивного паттерна и репрезентативной мушки позволили составить систему уравнений для репродукции у дрозофилы. Эти уравнения не только дали возможность успешно решить задачу построения сложных наборов линий уровня для репродуктивного успеха разных популяций, но и повысили точность обработки исходных данных.

Хотя сами исходные данные для анализа оптимальности в процессе искусственного отбора довольно ограничены (исходное поколение насчитывало 493 мушки, а в каждом из последующих поколений было около 60 мушек), полученные результаты убедительны. Картина сменяющихся поколений получилась достаточно устойчивой, а увеличивающаяся в ходе процесса искусственного отбора разница между реальным репродуктивным

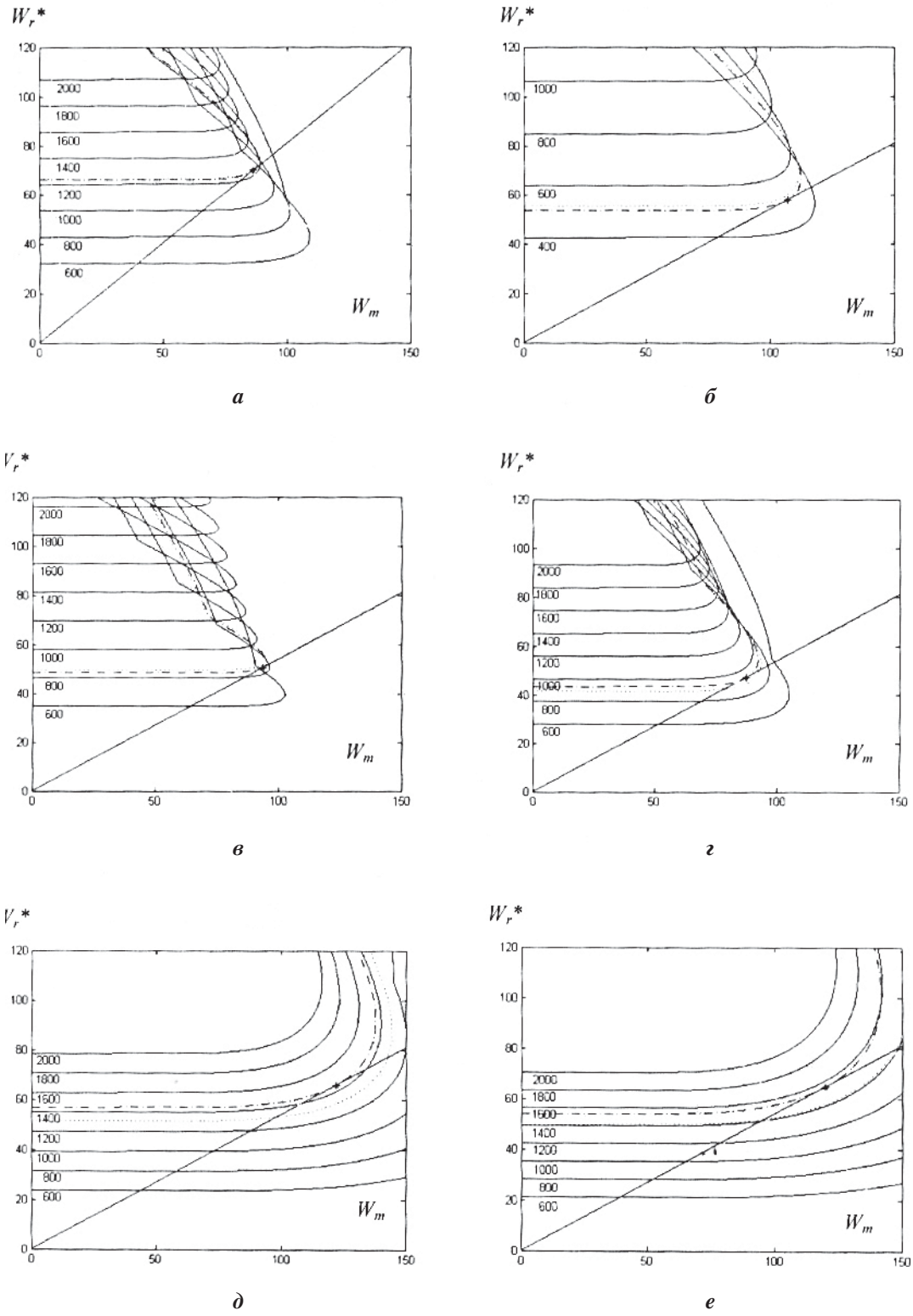



*Рис. 4. Линии уровня и линия ограничений для различных поколений D. melanogaster. Показаны соответствующие значения репродуктивного успеха U. Точечный контур соответствует экспериментально наблюдавшемуся репродуктивному успеху, пунктир — контур с оптимальным $U_{opt}$.*

*а — 0-е поколение; прямая $W_r^*=0{,}81W_m$ (линия ограничений) касается линии уровня U=1240, что говорит об оптимальности исходной популяции; б—е — последующие поколения (1-е, 5-е, 9-е, 13-е и 21-е); линия ограничений $W_r^*=0{,}54W_m$; в 1-м и 5-м поколениях оптимальность сохраняется — практически происходит касание оптимального контура; начиная с 9-го поколения, оптимальность начинает нарушаться; в поколениях 13 и 21 популяция уже явно не оптимальна*

успехом и гипотетически оптимальным его значением выглядит непротиворечиво.

В ходе искусственного отбора в популяции были выявлены следующие изменения. После начала процесса отбора происходит изменение условий окружающей среды. Для репродукции в гетерогенной популяции начинают использоваться лишь яйца, снесенные самыми долгоживущими мушками в конце жизни. Поскольку в исходном поколении такие мушки составляют «периферийную» часть, а яйца, снесенные основной частью мушек, из репродукции исключаются, то получившаяся в первом отобранном поколении популяция оказывается резко ослабленной. Репродуктивный успех $U$ снижается более чем вдвое (с 1240 до 520).

Это означает, что из исходно гетерогенной по $k$ популяции отбирается только та ее часть, у которой $k$ сильно уменьшено. Если в начальной популяции среднее значение $k$=0,81, то в 21-м поколении эта величина оказывается равной $k$=0,54. По нашему предположению, эта величина принимает такое значение, начиная с 1-го поколения.

Далее начинается процесс увеличения продолжительности жизни и «репродуктивной мощности» мушек. Если в первых отобранных поколениях (с 1-го по 9-е) репродуктивный успех ниже, чем в исходной популяции, то в последних поколениях (13-м и 21-м) он увеличивается и делается выше исходного.

Почему же в естественных условиях мушки с увеличенным репродуктивным успехом не вытесняют менее плодовитых и более короткоживущих «оптимальных» мушек 0-го поколения? Очевидно, спустя какое-то время оптимальные мушки окажутся в предпочтительном положении за счет более короткого периода смены поколений. По всей видимости, математические расчеты позволят проверить это предсказание.

Конечно, при рассмотрении столь сложной проблемы, как анализ оптимальности при искусственном отборе, авторам пришлось делать многочисленные допущения. Так, на основании экспериментальных данных было установлено, что «кислородная стоимость» яйца в 0-м и в 21-м поколениях была одинаковой, $\lambda$=1,15 (μ$lO_2$/яйцо). Нами было сделано предположение о том, что эта величина остается неизменной на протяжении всего процесса отбора.

Другое допущение, пожалуй, более существенно. Речь идет о формулировке эволюционных ограничений на процесс отбора. В работе [10] это ограничение было введено в форме $W_r^*=kW_m$. В качестве мотивации такого выбора приводилось соображение о том, что увеличенная репродукция потребует от организма и увеличенных расходов на соматическое обеспечение репродуктивного процесса, что и приводит к пропорциональности $W_r^*$ и $W_m$. Такое соображение, однако, не вполне отвечает реальности. В целом, требование того, чтобы увеличение энергозатрат на репродукцию сопровождалось пропорциональным увеличением энергозатрат на выполнение всех других функций организма, является излишне строгим. Хотя такие предположения и не противоречат основным положениям теории эволюционной оптимальности, в будущих исследованиях этому вопросу следует уделить больше внимания.

## Выводы

В результате, удалось продемонстрировать, что в ходе искусственного отбора в эволюционирующей популяции происходит целый ряд закономерных изменений. Сначала было показано, что закономерно меняются параметры репродуктивного паттерна (см. рис. 2), затем — что в поколениях, полученных в ходе искусственного отбора, распределение энергетических затрат меняется в сторону уменьшения доли, выделяемой на репродукцию. Таким образом, в ходе искусственного отбора происходит перераспределение ресурсов организма — уменьшение репродуктивных расходов и увеличение соматических. Однако даже эта уменьшенная энергетическая квота используется не полностью, популяция делается неоптимальной и удаляется от точки оптимума.

## Литература


1. *Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А., Яшин А. И.* Старение насекомых. II. Гомеостатическая модель // Успехи геронтол. 2000. Вып. 4. С. 132–140.

2. *Новосельцев В. Н., Аркинг Р., Новосельцева Ж. А., Яшин А. И.* Междисциплинарное моделирование системных механизмов управления репродукцией и старением // Пробл. управл. 2004. № 4 С. 27–40.

3. *Arking R.* Genetic and environmental determinants of longevity in *Drosophila* // In: Evolution of longevity in animals / Woodhead A. D. and Thompson K. H., eds. New York and London: Plenum press, 1987. P. 1–22.

4. *Arking R., Buck S., Wells R. A., Pretzlaff R.* Metabolic rates in genetically based long lived strains of *Drosophila* // Exp. Geront. 1988. Vol. 23. P. 59–76.

5. *Fisher R. A.* The Genetical Theory of Natural Selection // Dover Publ., N.Y. 1958. P. 47.

6. *Kirkwood T. B. L.* The disposable soma theory of aging: evidence and implications // Neth. J. Zool. 1993. Vol. 43. P. 359–363.

*7. Luckinbill L. S., Arking R., Clare M. J.* et al. Selection for delayed senescence in *Drosophila melanogaster* // Evolution. 1984. Vol. 38. P. 996–1003.

*8. Noordwijk A. J., De Jong G.* Acquisition and allocation of resources: their influence on variation in life history tactics // Amer. Nat. 1986. Vol. 128. № 1. P. 137–142.

*9. Novoseltsev V. N., Novoseltseva J. A., Yashin A. I.* What does a fly individual fecundity pattern look like? The dynamics of resource allocation in reproduction and ageing // Mech. Aging Devel. 2003. Vol. 124. P. 605–617.

*10. Novoseltsev V. N., Arking R., Novoseltseva J. A., Yashin A. I.* Evolutionary optimality applied to *Drosophila* experiments: hypothesis of constrained reproductive efficiency // Evolution. 2002. Vol. 56. № 6. P. 1136–1149.

*11. Novoseltsev V. N., Carey J., Liedo P.* et al. The reversal of aging in virgin female fruit flies: an anticipation of oxidative damage hypothesis // Exp. Geront. (USA). 2000. Vol. 35. P. 971–987.

*12. Partridge L., Barton N.* Evolution of aging: testing the theory using *Drosophila* // Genetica. 1993. Vol. 91. P. 89–98.

*13. Reznick D., Nunney L., Tessier A*. Big houses, big cars, superfleas and the costs of reproduction // TREE. 2000. Vol. 15 (10). P. 421–425.

*14. Rose M. R.* Laboratory evolution of postponed senescence in *Drosophila melanogaster* // Evolution. 1984. Vol. 38. P. 1004–1010.

*15. Stearns S. C.* Life history evolution: successes, limitation, and prospects // Naturwissenschaften. 2000. Vol. 87. № 11. P. 476–486.

*16. Williams G. C.* Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence // Evolution. 1957. Vol. 11. P. 398–411.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 406–413

*J. A. Novoseltseva[1], V. N. Novoseltsev[1], R. Arking[2]*

**TESTING OF OPTIMALITY HYPOTHESIS FOR LONGEVOUS FLIES *D. MELANOGASTER* UNDER ARTIFICIAL SELECTION**

[1] Institute of Control Sciences RAS, 65 Profsoyuznaya ul., Moscow 117997, Russia; e-mail: novoselc@ipu.ru; [2] Wayne State University, Detroit, Michigan 48202; e-mail: rarking@biology.boisci.wayne.edu

In agree with evolutionary principles the fitness of the organisms to environmental condition in a course of natural evolution moves to the optimum in the sense of maximization of reproductive success. Nonetheless, the optimality problem practically was never risen as regards to artificial selection. In the paper a *Drosophila* strain is analyzed which was subjected to artificial selection for longevity. Beforehand, mathematical modeling showed that natural *Drosophila* population held in captured condition was evolutionary optimal in the sense of maximization of reproductive success when resource allocation has been fixed between different functions of the organism. In the paper the less laborious analytical technique to analyze the optimality problem is proposed and it is shown that under artificial selection the resource allocation between the reproduction and somatic maintenance changes towards diminution of the resource devoted to reproduction. Such a population from the point of view of maximization of reproductive success loses the optimality characteristics and becomes non-optimal.

***Key words**: aging, optimality, artificial selection, Drosophila*

© А. Е. Кратнов
УДК 577.12:616.12-005.4-053

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 414–419

*А. Е. Кратнов*

# ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КИСЛОРОДЗАВИСИМОГО МЕТАБОЛИЗМА И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Государственная медицинская академия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5; e-mail: kratnov@mail.ru

**Наблюдался 121 больной с ишемической болезнью сердца (ИБС) от 35 до 85 лет. Все пациенты были разделены на две группы — зрелого и пожилого возраста: 1-я группа — женщины 35–55 лет и мужчины 35–60 лет, 2-я — женщины старше 55 и мужчины старше 60 лет. Контрольной группой служили 47 пациентов от 18 до 56 лет без достоверно верифицированной ИБС. В течение года с момента поступления в стационар умерли от сердечно-сосудистых причин 11 (9,1 %) больных. Все умершие (средний возраст 71,4±7,4 года) были пациентами 2-й группы. После проведения регрессионного анализа установлено, что среди разных показателей (увеличение уровня белка в моче, содержания мочевины, креатинина, *IL*-6 и фактора фон Виллебранда в крови, частоты сердечных сокращений) с повышением риска летального исхода было также связано увеличение уровня миелопероксидазы на фоне снижения активности антиоксидантной защиты (глутатионредуктазы) в нейтрофилах. При этом у пациентов 2-й группы, в отличие от 1-й, при поступлении в стационар выявлялось снижение активности антиоксидантной защиты (каталазы) в нейтрофилах на фоне увеличения содержания *IL*-6 в крови, которое не зависело от наличия у них сахарного диабета II типа и не было связано с систолической дисфункцией левого желудочка сердца. Можно полагать, что наступающее по мере старения организма угнетение антиоксидантной защиты нейтрофилов способствует в условиях стресса неконтролируемому производству ими активных форм кислорода, повреждающих эндотелий и нарушающих гемостаз, что приводит к смерти.**

***Ключевые слова: старение, нейтрофилы, активные формы кислорода, антиоксиданты, ишемия миокарда***

В последние годы получены данные, свидетельствующие, что нейтрофилы (НФ) не только являются одним из основных факторов ишемического и реперфузионного повреждения миокарда; увеличение их количества в периферической крови также относится к прогностическим маркерам риска смерти после перенесенного инфаркта миокарда [10, 25]. Доказано, что приток НФ в зону ишемии миокарда приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, которая тоже связана с риском фатального исхода у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) [29, 30]. Важная роль в развитии дисфункции эндотелия принадлежит свободным кислородным радикалам, которые образуют активированные НФ в процессе реперфузии ишемизированного миокарда [27]. Полагается, что одним из механизмов активации свободнорадикальных процессов в ишемизированной ткани при ИБС является необратимое угнетение активности антиоксидантных ферментов вследствие избыточного накопления активных форм кислорода [7]. Несмотря на то, что с возрастом увеличивается риск смерти от сердечно-сосудистых причин, недостаточно данных о его влиянии на кислородзависимый метаболизм и состояние антиоксидантной защиты НФ.

В данном исследовании проведено изучение кислородзависимого метаболизма и антиоксидантной защиты НФ, содержания в крови С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α) и фактора фон Виллебранда у больных с ИБС различных возрастных групп.

## Материалы и методы

Всего в исследование были включены 168 человек. С ишемической болезнью сердца обследован 121 (72 %) пациент (средний возраст 65,5±10,9 года), из которых 56 (46,3 %) больных были с нестабильной стенокардией и 65 (53,7 %) — с инфарктом миокарда (16 — без зубца *Q* и 49 — с зубцом *Q*). Сахарный диабет II типа (СД) был диагностирован у 37 (30,6 %) пациентов с ИБС. Все больные с ИБС при поступлении в стационар были разделены на две возрастные группы — зрелая и пожилая: 1-я группа — женщины от 35 до 55 лет и мужчины от 35 до 60, 2-я — женщины старше 55 лет и мужчины старше 60. При поступлении больного в стационар регистрировали курение, наличие артериальной гипертензии и перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе. Наблюдение за больными с ИБС продолжалось 12 мес с момента включения

в исследование. За это время умерли от сердечно-сосудистых причин 11 (9,1 %) больных, из них без диабета 7 (63,6 %) пациентов.

В качестве группы контроля в исследование были включены 47 пациентов (средний возраст 38,9±12,9 года), госпитализированных в кардиологическое отделение Дорожной клинической больницы на станции Ярославль ОАО «Российские железные дороги» для профессионального осмотра, проведенного согласно приказу № 796 с целью выявления противопоказаний для осуществления работ, связанных с движением поездов и маневровой работой. Для исключения ИБС всем пациентам контрольной группы выполнялась электрокардиография (ЭКГ), велоэргометрия, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография.

НФ выделяли из крови, взятой при поступлении пациентов в блок интенсивной терапии кардиологического отделения стационара, в двойном градиенте плотности фиколла-верографина 1,077 и 1,092 г/мл. С целью изучения образования в НФ супероксидного анион-радикала использовался тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), который проводили количественным спектрофотометрическим методом по T. A. Gentle и R. A. Thompson (1990) [22]. Активность глутатионредуктазы в лизате нейтрофилов определяли спектрофотометрическим методом по степени окисления НАДФ•Н [6]. Определение пероксида водорода в клетках проводилось количественным спектрофотометрическим методом по A. Pick и Y. Keisari. Определение содержания лактата в фагоцитах проводилось энзиматическим колориметрическим методом, основанным на способности пероксида водорода, образующегося при превращении лактата в пируват под действием лактатоксидазы, взаимодействовать с *n*-хлорфенолом и 4-аминоантипирином. Активность миелопероксидазы в лизате фагоцитов оценивали количественным спектрофотометрическим методом с использованием 0,04 % раствора ортофенилендиамина на фосфатном буфере. Определение активности каталазы в НФ основывалось на способности пероксида водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс. Уровень малонового диальдегида в сыворотке крови определяли непрямым методом, основанном на его способности взаимодействовать с тиобарбитуровой кислотой при высокой температуре и низкой *pH* с образованием окрашенного комплекса [1]. Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли по методу A. Digean и B. Mayer в модификации В. Гашковой и соавт. (1978) [3]. Определение в сыворотке крови концентрации фактора фон Виллебранда (ФфВ), увеличение содержания которого отражает генерализованную эндотелиальную дисфункцию [26], проводилось с помощью твердофазного иммуноферментного метода с использованием коммерческих реактивов фирмы DAKO (Дания) и международных стандартов (NIBSC, Англия). Уровни интерлейкина-6 (*IL*-6) и фактора некроза опухоли α (*TNF*α) определялись в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов ProCon *IL*-6 и *TNF*-α ООО «Протеиновый контур» (Россия, Санкт-Петербург). Концентрацию *C*-реактивного белка определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа по J. Highton и P. Hessian [23].

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ STATISTICA 5.5. Сравнение дискретных величин осуществляли с использованием критерия $\chi^2$ с коррекцией по Yates. Для сравнения средних непрерывных величин с нормальным распределением применяли групповой *t*-тест, с неправильным распределением — непараметрический критерий Манна–Уитни. Связь возможных факторов с риском фатального исхода в течение года наблюдения оценивалась в модели логистической регрессии. Данные исследований представлены в виде их средних значений и стандартного отклонения (*M*±*SD*). Различия между группами считались статистически значимыми при $p<0,05$.

## Результаты и обсуждение

При разделении больных с ИБС на возрастные группы выявлено, что среди пациентов 2-й группы было достоверно больше пациентов с нестабильной стенокардией и СД (табл. 1). У больных 1-й группы достоверно чаще встречался инфаркт миокарда с зубцом *Q*, среди них было больше курящих. Достоверных различий по наличию артериальной гипертензии и перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе у больных двух групп не выявлено. Все умершие (средний возраст 71,4±7,4 года) в течение года наблюдения были пациентами 2-й группы. Установлено, что при поступлении в стационар у пожилых пациентов, по сравнению с больными зрелого возраста, были достоверно выше уровни триглицеридов (196,9±131>179,1±90,5 мг/дл; $p=0,01$), холестерина (244,4±71,3>238±49,8 мг/дл; $p=0,004$), креатинина (0,6±1>0,1±0,3 мкмоль/л; $p=0,005$), глюкозы капиллярной крови (6,3±5,3>4,8±1,2 ммоль/л; $p=0,04$), лактата в НФ (1,9±1>1,5±0,7 ммоль/л; $p=0,005$), ФфВ (2,9±1,3>2±1,2 МЕ/мл; $p=0,01$), *IL*-6 (54,8±52,6>21,5±19,7 пг/мл; $p=0,01$), *C*-реактивного белка (28,7±41,9>17,3±31,4 мг/л; $p=0,02$), белка в моче (0,03±0,09>0,006±0,02 мг/дл; $p=0,04$). Также у данных пациентов была достоверно ниже активность каталазы (276,6±150,3<619±375,3 мкат/л; $p=0,000001$) и глутатионредуктазы (54,3±48,9<72,4±54,5 нмоль·л$^{-1}$·с$^{-1}$; $p=0,04$) в НФ. Показатели фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) сердца у пациентов 2-й группы были недостоверно ниже, чем в 1-й (47,3±10,3<54,2±10,8 %). Приведенные данные свидетельствует, что у пожилых больных, в отличие от пациентов зрелого возраста, наблюдается более выраженная эндотелиальная дисфункция на фоне увеличения содержания в крови провоспалительного *IL*-6 и снижения активности анти-

оксидантной защиты в НФ. Данные изменения у пожилых пациентов можно объяснить более частой встречаемостью у них СД. На сегодня показана взаимосвязь между повышением уровня ФфВ и риском смерти от сердечно-сосудистых осложнений у больных СД [31]. Также известно, что гипергликемия при СД провоцирует избыточное образование свободных радикалов и снижает активность антиоксидантной защиты вследствие процесса неферментативного гликозилирования белков [2]. Рост содержания лактата в НФ у пожилых пациентов свидетельствует о неблагоприятном эффекте -окисления жирных кислот, которое даже в условиях нормального поступления кислорода является основным источником энергии (более 90 %) у больных СД [32]. Известно, что избыточная аккумуляция лактата в клетках с последующим развитием ацидоза способна активировать процесс их неконтролируемой гибели — некроз [4].

*Таблица 1*

**Данные анамнеза у больных с ИБС в зависимости от возраста**

| Показатель | 1-я группа, n=30 | 2-я группа, n=91 | p |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 50,1±6,5 (35–59) | 70,2±7,3 (55–85) | 0,0001 |
| Нестабильная стенокардия | 8 (26,7) | 48 (52,7) | 0,02 |
| Не-Q-инфаркт миокарда | 2 (6,6) | 14 (15,4) | 0,36 |
| Q-инфаркт миокарда | 20 (66,7) | 29 (31,9) | 0,001 |
| Сахарный диабет II типа | 2 (6,6) | 34 (37,3) | 0,003 |
| Курение | 14 (46,7) | 5 (5,5) | 0,0001 |
| Артериальная гипертензия | 21 (70) | 60 (65,9) | 0,85 |
| Перенесенный инфаркт миокарда | 20 (66,7) | 42 (46,2) | 0,08 |
| Летальный исход | 0 (0) | 11 (12,1) | 0,10 |

*Примечание*. Для возраста указана *M±SD*, в скобках — пределы колебания

При изучении показателей в зависимости от возраста у больных с ИБС без СД было выявлено, что у пожилых пациентов при поступлении в стационар был достоверно выше уровень *IL*-6 (65,8±40,5>29,7±21,5 пг/мл; $p$=0,01) и ниже активность каталазы (275,2±126,5<453,7±41 6,7 мкат/л; $p$=0,04) в НФ на фоне отсутствия различий в содержании глюкозы в капиллярной крови (5±1,1 ммоль/л у пациентов 1-й группы и 5,6±6,2 ммоль/л — 2-й) и показателей ФВЛЖ сердца (55±11,3 % у пациентов 1-й группы и 50,5±7,2 % — 2-й). Вышеописанные особенности сохранялись и у больных с ИБС без диабета, у которых в течение года наблюдался благоприятный исход (табл. 2). Таким образом, у пожилых больных с ИБС, в отличие от пациентов зрелого возраста, при поступлении в стационар выявляется снижение активности антиоксидантной защиты в НФ на фоне увеличения содержания провоспалительного *IL*-6 в крови, которое не зависит от наличия СД или развития систолической дисфункции левого желудочка сердца. О том, что снижение уровня глутатионредуктазы в НФ ассоциируется с активацией воспалительного процесса, свидетельствует обратная умеренная корреляция ($r$=–0,47; $p$=0,001) между ее показателями и значениями *IL*-6. После проведения однофакторного регрессионного анализа установлено, что среди разных показателей (увеличение уровня белка в моче, содержания мочевины, креатинина, *IL*-6 и ФфВ в крови, ЧСС) с ростом риска летального исхода у больных с ИБС в течение года наблюдения также связано увеличение уровня миелопероксидазы на фоне снижения активности глутатионредуктазы в НФ (табл. 3).

Большинство из выявленных факторов риска смерти от сердечно-сосудистых причин у обследованных больных обнаружены и в других исследованиях. Показано, что альбуминурия ассоциируется со смертностью от атеротромботических заболеваний независимо от наличия СД [20]. Согласно данным «Программы по выявлению и лечению артериальной гипертензии» (Hypertension Detection and Follow-up Program), увеличение уровня креатинина в крови является фактором риска смерти [28]. К числу корригируемых факторов, увеличивающих риск кардиальной смерти, относятся повышенная ЧСС и сниженная ФВЛЖ [9]. Выявлена взаимосвязь между повышением смертности от сердечно-сосудистых причин и увеличением уровня ФфВ [24]. Обращается внимание и на связь увеличения содержания нейтрофилов в периферической крови с повышенным риском кардиальной смерти [25]. Увеличение уровня *IL*-6, который стимулирует антителопродукцию и выработку гепатоцитами белков острой фазы, в том числе С-реактивного белка, также является предиктором неблагоприятного прогноза при ИБС [17]. При этом получены данные, что *IL*-6 синтезируется не только моноцитами, лимфоцитами и эндотелиоцитами, но и НФ [16]. В данном исследовании факторами развития кардиальной смерти в течение

*Таблица 2*

**Цитохимические, иммунологические и биохимические показатели у выживших больных с ИБС без СД в зависимости от возраста**

| Показатель | Контрольная группа, *n*=47 | 1-я группа, *n*=28 | 2-я группа, *n*=45 |
|---|---|---|---|
| *Цитохимические показатели нейтрофилов* | | | |
| НСТ-тест, нмоль восстановленного НСТ | 104,5±42,1 | 103,4±25,4 | 105,8±20,6 |
| Глутатионредуктаза, нмоль•л$^{-1}$•с$^{-1}$ | 56,9±29,8 | 78,6±68,7 | 66,2±5,7 |
| Миелопероксидаза, *SED* | 14,1±4,9 | 18,3±9,1 | 16,1±7,7 |
| Каталаза, мкат/л | 747,3±292,7 | 453,7±416,7* | 270,3±121,4*, ** |
| Пероксид водорода, ед. опт. пл. | 0,1±0,1 | 0,3±0,2* | 0,2±0,2 |
| Лактат, ммоль/л | 1,2±0,3 | 2,2±1,1* | 1,9±0,9 |
| *Иммунологические и биохимические показатели крови и мочи* | | | |
| *С*-реактивный белок, мг/л | 1,8±0,9 | 29,5±34,4* | 29,2±46,8 |
| *IL*-6, пг/мл | 6,2±4,4 | 29,7±21,5* | 56±26,2*, ** |
| *TNF*α, пг/мл | 25,1±10,7 | 79,3±126,4 | 42,9±68 |
| ФфВ, МЕ/мл | 0,8±0,2 | 2,5±1* | 2,4±0,8* |
| ЦИК, ед. опт. пл. | 94,2±36,9 | 82,1±60,7 | 96,1±91,1 |
| Малоновый диальдегид, мкмоль/л | 40,2±8,5 | 65,3±23,1 | 59,1±15,3 |
| Холестерин, мг/дл | 201,9±42,9 | 228,5±53,3 | 234,7±48,3 |
| Триглицериды, мг/дл | 127,5±47,7 | 189,4±107,7 | 164,5±62,5 |
| Креатинин, мкмоль/л | 0,07±0,01 | 0,2±0,4 | 0,3±0,5 |
| Мочевина, ммоль/л | 5±0,3 | 6,3±2,3 | 6,4±1,5 |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,5±0,6 | 5±1,1* | 5,7±6,7 |
| Белок мочи, г/л | 0,001±0,006 | 0,01±0,02* | 0,02±0,05* |

*Примечание*. $p<0,05$: * по сравнению с контрольной группой, ** между 1-й и 2-й группами

*Таблица 3*

**Оценка риска развития летального исхода у больных с ИБС: результаты регрессионного анализа**

| Показатель | $\beta$ | Отношение шансов (95 % доверительный интервал) | *p* |
|---|---|---|---|
| Белок мочи, г/л | 0,63±0,06 | 0,28 (0,22–0,33) | 0,000001 |
| Мочевина, ммоль/л | 0,45±0,09 | 10,5 (8,9–12,1) | 0,000002 |
| Креатинин, мкмоль/л | 0,29±0,08 | 1,3 (0,7–1,8) | 0,0009 |
| ЧСС за 1 мин | 0,30±0,09 | 98,7 (80,6–116,8) | 0,001 |
| Миелопероксидаза, SED | 0,21±0,07 | 22,6 (17,9–27,3) | 0,005 |
| Возраст, годы | 0,21±0,07 | 71,4 (61,7–81,1) | 0,005 |
| Глутатионредуктаза, нмоль•л$^{-1}$•с$^{-1}$ | –0,21±0,08 | 22 (-9–53,6) | 0,01 |
| *IL*-6, пг/мл | 0,31±0,12 | 90,6 (50,8–130,4) | 0,01 |
| Фактор Виллебранда, МЕ/мл | 0,26±0,12 | 3,8 (2,6–5) | 0,02 |
| Малоновый диальдегид, мкмоль/л | 0,27±0,13 | 84,2 (66,7–101,8) | 0,05 |
| ФВЛЖ, % | –0,18±0,2 | 40 (17,5–62,4) | 0,37 |

*Примечание*. $\beta$ — регрессионный коэффициент, указана *M±SE*

года наблюдения, кроме вышеперечисленных, являлись увеличение уровня миелопероксидазы на фоне снижения активности глутатионредуктазы в НФ. Известно, что высвобождение миелопероксидазы, которая является важным компонентом процесса перекисного окисления липидов, из азурофильных гранул НФ ведет к перераспределению активных форм кислорода, что усиливает цитотоксическую активность клеток [19]. Миелопероксидаза участвует в образовании хлорноватой кислоты, при взаимодействии которой с липидными радикалами образуются активные галоидные радикалы, спо-

собные повреждать ненасыщенные липиды, белки и нуклеиновые кислоты. Интенсификация свободнорадикального окисления липидов приводит к подавлению гликолиза, разобщению окислительного фосфорилирования, блокированию синтеза белка и нуклеиновых кислот, а также угнетению активности мембраносвязанных ферментов, одним из которых может быть глутатионредуктаза [7].

Развитие протеинурии, как наиболее важного фактора риска развития фатального исхода у больных с ИБС, в сочетании с увеличением уровней в крови мочевины и креатинина может быть обусловлено снижением почечного кровотока вследствие развития систолической дисфункции миокарда левого желудочка, о чем свидетельствует уменьшение его фракции выброса при поступлении пациента в стационар. Развитие сердечной недостаточности приводит к активации симпатической нервной системы, что сопровождается повышением уровня циркулирующих катехоламинов и вследствие этого — увеличением количества НФ в крови за счет перехода в циркуляцию части пристеночных клеток маргинального пула [14, 15]. Поэтому развитие протеинурии может быть связано также с нарушениями метаболической активности НФ. Существует мнение, что при достаточной продолжительности жизни все факторы риска атеросклероза следует рассматривать как факторы развития ишемической болезни почек с исходом в хроническую почечную недостаточность [8]. Считается, что при хронической почечной недостаточности неблагоприятный прогноз предопределяет атрофия канальцев почек, важную роль в развитии которой принимает *Fas*-опосредованный апоптоз клеток тубулярного эпителия, индуцируемый производимыми НФ активными формами кислорода [12]. Также полагается, что важную роль в элиминации молекул межклеточной адгезии, рост уровня которых связан с факторами сердечно-сосудистого риска, играют почки [18].

Остается вопрос: что вызывает увеличение уровня *IL*-6 и снижение активности каталазы в НФ у пожилых пациентов с ИБС без СД и с благоприятным исходом? Известно, что продукция клетками *IL*-6 индуцируется вирусами и бактериальными токсинами [17]. И. И. Мечников [11] полагал, что «перевозбужденное состояние макрофагов, которое приводит их к уничтожению всех видов благородных клеток нашего организма и даже к нападению на пигмент волос и костное вещество» может быть обязано «своим происхождением каким-нибудь ядам, выработанным в глубине нашего тела». Предполагается, что локализованная в кишечной стенке глутатион-*SH*-пероксидаза-*G*1 способна осуществлять обезвреживание цитотоксических липопероксидов, образующихся при гидролизе окисленных триглицеридов пищи в желудочно-кишечном тракте [7]. Поэтому длительно существующее на фоне дисбиоза истощение антиоксидантной защиты НФ в случае развития стрессовых ситуаций (инфаркт миокарда, инсульт и т. д.) может приводить к ее коллапсу, способствующему неконтролируемому производству фагоцитами активных форм кислорода, повреждающих эндотелий и нарушающих гемостаз [5]. Последствия для здоровья человека перенесенного стресса, в том числе и окислительного, одинаковой силы и продолжительности могут быть разными вследствие индивидуальной резистентности [13]. Вероятно, существует наследственная устойчивость к окислительному стрессу. На сегодня получены данные, что полиморфизм генотипа глутатиона-*S*-трансферазы влияет на уровень окислительного повреждения ДНК и антиоксидантной защиты у людей [21].

## Литература


1. *Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н.* Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. реком. СПб.: ИКФ Фолиант, 2000.

2. *Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М.* Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете // Кардиология. 2000. № 10. С. 74–87.

3. *Гашкова В., Матл И., Кашлик И.* Циркулирующие комплексы у больных иммунокомплексными заболеваниями и после трансплантации почек // Чех. мед. 1978. № 2. С.117–122.

4. *Князькин И. В., Цыган В. Н.* Апоптоз в онкоурологии. СПб.: Наука, 2007. С. 48.

5. *Кратнов А. Е., Павлов О. Н.* Хеликобактерная инфекция и состояние антиоксидантной защиты у больных с нестабильным течением ишемической болезни сердца // Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2004. Vol. 5. P. 4–9.

6. *Кратнов А. Е., Потапов П. П., Власова А. В.* и др. Активность глутатионредуктазы в нейтрофилах у больных муковисцидозом // Клин. лаб. диагностика. 2005. № 2. С. 33–37.

7. *Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н.* Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. 2000. № 7. С. 48–61.

8. *Лившиц Н. Л., Кутырина И. М.* Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе артериальной гипертонии при хронической почечной недостаточности // Тер. арх. 1999. № 6. С. 64–67.

9. *Мазур Н. А.* Внезапная кардиальная смерть // Кардиоваск. тер. и профилактика. 2003. № 2. С. 90–93.

10. *Маянский Д. Н., Маянская С. Д.* Роль нейтрофилов в ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда // Тер. арх. 2001. № 12. С. 84–88.

11. *Мечников И. И.* Статьи о причинах преждевременного старения и борьбы за долголетие. Акад. собр. соч. Т. 15. М., 1962.

*12. Перевезенцева Ю. Б.* Апоптоз и его роль в патогенезе заболеваний почек // Нефрология. 2001. № 4. С. 17–23.

*13. Семенков В. Ф.* Стресс и старение // Качество жизни. Медицина. 2007. № 6. С. 8–14.

*14. Серов В. В., Пауков В. С.* Воспаление. М.: Медицина, 1995.

*15. Терещенко С. Н., Демидова И. В.* Почечная функция при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // Сердце. 2002. № 5. С. 251–256.

*16. Тотолян А. А., Фрейдлин И. С.* Клетки иммунной системы (I–II тт.). СПб.: Наука, 2000.

*17. Шахнович Р. М., Басинкевич А. Б.* Маркеры воспаления и ОКС // Кардиология СНГ. 2005. Т. 3. С. 58–64.

*18. Bonomini M., Reale M., Santarelli P.* Serum levels of soluble adhesion molecules in chronic renal failure and dialysis patients // Nephron. 1998. Vol. 79. P. 399–407.

*19. Clark R. A., Szot S.* The myeloperoxidase-hydrogen peroxide-halide system as effector of neutrophil-mediated tumor cell cytotoxicity // J. Immunol. 1981. Vol. 126. P. 1295–1301.

*20. Darnsgaard E. M., Froland A., Jorgensen O. D., Morgensen C. E.* Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people // Brit. med. J. 1990. Vol. 300. P. 297–300.

*21. Dusinska M., Ficek A., Horska A.* et al. Glutathione S-transferase polymorphisms influence the level of oxidative DNA damage and antioxidant protection in humans // Mutat. Res. 2001. Vol. 482. P. 47–55.

*22. Gentle T. A., Thompson R. A.* Neutrophil function tests in clinical immunology // Clinical Immunology. A practical approach. Gooi H. G., Chapel H. (eds.). New York: Oxford University Press, 1990. P. 57–59.

*23. Highton J., Hessian P.* A solid-phase enzyme immunoassay for C-reactive protein: clinical value and the effect of rheumatoid factor // J. Immunol. Method. 1984. Vol. 68. P.185–192.

*24. Jansson J. H., Nilsson T. K., Johnson O.* von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death // Brit. Heart J. 1991. Vol. 66. P. 351–355.

*25. Kyne L., Hausdorff J. M., Dukas L.* et al. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction // Amer. Heart J. 2000. Vol. 139. P. 94–100.

*26. Lip G. Y., Blann A.* A von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? // Cardiovasc. Res. 1997. Vol. 34. P. 255–265.

*27. Lucchesi B. R.* Complement, neutrophils and free radicals: mediators of reperfusion injury // Arzneimittel-Forsh. 1994. Vol. 44. P. 420–432.

*28. Ramsay L. E.* The Hypertension Detection and Follow-up Program: 17 years on // J.A.M.A. 1997. Vol. 277. P. 167–170.

*29. Sato H., Jordan J. E., Zhao Z. Q.* et al. Gradual reperfusion reduces infarct size and endothelial injury but augments neutrophil accumulation // Ann. thorac. Surg. 1997. Vol. 64. P. 1099–1107.

*30. Schachinger V., Britten M. B., Zeiher A. M.* Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease // Circulation. 2000. Vol. 101. P. 1899–1906.

*31. Standl E., Balletshofer B., Dahl B.* et al. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality with NIDDM: the Munich General Practitioner Project // Diabetologia. 1996. Vol. 39. P. 1540–1545.

*32. Stanley W. C., Lopashuk G. D., McCormack J. D.* Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart // Cardiovasc. Res. 1997. Vol. 34. P. 25–33.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 414–419

*A. E. Kratnov*

## AGE CHANGES REDOX REGULATION METABOLISM AND ANTIOXIDATIVE PROTECTION OF NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Yaroslavl State Medical Academy, 5 Revolutsionnaya ul., Yaroslavl 150000, Russia; e-mail: kratnov@mail.ru

121 patients aged 35 to 85 years with ischemic heart disease (IHD) were observed. All the patients formed two age groups, mature and elderly. The 1st group consisted of women aged 35 to 55 years and men aged 35 to 60 years, the 2nd group of women aged 55+ years and men aged 60+ years. The group of control consisted of 47 patients aged 18 to 56 years without authentically verified IHD. 11 (9,1 %) patients died of cardiovascular reasons within one year from the moment of hospitalisation. All of them (middle age 71,4±7,4 years) were the patients of elderly age grouP. The regression analysis showed that among various parameters (increase level of protein in urine, urea, creatinine, IL-6 and von Willebrand factor in blood, heart contraction rate), the growth of level of myeloperoxidase accompanied by activity reduction of glutathione reductase in neutrophils has also been connected with the increase of lethal outcome risk. Besides in elderly patients unlike patients of mature age in the beginning of hospitalisation a decrease in antioxidative protection activity (catalase) in neutrophils accompanied by an increase in IL-6 contents in blood not depended on presence diabetes mellitus type II and not connected with systolic dysfunction of heart left ventricle was found. It is possible to believe, that oppression antioxidative protection of neutrophils coming in process of ageing of an organism promotes in the conditions of stress uncontrollable manufacture reactive forms of oxygen damaging endothelium and breaking hemostasis, which results in death.

***Key words:*** *aging, neutrophils, reactive forms of oxygen, antioxidants, myocardial ischemia*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.1-036

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 420–423

*N. Despotovic[1], P. Erceg[1], M. Brajovic[2], N. Sekularac[2], D. Milosevic[1], M. Davidovic[1]*

# PROGRESSION OF POLYVASCULAR DISEASE — IS THERE ANY RULE?

[1] Department of Gerontology, City Hospital, St. Pre evska 31, 11000 Belgrade, Serbia; e-mail: ndsp@beotel.yu;
[2] Department of Cardiology and Angiology, City Hospital, Belgrade, Serbia

**The polyvascular disease (PVD) is presented by coexistence of ischemic heart disease (IHD), carotid disease (CD) and peripheral arterial disease (PAD). In the essence of this disease is atherosclerosis. The aim of the research was to learn what is the course of the worsening multiple arterial diseases during the two-year period considering the new cardiac, cerebrovascular and peripheral vascular events. Among 150 patients with clinical manifestations of obliterate vascular disease of at least two aforementioned vascular diseases, we investigated the incidence of new coronary, carotid and peripheral vascular events during the two-year period. New coronary events were the most common in PVD patients with preexisted IHD (88 persons, 58,7 %, *p*<0,01), in PVD patients with preexisted CD (51 persons, 34,0 %, *p*<0,01) and in PVD patients with preexisted PAD (61 persons, 40,7 %, *p*<0,01) as well. The second most common event is the worsening of the preexisting dominating vascular disease. Thus, whatever the predominant vascular disease was, in the further two-year course of polyvascular disease, the new coronary events are the most frequent.**

***Key words: coronary disease, carotid disease, peripheral vascular disease***

Polyvascular disease is a concomitant obliterate disease of at least two of the following arterial systems: coronary arteries, carotid arteries, peripheral arteries of lower extremities, renal arteries, thoracic and abdominal aorta. In the essence of polyvascular disease (PVD) is atherosclerosis — slow progressive disease of great and medium muscular and great elastic arteries, forming focal intimal fibrolipid plaques with obliteration of artery lumen as a consequence.

Clinical manifestations depend on the involved artery. Obliteration of coronary arteries is manifested by ischemic heart disease — angina pectoris, myocardial infarction and heart failure. Obliteration of carotid arteries (carotid disease) is manifested by cerebrovascular accident, amaurosis fugax. Obliteration of peripheral arteries of lower extremities is manifested by claudicatio intermittens, trophical changes (ulceration, gangrenous changes) [1, 6, 11].

The aim of the research was to learn what is the course of the worsening multiple arterial disease during the two-year period considering the new cardiac, cerebrovascular and peripheral vascular events.

## Materials and methods

Among 150 PVD patients, we investigated any of new coronary (sudden cardial death, new myocardial infarction, bypass coronary surgery), new cerebrovascular (cerebrovascular insult, transitory ischemic attack, reversible ischemic neurological deficit, amaurosis fugax) or new peripheral obstructive vascular (the decrease of claudication distance, new trophic ulcers, new peripheral vascular surgery) events during the two-year period. Diagnosis of PVD was made by coexistence of at least two of three following groups of diseases: ischemic heart disease (IHD), carotid disease (CD) and peripheral arterial disease (PAD).

IHD was defined as a prior unstable angina, myocardial infarction or prior coronary surgery. Ischemic heart disease was detected by echocardiography and coronarography. CD was defined in this case by carotid stenosis (>50 %, detected by color doppler echosongraphy) or prior carotid artery surgery. PAD we defined as a claudication distance shorter than 100 m, trophical dermal changes (ulcerated or gangrenous) or prior peripheral vascular surgery.

The statistical difference in occurrence of the new coronary event to the occurrence of the new carotid or new peripheral artery event was analyzed using $^2$-test, for the confidence interval 95 %.

## Results

Polyvascular disease is more common in male: among total of 150 PVD patients manifestations, there were two thirds of male, with average age of 65 years. Arterial hypertension was the commonest risk factor (97 persons, 64,7 %); then cigarette smoking (74 persons, 49,3 %), diabetes mellitus (41 person, 27,3 %), hyperlipidemia (41 person, 27,3 %) and obesity (body mass index >30; 23 persons, 15,3 %). At the beginning, among patients with IHD, 96 (64,0 %) patients had also CD and 77 (51,3 %) had PAD at the same time. In 74 (49,4 %) patients the coexistence of CD and PAD was found. All of investigated diseases (IHD, CD and PAD) at the same time were detected only in 69 (46,0 %) patients.

In 107 (71,3 %) PVD patients with IHD manifestations, the most common new vascular event was

coronary (88 persons, 58,7 %), followed by new peripheral vascular event (31 person, 20,7 %), then coronary and peripheral vascular events together (13 persons, 8,7 %) and just three (2,0 %) new cerebrovascular events ($p$<0,01). Among new coronary events, there were more new myocardial infarctions (48 persons, 46,2 %) than unstable angina cases (40 persons, 38,5 %). Among 41 patient with prior myocardial infarction, the new myocardial (re)-infarction was registered in only 6 persons (4,0 %), while the more cases of unstable angina (21 person, 14,0 %), the worsening of PAD (7 persons, 4,7 %) and the new cerebrovascular events (4 persons, 2,7 %) were detected. During 2 years, in 15 patients with prior coronary surgery, the new coronary event happened in 11 patients (7,3 %) and the new cerebrovascular event in 2 (1,3 %) patients, while in one patient (0,7 %) carotid artery surgery or the new peripheral vascular event was registered (table).

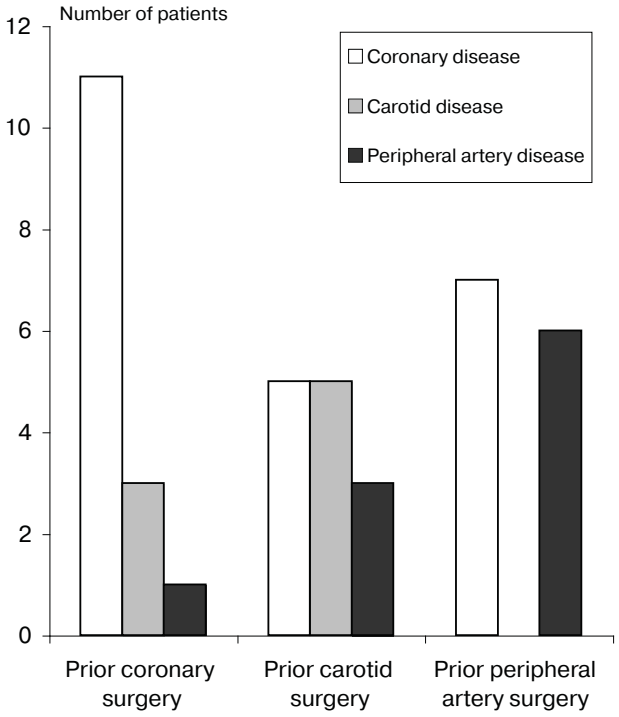
**The occurrence of new vascular events in patients with preexisted PVD**

| The preexisted PVD | The new vascular event | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | IHD | | CD | | PAD | |
| | *n* | % | *n* | % | *n* | % |
| IHD, *n*=107 | 88* | 58,7 | 3 | 2,0 | 31 | 20,7 |
| Prior myocardial infarction, *n*=41 | 27 | 18,0 | 4 | 2,7 | 7 | 4,7 |
| Prior coronary surgery, *n*=15 | 11 | 7,3 | 3 | 2,0 | 1 | 0,7 |
| CD, *n*=63 | 51* | 34,0 | 10 | 6,7 | 7 | 4,7 |
| Prior cerebrovascular insult, *n*=27 | 17 | 11,3 | 2 | 1,3 | 2 | 1,3 |
| Prior carotid artery surgery, *n*=6 | 5 | 3,3 | 5 | 3,3 | 3 | 2,0 |
| Peripheral arterial disease, *n*=83 | 61* | 40,7 | 2 | 1,3 | 12 | 8,0 |
| Prior peripheral vascular surgery, *n*=8 | 7 | 4,7 | 0 | – | 6 | 4,0 |

* $p$<0,01 ($\chi^2$-test, the difference between the occurrence of new coronary events to new carotid or peripheral artery event)

Among PVD patients with any of CD manifestations (63 patients, 42,0 %), the new coronary event was registered in 51 patient (34,0 %), while the new cerebrovascular event (10 patients, 6,7 %) was more frequent than the new peripheral vascular event (7 patients, 4,7 %; $p$<0,01). In 27 (18,0 %) patients who have had prior cerebrovascular insult, also the new coronary event dominated (17 patients, 11,3 %), while the new cerebrovascular event happened as frequent as the new peripheral vascular event (2 patients, 1,3 %). In 6 (4,0 %) patients with prior carotid artery surgery, the worsening of carotid stenosis was detected in 4 (2,7 %) patients, the new coronary event happened in 5 patients (3,3 %; 2 unstable angina, 2 coronary surgery, 1 myocardial infarction) and peripheral vascular event was registered in 3 (2,0 %) patients; one patient (0,7 %) had the new cerebrovascular event.

In 83 PVD patients (55,3 %) with any of PAD manifestation, 61 (40,7 %) new coronary events was recorded; the worsening of PAD was registered in 12 (8,0 %) patients, while the new cerebrovascular event was detected in 2 (1,3 %) patients ($p$<0,01). Among 8 (5,3 %) patients who have had prior peripheral vascular surgery, 6 of them (4,0 %) had further worsening of PAD, while 7 (4,7 %) patients had the new coronary event. There wasn't any new cerebrovascular event (figure).




*The new coronary, carotid and peripheral arterial events in the two-year course of the patients with PVD, p<0,01d*

## Discussion

Polyvascular disease is a characteristic of old age and male gender. Arterial hypertension among women and cigarette smoking among men are the commonest risk factors. In PVD patients with preexisting CD, the new carotid/cerebrovascular events are more probable. Also, in patients with PVD with predominant PAD manifestation, the progression of PAD is more often.

Still, in all patients with coexistence of at least two vascular diseases (IHD, CD or PAD), the new coronary events in the next two years are the most frequent, whatever the predominant vascular disease was.

What is so special about predisposing the coronary arteries to atherosclerosis? Clinical manifestation of coronary stenosis/occlusion is quite different than in other vascular diseases. The significant coronary stenosis or occlusion is leading to abrupt manifestation — unstable angina or myocardial infarction, sudden cardiac death. The significant stenosis of carotid or peripheral arteries of lower extremities usually shows slower developing manifestations.

Are there two models of CD, an isolated and a diffuse form? The isolated form of IHD could be characterized as a single- or two-coronary artery disease, excluding left arterior descendent artery (LAD) stenosis. This form is successfully treated with Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, PTCA. But, the diffuse form of CD, which could include multi-vessel CD and LAD stenosis with decreased ejection fraction (EF), should be treated with coronary surgery only. The diffuse form of CD could only be in correlation with the significant carotid disease and with significant peripheral artery disease [2, 4, 7].

Although there are a lot of trials, which correlate the prevalence of CD with carotid or peripheral artery disease, the further course of polyvascular disease is quite unclear. According to sporadic data, the risk of cerebrovascular accident after coronary surgery was 1—3,5 %. Since morbidity and mortality for patients requiring combined procedures (coronary and carotid surgery at the same time) is higher than for either procedure alone (mortality 4 %, post-operative stroke 9 %, peri-operative myocardial infarction 6 %), therefore only 1—3 % of patients requiring coronary or carotid surgery will be candidates for combined procedures [13, 14].

The following three procedures have all been proven to be sound, non-invasive and indirect diagnostic tools for the determination of the risk for coronary disease: (i) The evaluation of intima-media thickness in the common carotid artery by Doppler-ultrasound [5, 8], (ii) The stroke volume to pulse pressure ratio [10], and (iii) The major components of atherosclerotic plaque by MRI [9].

By detecting the subclinical forms of atherosclerosis we are dealing with another challenge — what is the long-term scope of proposed anti-atherosclerotic therapy, like anti-platelet agents, statins and angiotensin-converting-enzyme inhibitors [3, 12]. The atherosclerosis is a slow, progressive and usually systemic disease having the last word, still.

## Conclusion

Whatever the predominant vascular disease was, in the further two-year course of polyvascular disease, the new coronary events are the most frequent. The second most common event is the worsening of the preexisted dominating vascular disease.

## References


1. *Bergstrand L., Olsson A. G., Ericson U.* et al. The relation of coronary and peripheral arterial disease to the severity of femoral atherosclerosis in hypercholesterolemia // J. Int. Med. 1994. Vol. 236. P. 367–375.

2. *Bittl J. A., Hirsch A. T.* Concomitant peripheral arterial disease and coronary artery disease: Therapeutic opportunities // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 3136–3144.

3. *Blacher J., Cacoub P., Luizy F.* et al. Peripheral arterial disease versus other localizations of vascular disease: the ATTEST study // J. Vasc. Surg. 2006. Vol. 44. P. 314–318.

4. *Cournot M., Cambou J. P., Ferrieres J.* et al. Management of the cardiology patient with polyvascular disease: PRISMA study // Arch. Mal. Coeur. 2004. Vol. 97. P. 841–848.

5. *Fernandes V. R., Polak J. F., Edvardsen T.* et al. Subclinical atherosclerosis and incipient regional myocardial dysfunction in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // J. Amer. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 47. P. 2420–2428.

6. *Guijarro C., Mesa N., Jimenez J.* et al. Similarities and differences among patients with symptomatic atherosclerosis affecting several territories. The AIRVAG cohort (Integral Attention to Global Vascular Risk) // Med. Clin. (Barc). 2006. Vol. 127. P. 605–611.

7. *Ioannis Kallikazaros I., Tsioufis C., Sideris S.* et al. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain // Stroke. 1999. Vol. 30. P. 1002–1007.

8. *Kanadasi M., Cacli M., San M.* et al. The presence of a calcific plaque in the common carotid artery as a predictor of coronary atherosclerosis // Angiology. 2006. Vol. 57. P. 585–592.

9. *Kramer C. M., Anderson J. D.* MRI of atherosclerosis: diagnosis and monitoring therapy // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2007. Vol. 5. P. 69–80.

10. *Lind L., Fors N., Hall J.* et al. A comparison of three different methods to determinate arterial compliance in the elderly: the Prospecive Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study //. J. Hypertens. 2006. Vol. 24. P. 1075–1082.

11. *Menke A., Muntner P., Wildman R. P.* et al. Relation of borderline peripheral arterial disease to cardiovascular disease risk // Amer. J. Cardiol. 2006. Vol. 98. P. 1226–1230.

12. *Rice T. W., Lumsden A. B.* Optimal medical management of peripheral arterial disease // Vasc. Endovasc. Surg. 2006. Vol. 40. P. 312–327.

13. *Stamou S. C., Hill P. C., Dangas G.* et al. Stroke after coronary bypass: incidence, predictors, and clinical outcome // Stroke. 2001. Vol. 32(7). P. 1508–1513.

14. *Yanaka K., Meguro K., Narushima K.* et al. Combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass graft // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). 1998. Vol. 38. P. 836–843.

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 420–423

*Н. Деспотович, П. Эрчег, М. Брайович, Н. Шекуларач, Д. Милошевич, М. Давидович*

**ТЕЧЕНИЕ ПОЛИВАСКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ — ЕСТЬ ЛИ ЗАКОНОМЕРНОСТЬ?**

[1] Городская больница, отделение геронтологии, Св. Прешевска 31, 11000 Белград, Сербия;
e-mail: ndsp@beotel.yu; [2] Городская больница, отделение кардиологии и ангиологии, Белград, Сербия

Для поливаскулярной болезни (ПВБ) характерно одновременное наличие ишемической болезни сердца (ИБС), каротидной болезни (КБ) и поражения периферических сосудов (ППС). Главной причиной ПВБ является атеросклероз. Цель работы — ответить на вопрос, каков прогноз течения ПВБ при новых кардиологических, цереброваскулярных заболеваниях и поражениях периферических сосудов в ближайший двухлетний период. В течение двух лет исследовали частоту новых коронарных, каротидных и периферических васкулярных событий у 150 пациентов с клиническими проявлениями облитерирующей сосудистой болезни. Новые коронарные события были наиболее частыми у пациентов с ПВБ с предшествующей ИБС (88 пациентов, 58,7%, $p<0,01$), у пациентов с предшествующей КБ (51 пациент, 34,0%, $p<0,01$) и с предшествующим ППС (61 пациент, 40,7%, $p<0,01$). Вторым наиболее общим событием является ухудшение предшествующей доминирующей сосудистой болезни. Следовательно, каким бы ни было доминирующее сосудистое заболевание, в последующие два года ПВБ наиболее частыми являются коронарные события.

***Ключевые слова****: коронарная болезнь, каротидная болезнь, периферическая васкулярная болезнь*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616. 248+616. 216]:615.849.19

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 424–426

*А. В. Никитин, И. Э. Есауленко, О. Л. Шаталова*

# ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРОПУНКТУРЫ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ

Государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10;
e-mail: olh80@list.ru

**С целью повышения эффективности лечения пожилых больных бронхиальной астмой с сопутствующим хроническим риносинуситом применяли лазеропунктуру путем воздействия на биологически активные точки низкоинтенсивным лазерным излучением инфракрасного спектра по схеме. Клиническая эффективность лечения проявлялась заметно выраженной положительной динамикой клинических, инструментальных и спирометрических показателей в отношении бронхиальной астмы, а также сопутствующего риносинусита, что подтверждалось рентгенологическими данными. Использование лазеропунктуры в лечении пожилых больных в стационарных и поликлинических условиях является эффективным методом, не оказывающим побочного действия и удобным в применении.**

***Ключевые слова: смешанная форма бронхиальной астмы, лазеропунктура, биологически активная точка, низкоинтенсивное лазерное излучение***

Купирование приступов бронхиальной астмы (БА) у больных в пожилом возрасте осложняется сопутствующими заболеваниями, значительными фармакологическими противопоказаниями в этой группе пациентов [8, 10]. По данным различных авторов, патологические изменения со стороны полости носа и околоносовых пазух встречаются у 80–100 % больных БА пожилого возраста [2, 4]. Многочисленные клинические наблюдения убедительно свидетельствуют о влиянии состояния полости носа и околоносовых пазух на функцию легких, а также о влиянии процессов, происходящих в легочной ткани, на функциональное состояние слизистой оболочки носа и околоносовых пазух [2, 4, 6]. Выключение из дыхания полости носа приводит к уменьшению глубины дыхательных движений, снижению легочной вентиляции в среднем на 15–16 % и изменению внутригрудного давления [2, 6]. Сопутствующий хронический риносинусит у больных БА в пожилом возрасте рассматривается как значимый фактор, индуцирующий обострения, утяжеляющий течение БА, а также повышающий устойчивость к проводимой медикаментозной терапии [3, 6]. Тягостные симптомы риносинусита (частое чиханье, обильные выделения из носа, затрудненное носовое дыхание, зуд, слезотечение, головная боль, ощущение дискомфорта, обусловленные рефлекторным раздражением рецепторов полости носа и изменением тонуса сосудов черепа, а также нарушением ликворооттока) особенно отражаются на работоспособности лиц, занимающихся умственным трудом. Состояние усугубляет возникающая при нарушении носового дыхания гипоксия, так как газообмен снижается на 30–40 % [3, 7].

Современная терапия БА должна включать в себя рациональное сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов на фоне гипоаллергенного режима [5, 9]. Среди немедикаментозных методов все большее внимание уделяется низкоинтенсивному лазерному излучению, дающему возможность индивидуализировать лечение в соответствии с клинико-патогенетическими особенностями заболевания путем нейроэндокринной иммуномодуляции — эффективного лечения у больных с сопутствующей патологией (в частности, ЛОР-органов).

Число людей, страдающих хроническими риносинуситами (как аллергической, так и инфекционной этиологии), постоянно увеличивается. Существующие методы лечения (сосудосуживающие препараты местно, пероральный прием антигистаминных средств) малоэффективны и приводят лишь к временному улучшению [1, 3]. Применение лазерного излучения значительно меняет ситуацию. Цель данного исследования — изучение эффективности применения лазеропунктуры в лечении пожилых больных БА с сопутствующим хроническим риносинуситом.

## Материалы и методы

В исследование были включены 53 больных (от 59 до 72 лет; 44 % мужчин, 56 % женщин) смешанной формой бронхиальной астмы средней степени тяжести в фазе обострения с умеренно выраженной бронхиальной обструкцией. Заболевание протекало без осложнений, его длительность составляла от 12 до 27 лет.

У всех больных признаками обострения являлись ежедневные приступы удушья до 3–5 раз в сутки, приступообразный кашель, преимущественно с вязкой мокротой, плохой сон из-за дыхательного дискомфорта, аускультативно выслушивались рассеянные сухие хрипы различной интенсивности. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) выявлялись значительные нарушения проходимости на уровне периферических бронхов, значительное снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и их вентиляционной способности, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) — от 60 до 80 % от должных величин, суточные колебания пиковой скорости выдоха — более 30 %.

Пациенты всех групп были проконсультированы ЛОР-специалистом. У них отмечались симптомы поражения тех или иных околоносовых пазух либо их сочетанного воспаления, что подтверждалось рентгенологическими данными. У обследуемых были выявлены признаки поражения верхнечелюстных пазух, что проявлялось жалобами на головные боли в лобно-височных областях, чувство заложенности носа, скудный гнойный насморк из обеих половин носа, слезотечение и светобоязнь, притупление либо исчезновение обоняния и вкуса. Все пациенты жаловались на затрудненное носовое дыхание с постоянным или периодическим ощущением заложенности носа. Пароксизмы чиханья, чаще по утрам, отмечали 31, обильное отделяемое — 11 человек. Сочетание этих двух симптомов заболевания было у 26 лиц. Нарушение обонятельной функции носа выявлено у 44 обследованных, из них у 8 диагностирована аносмия, у 19 — гипосмия I степени, а у 12 — II степени. При риноскопии резкая отечность нижних носовых раковин выявлена у 27, умеренная — у 26, цианотичность их слизистой оболочки — у 12 пациентов.

В зависимости от применяемого метода лечения все больные были разделены на две группы. 1-ю составили 28 больных, которым, наряду со стандартной медикаментозной терапией, было проведено лазерное облучение биологически активных точек. Воздействие осуществляли с использованием аппарата «Мустанг 021» («Техника», Москва) путем наружного облучения 6–8 указанных точек магнитолазеропунктурной насадкой МА-1, импульсный режим излучения, длина волны 0,89 мкм, мощность импульса 5 Вт, частота модуляции 10 Гц, плотность потока мощности 10 мВт/см$^2$, постоянное магнитное поле с магнитной индукцией 60 мТс, экспозиция до 25 с следующих точек: хэ-гу (GI4), ле-цюе (P7), ин-сян (GI 20) и чи-цзе (P5), цзя-би (PC15), шан-син (VG23), AP22 — симметрично через день. Курс лечения — 10 процедур, 1 раз в день. Во 2-й группе (25 человек) было применено только медикаментозное лечение.

Стандартное медикаментозное лечение, применяемое во всех группах, включало использование β-агонистов ингаляционно, глюкокортикостероидов, теофиллинов, муколитиков, мембраностабилизирующих препаратов, а также сосудосуживающие средства интраназального применения. Эффективность лечения оценивалась на основании жалоб (частота возникновения приступов удушья, наличие кашля, заложенности носа, снижение обоняния и др.), физикального исследования (аускультативно — динамика сухих хрипов в легких), инструментальных показателей (спирография: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду $ОФД_1$, форсированная ЖЕЛ, пиковая объемная скорость экспираторного потока и максимальные скоростные потоки выдоха на уровне 25, 50 и 75 % от форсированной ЖЕЛ).

Больным проводили рентгенологическое исследование околоносовых пазух для обнаружения локализации воспалительного процесса. У всех больных дважды (при поступлении и перед выпиской) производили общий анализ крови, мочи, исследование мокроты, биохимическое исследование крови. Полученные данные обрабатывались вариационно-статистическим методом с использованием критерия Стьюдента–Фишера.

## Результаты и обсуждение

Динамика клинических показателей у больных БА с сопутствующим хроническим риносинуситом под влиянием разных видов лечения представлена в табл. 1, из которой видно, что быстрее всего нормализация основных клинических признаков наблюдалась в 1-й группе больных. У них достоверно раньше, по сравнению со 2-й группой, уменьшалось количество и прекращались приступы удушья ($p_1$, $p_2$<0,05), уменьшалось количество сухих хрипов в легких ($p_1$<0,01, $p_2$<0,05).

*Таблица 1*

**Динамика клинических показателей у пациентов, дни ($M$±$m$)**

| Основные симптомы | 1-я группа, $n$=28 | 2-я группа, $n$=25 |
|---|---|---|
| Приступы удушья | 6,8±0,3 | 15,2±3 |
| Сухие хрипы | 9,3±0,2 | 16,1±0,3 |
| Заложенность носа, насморк | 7,2±0,4 | 13,5±0,3 |
| Головные боли | 5,9±0,3 | 11,9±0,2 |
| Снижение пневматизации пазух носа | 9,5±0,2 | 16,3±0,2 |
| Длительность заболевания | 12,7±0,3 | 16,7±0,3 |

*Примечание*. Достоверность критерия Стьюдента между показателями у пациентов 1-й и 2-й групп $p$<0,05

В 1-й группе пациентов также значительно быстрее протекала регрессия симптомов, обусловленных сопутствующим риносинуситом, о чем свидетельствовало уменьшение болевого синдро-

*Таблица 2*

**Динамика основных показателей ФВД у пациентов, % (*M±m*)**

| Показатели ФВД, % | | 1-я группа, *n*=28 | 2-я группа, *n*=25 | *p* |
|---|---|---|---|---|
| ЖЕЛ | исходный | 50,4±5,6 | 49,3±4,2 | *p**<0,01 |
| | 10–12-й день | 87,5±2,4 | 70,4±2,3 | *p***<0,05 |
| $ОФВ_1$ | исходный | 45,4±2,6 | 46,2±1,7 | *p**<0,05 |
| | 10–12-й день | 88,6±3,8 | 64,5±2,1 | *p***<0,05 |
| $ПОС_{выд}$ | исходный | 43,5±3,3 | 44,2±2,8 | *p**<0,05 |
| | 10–12-й день | 89,3±2,1 | 68,2±1,2 | *p***<0,05 |

* Достоверность критерия Стьюдента между показателями у пациентов 1-й и 2-й групп на 10–12-й день; ** достоверность критерия Стьюдента между исходным и конечным значением показателя в каждой группе

ма, заложенности носа и насморка ($p_1$, $p_2$<0,05), восстановление вкуса и обоняния ($p_1$, $p_2$<0,05), отсутствие затемнения при контрольной рентгенографии околоносовых пазух ($p_1$, $p_2$<0,05).

Наиболее высокие показатели ФВД за более короткие сроки были получены в 1-й группе больных, о чем свидетельствуют данные, представленные в табл. 2. Причем необходимо отметить, что эти изменения более чем на 50 % наблюдались уже в середине курса лечения и были более значительны, чем во 2-й группе, но максимальное улучшение наступало к концу курса лечения.

Оценка переносимости терапии производилась на основании жалоб и данных объективного обследования больных. Сразу после проведения лазеропунктуры у пациентов наблюдалось стойкое уменьшение объема нижних носовых раковин, что сопровождалось прогрессивным улучшением дыхания через нос. После первой процедуры носовое дыхание улучшалось на 6—8 ч, после второй — на 10—12 ч, после окончания курса — стойкое улучшение носового дыхания через обе половины носа. Приступы периодической заложенности носа к 10-м суткам отмечены лишь у 4 человек, но они легко купировались однократным введением сосудосуживающих средств. К 30-му дню данный симптом заболевания полностью исчез.

## Выводы

Таким образом, лечение пожилых больных БА с сопутствующим риносинуситом с применением лазеропунктуры является эффективным методом, позволяющим полностью восстановить дыхательную функцию полости носа, достоверно раньше уменьшить количество приступов астмы, улучшить и восстановить дренаж бронхов, сократить продолжительность заболевания и удлинить сроки ремиссии. Это указывает на целесообразность включения данного метода лазеротерапии в комплекс лечебных мероприятий у пожилых больных БА с сопутствующим хроническим риносинуситом.

## Литература


1. *Буйлин В. А.* Низкоинтенсивная лазерная терапия в оториноларингологии: Информац.-метод. сб. М.: ТОО «Фирма “Техника”», 1996.
2. *Овчинников Ю. М., Овчаренко С. И., Овчинников Ю. А.* и др. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов и местнодействующие глюкокортикостероиды в лечении аллергического риносинусита, сочетанного с бронхиальной астмой // Новости оторинолар. и логопатол. 2001. № 3. С. 93–96.
3. *Пальчун В. Т., Устьянов Ю. А., Дмитриев Н. С.* Паранозальные синуситы. М., 1982.
4. *Пискунов Г. З., Пискунов С. З.* Клиническая ринология. М.: Миклош, 2002.
5. *Чучалин А. Г.* Бронхиальная астма и астмаподобные состояния // Рос. мед. журн. 2002. № 5. С. 232–235.
6. *Чучалин А. Г.* Бронхиальная астма. Т. 2. М.: Агар, 1997.
7. *Чучалин А. Г.* Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких. М.: Грантъ, 1999.
8. *Чучалин А. Г.* Тяжелые формы бронхиальной астмы // Тер. арх. 2001. Т. 73. № 3. С. 5–9.
9. *Чучалин А. Г., Цой А. Н., Архипов В. В.* Фармакотерапия бронхиальной астмы с точки зрения медицины, основанной на доказательствах // Тер. арх. 2003. № 3. С. 73–77.
10. *International Consensus* Report on Diagnosis and Treatment of Asthma. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Bethesda, 1992.


Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 424–426

*A. V. Nikitin, I. E. Esaulenko, O. L. Shatalova*

**EFFECTIVENESS OF LASER PUNCTURE IN ELDERLY PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA ACCOMPANIED BY CHRONIC RHINO SINUSITIS**

N. N. Burdenko State Medical Academy, 10 ul. Studencheskaya, Voronezh 394036, Russia; e-mail: olh80@list.ru

We apply laser puncture to influence biological active points with infra red laser ionizing at scheme with effect of treatment of asthma bronchial with chronic accompanied by rhino sinusitis. The clinical effectiveness of treatment was seen in positive dynamics of clinical, instrumental and spirographycal indices regarding bronchial asthma and concomitant rhinitis as well, which was confirmed by X-ray examination. Application of laser puncture to treat the elderly patients with asthma bronchial accompanied by rhino sinusitis is an effective method having no side effects that can be used in an ambulatory and in a hospital.

***Key words**: mixed bronchial asthma, laser puncture, biological active point, low laser radiation*

© М. А. Савенко, 2008
УДК 612.68-055.2

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 427–430

*М. А. Савенко*

# ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ КАЧЕСТВ И ПСИХОМОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ У ЖЕНЩИН СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физической культуры, 197110 Санкт-Петербург, ул. Динамо, 2;
e-mail: savenko@bk.ru

**Рациональное использование физических упражнений улучшает физическое и психическое состояние человека. Существенное увеличение периода активного долголетия в значительной степени определяется выполнением физической работы в разные периоды жизни человека.**

***Ключевые слова: активное долголетие, регресс функций, физические качества, психомоторные функции***

Известно, что рациональная физическая нагрузка улучшает физическое и психическое состояние человека, приводит к повышению работоспособности [4, 7]. Возможности физической культуры для увеличения периода активного долголетия согласуются с общей стратегией геронтологии, которая заключается в поиске новых условий и возможностей изменения организма человека с целью замедления его старения, без нарушения естественного хода происходящих процессов жизнедеятельности. Последние достижения ученых [6, 8] убедительно доказывают, что одним из наиболее эффективных способов решения этой задачи является регулярное выполнение физических упражнений.

В практике занятий спортом людей среднего и пожилого возраста предлагается широкий спектр двигательной активности: дозированная ходьба, бег, гимнастические упражнения, плавание, лыжи, езда на велосипеде и т. д. [2, 3].

Направленность воздействия детерминируется гетерохронией возрастного регресса двигательных возможностей и биологических функций организма, глубина воздействия определяется, в основном, состоянием здоровья и уровнем подготовленности человека [5].

В исследованиях С. А. Гониянц и А. С. Мерзликина [1] найдено следовое положительное влияние на регресс функций организма у людей, занимавшихся спортом в юном возрасте, причем это влияние дифференцировано в зависимости от вида спортивной специализации. Анализ литературных источников показал, что существенное увеличение периода активного долголетия в значительной степени определяется выполнением физической работы в разные периоды жизни человека. Несмотря на большое количество исследований, изучающих изменения основных параметров, характеризующих физическое состояние человека в период старения, в настоящее время не найдена закономерность возрастного регресса основных физических качеств и функций организма в период позднего онтогенеза. Определению этой зависимости посвящена предлагаемая вашему вниманию работа.

## Материалы и методы

В исследовании изучена динамика физических качеств в период позднего онтогенеза женщин. Исследуемые были сформированы в пять возрастных групп: 40–44 года, 45–49 лет, 50–54 года, 55–59 лет, 60 и более лет. В эксперименте участвовали 103 женщины, занимающиеся спортом, и 102 — не занимающиеся.

Для определения физических качеств были использованы следующие тесты: скоростно-силовые качества определялись по показателям максимальной динамометрии правой и левой руки и по динамике прыжка в длину с места с двух ног. Выносливость определяли с помощью интерпретированного Гарвардского стептеста, при котором нагрузка задавалась нашагиванием на ступеньку. Критерием выносливости служило количество шагов при частоте сердечных сокращений 170 уд/мин. Координационные способности определяли с помощью пробы Ромберга; гибкость оценивали по глубине наклона туловища вперед.

При оценке психомоторных функций использовали следующие тесты: скорость изолированной реакции, характеризующая психомоторный компонент быстроты; реакция на движущийся объект, отражающая зрительно-моторную координацию движений; дозированная динамометрия, показывающая точность регуляции силовых параметров движений; дозированная линейная кинемометрия, характеризующая

точность регуляции пространственных параметров движений.

## Результаты и обсуждение

Динамика параметров, характеризующих физическое состояние женщин, занимавшихся спортом в юные годы и не занимавшихся спортом никогда, представлена в табл. 1.

Из таблицы видно, что исходные показатели, относящиеся к 1-й группе (40—44 года), у занимавшихся спортом достоверно выше, чем у не занимавшихся. Исключение составляют лишь показатель координации движений, у которого различия недостоверны. Конечные показатели, соответствующие 5-й группе (60 и более лет), также достоверно выше у женщин, занимавшихся спортом.

Закономерности изменения рассматриваемых параметров тоже различны. Так, у женщин, занимавшихся спортом, показатели динамометрии достоверно уменьшаются во 2-й группе (45—49 лет). Затем снижение этого показателя происходит постепенно, различия между возрастными группами 2—5 недостоверны. У женщин, не занимавшихся спортом, достоверное снижение происходит в 3-й группе (50—54 года). Между другими возрастными группами различия недостоверны.

Аналогичная закономерность изменения обнаружена у параметра «прыжок в длину». Достоверное снижение его у женщин, занимавшихся спортом, происходит во 2-й группе, у женщин, не занимавшихся спортом, — в 3-й группе.

Изучая динамику показателей степ-теста, видим, что достоверное уменьшение у женщин, занимавшихся спортом, происходит в 3-й группе (50—54 года), дальнейшее снижение этого показателя происходит постепенно, и различия между группами статистически недостоверны. У женщин, не занимавшихся спортом, достоверное снижение результатов степ-теста происходит во 2-й (45—49 лет) и 3-й (50—54 года) группах.

Показатели пробы Ромберга у женщин, занимавшихся спортом, достоверно снижаются в 3-й группе (50—54 года), у женщин, не занимавшихся спортом, — во 2-й (45—49 лет).

Показатели гибкости у женщин, занимавшихся спортом, достоверно уменьшаются в 3-й группе (50—54 года), у женщин, не занимавшихся спортом, — во 2-й (45—49 лет) и 4-й (55—59 лет) возрастных группах.

Динамика параметров, характеризующих психомоторные функции женщин, занимавшихся ранее спортом и никогда не занимавшихся спортом, представлены в табл. 2.

Из таблицы видно, что время изолированной реакции у женщин, как занимавшихся, так и не занимавшихся спортом, с увеличением возраста увеличивается незначительно, соответственно, на 0,09 с и 0,08 с. Достоверные различия у женщин, занимавшихся спортом, обнаружены во 2-й и 5-й

*Таблица 1*

**Динамика показателей физического состояния женщин, *M±m***

| Группа | Возраст, лет | Тест | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | динамометрия | | прыжок в длину, см | степ-тест, шаг | проба Ромберга, с | тест на гибкость, см |
| | | правая рука | левая рука | | | | |
| *Женщины, занимавшиеся спортом* | | | | | | | |
| 1 | 40–44, *n*=19 | 33±5 | 30±4 | 166±16 | 56±5 | 11,5±1,8 | 12±4 |
| 2 | 45–49, *n*=21 | 29±4$^{1)*}$ | 27±3$^{1)*}$ | 158±12$^{1)*}$ | 53±7 | 10,2±1,4 | 11±6 |
| 3 | 50–54, *n*=23 | 27±5$^{1)*}$ | 25±4$^{1)*}$ | 156±16$^{1)*}$ | 48±4$^{1)*}$ | 7,3±1,8$^{1)*, 2)*}$ | 7±3$^{1)*}$ |
| 4 | 55–59, *n*=18 | 26±4$^{1)*, 2)*}$ | 24±4$^{1)*, 2)*}$ | 140±13$^{1)*, 2)*}$ | 45±6$^{1)*, 2)*}$ | 6,4±1,7$^{1)*, 2)*}$ | 6±2$^{1)*, 2)*}$ |
| 5 | 60 и более, *n*=22 | 24±3$^{1)*, 2)*}$ | 22±6$^{1)*, 2)*}$ | 137±12$^{1)*, 2)*}$ | 42±4$^{1)*, 2)*, 3)*}$ | 6,6±1,5$^{1)*, 2)*}$ | 6±3$^{1)*, 2)*}$ |
| *Женщины, не занимавшиеся спортом* | | | | | | | |
| 1 | 40–44, *n*=23 | 26±4 | 23±5 | 140±12 | 46±6 | 7,8±1,6 | 10±2 |
| 2 | 45–49, *n*=22 | 24±3 | 21±4 | 131±14$^{1)*}$ | 44±4 | 5,3±2,1$^{1)*}$ | 7±4$^{1)*}$ |
| 3 | 50–54, *n*=18 | 23±3$^{1)*}$ | 20±2$^{1)*}$ | 129±11$^{1)*, 2)*}$ | 42±2$^{1)*}$ | 5,1±1,4$^{1)*, 2)*}$ | 6±2$^{1)*}$ |
| 4 | 55–59, *n*=20 | 21±2$^{1)*, 2)*}$ | 19±3$^{1)*, 2)*}$ | 126±12$^{1)*, 2)*}$ | 40±3$^{1)*, 2)*}$ | 4,6±1,2$^{1)*, 2)*}$ | –4±2$^{1)*, 2)*, 3)*}$ |
| 5 | 60 и более, *n*=19 | 19±2$^{1)*, 2)*, 3)*}$ | 16±3$^{1)*, 2)*, 3)*}$ | 112±10$^{1)*, 2)*, 3)*}$ | 36±4$^{1)*, 2)*, 3)*, 4)*}$ | 4,3±1,6$^{1)*, 2)*}$ | –6±3$^{1)*, 2)*, 3)*}$ |

*Примечание.* Здесь и в табл. 2 различия статистически достоверны ($p$<0,05): $^{1)*}$ по сравнению с 1-й возрастной группой; $^{2)*}$ со 2-й группой; $^{3)*}$ с 3-й группой; $^{4)*}$ с 4-й группой

*Таблица 2*

**Динамика параметров психомоторных функций женщин, *M±m***

| Группа | Возраст, лет | Тест | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | время изолированной реакции, с | реакция на движущийся объект, с | дозированная динамометрия, кг | дозированная кинемометрия, см |
| *Показатели женщин, занимавшихся спортом* | | | | | |
| 1 | 40–44, *n*=19 | 0,21±0,03 | 0,11±0,02 | 2,04±0,13 | 3,62±0,91 |
| 2 | 45–49, *n*=21 | 0,24±0,03[1)*] | 0,10±0,03 | 2,66±0,11 | 3,83±1,21 |
| 3 | 50–54, *n*=23 | 0,26±0,04[1)*, 2)*] | 0,13±0,04[1)*] | 3,16±0,14[1)*] | 5,06±1,62[1)*, 2)*] |
| 4 | 55–59, *n*=18 | 0,27±0,05[1)*, 2)*] | 0,14±0,03[1)*, 2)*] | 3,52±0,16[1)*] | 6,61±2,04[1)*, 2)*] |
| 5 | 60 и более, *n*=22 | 0,30±0,03[1)*, 2)*, 3)*] | 0,16±0,04[1)*, 2)*, 3)*] | 3,71±0,12[1)*, 2)*] | 6,52±2,62[1)*, 2)*] |
| *Показатели женщин, не занимавшихся спортом* | | | | | |
| 1 | 40–44, *n*=23 | 0,223±0,02 | 0,13±0,03 | 3,24±0,92 | 3,91±0,51 |
| 2 | 45–49, *n*=22 | 0,25±0,03 | 0,09±0,04[1)*] | 4,16±1,21 | 4,32±1,21 |
| 3 | 50–54, *n*=18 | 0,26±0,04[1)*] | 0,07±0,02[1)*] | 4,66±2,11[1)*] | 5,95±2,11[1)*] |
| 4 | 55–59, *n*=20 | 0,29±0,03[1)*, 2)*, 3)*] | 0,06±0,03[1)*, 2)*] | 5,34±3,01[1)*, 2)*] | 7,01±2,28[1)*, 2)*] |
| 5 | 60 и более, *n*=19 | 0,31±0,02[1)*, 2)*, 3)*] | 0,06±0,01[1)*, 2)*] | 6,29±3,66[1)*, 2)*] | 7,06±2,46[1)*, 2)*] |

возрастных группах, у не занимавшихся — в 4-й группе.

Еще меньшие изменения проявляются у показателя реакции на движущийся объект у занимавшихся и не занимавшихся спортом женщин — на 0,05 с и 0,07 с, соответственно. Достоверных различий этого показателя у женщин, занимавшихся спортом, не обнаружено, что свидетельствует о плавном его снижении. У женщин, не занимавшихся спортом, найдена достоверность различий во 2-й возрастной группе.

Показатель дозированной динамометрии существенно ухудшается по мере увеличения возраста у женщин как занимавшихся, так и не занимавшихся спортом. Достоверные различия его обнаружены у женщин 3-й возрастной группы —занимавшихся и не занимавшихся спортом.

Значения показателя дозированной линейной кинемометрии также значительно увеличиваются с возрастом. Достоверные различия у женщин, занимавшихся спортом, обнаружены в 3-й возрастной группе, у женщин, не занимавшихся спортом, — также в 3-й группе. В остальных случаях изменение параметров каждой последующей группы происходит постепенно по мере увеличения возраста.

Таким образом, при изучении динамики показателей времени изолированной реакции было установлено, что психомоторный компонент быстроты с увеличением возраста изменяется очень мало. Существенные изменения найдены лишь у женщин, занимавшихся спортом, во 2-й возрастной группе, у не занимавшихся спортом — в 4-й группе.

Незначительные изменения обнаружены у величины показателя реакции на движущийся объект, характеризующей степень зрительно-моторной координации движений. Существенное изменение этого параметра у женщин, не занимавшихся спортом, обнаружено во 2-й возрастной группе.

При анализе динамики дозированной динамометрии и дозированной линейной кинемометрии было установлено, что точность реакции силовых и пространственных параметров движений постепенно снижается. Причем значительные величины регресса обнаружены, соответственно, у женщин занимавшихся и не занимавшихся спортом в 3-й возрастной группе.

## Выводы

Проведенные исследования показали, что с увеличением возраста физические качества ухудшаются, причем это уменьшение происходит гетерохронно. Скоростно-силовые качества резко убывают у лиц, занимавшихся спортом, во 2-й возрастной группе (45—49 лет), у не занимавшихся спортом — в 3-й группе (50—54 года).

Выносливость значительно снижается у женщин, занимавшихся спортом, в 3-й возрастной группе, не занимавшихся спортом — во 2-й и 3-й группах.

Координационные способности сильно уменьшаются в 3-й возрастной группе у женщин, зани-

мавшихся спортом, а у женщин, не занимавшихся спортом, — во 2-й группе.

Таким образом, в результате проведенных исследований была определена закономерность возрастного регресса физических качеств у женщин, занимавшихся в юности спортом и не занимавшихся. Полученные данные позволяют направленно воздействовать на динамику снижения физических качеств с целью обоснованной организации тренировочного процесса, направленного на корректирование и поддержание физических качеств согласно выводам сформулированной закономерности.

## Литература


1. *Гониянц С. А., Мерзликин А. С.* Характеристика двигательно-координационных способностей женщин 35–55 лет, имеющих различный опыт физкультурно-спортивной деятельности // В кн.: Матер. Всерос. науч.-практич. конф. «Старшему поколению — активное долголетие». СПб НИИФК, 2001. С. 113–116.
2. *Ратов И. П., Иванов В. В.* и др. К проблемам выбора перспективных направлений в использовании нетрадиционных методов и средств оздоровительной физической культуры // Теор. и практ. физ. культуры. 1999. № 5. С. 9–12.
3. *Фотина Л. А., Норбеков М. К.* Дорога в молодость и здоровье. Екатеринбург, 1999.
4. *Layne J. E., Nelson M. E.* The effects of progressive resistance training on bone density // Med. Sci. Sports Exerc. 1999. Vol. 31. № 1. P. 25–30.
5. *Martel G. F.* et. al. Strength training normalizes resting blood pressure in 65 to 73 year old men and women with high normal blood pressure // J. Amer. Geriat. Soc. 1999. Vol. 47. № 10. P. 1215–1222.
6. *Morey M. C., Pieper C. F.* Physical fitness and functional limitation in community-dwelling older adults // Med. Sci. Sports Exerc. 1998. Vol. 30. № 5. P. 715–723.
7. *Pescatello L. S., Murphy D.* Lower intensity physical activity is advantageous for fat distribution and blood glucose among viscerally obese older adults // Med. Sci. Sports Exerc. 1998. Vol. 30. № 9. P. 1408–1413.
8. *Young D. P., Appel L. J., Miller E. R.* The effects of aerobic exercise and Tai Chi on blood pressure in older people: Results of a Randomized Trial // J. Amer. Geriat. Soc. 1999. Vol. 47. P. 277–285.


Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 427–430

*M. A. Savenko*

**PHYSICAL QUALITIES AND PSYCHOMOTOR FUNCTIONS ALTERNATION REGULARITY FOR WOMEN OF MIDDLE AND SENIOR AGE**

St. Petersburg Research Institute of Physical Culture, 197110 St. Petersburg, ul. Dinamo, 2;
e-mail: savenko@bk.ru

Rational usage of physical exercises improves physical and psychical state of a person. Significant increase of active longevity period depends to a great extent on execution of physical activity in different periods of human life.

***Key words***: *active longevity, regress of functions, physical features, physical motor functions*

© Ф. Х. Оракова, А. М. Инарокова, 2008
УДК 616.12-008.331.1-053.9

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 431–433

*Ф. Х. Оракова, А. М. Инарокова*

# ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Республиканский геронтологический реабилитационный центр, 360000 Нальчик, ул. Пачева, 10; e-mail: laila.07@mail.ru

**Проведено суточное мониторирование артериального давления в группах больных пожилого и среднего возраста с артериальной гипертензией, изучены особенности среднесуточных показателей. Выявлено увеличение вариабельности артериального давления и недостаточное его снижение в ночное время, что является неблагоприятным предиктором сердечно-сосудистых осложнений.**

***Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилой возраст, суточное мониторирование артериального давления***

Артериальная гипертензия (АГ) встречается у 30–70 % лиц старше 65 лет и служит причиной развития сердечно-сосудистых осложнений [5, 7]. Оценка показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД) имеет важное прогностическое значение для больных АГ пожилого возраста. Доказано, что между повышенной вариабельностью АД и степенью органных изменений при АГ существуют тесные корреляционные взаимосвязи. Эти данные были интерпретированы как повышенный риск развития поражений органов-мишеней при АГ у лиц с повышенной вариабельностью АД [2, 6]. Одним из предикторов осложнений является гипертрофия левого желудочка [3, 8]. Доказано, что ее формирование обусловлено суммой гемодинамических и нейрогуморальных факторов, к числу которых относят повышенную вариабельность АД и недостаточное снижение АД в ночные часы [4].

С возрастом число лиц с нормальным ночным снижением АД уменьшается. Среди пожилых больных с эссенциальной АГ примерно 15 % составляют лица с чрезмерным снижением АД (over-dipper) и около 50 % — с недостаточным снижением АД ночью (non-dipper) [1].

## Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования лиц пожилого возраста — 60–80 лет, среди которых 23 женщины (средний возраст 68,06±4,7 года) и 22 мужчины (средний возраст 68,12±4,7 года) с неосложненной эссенциальной АГ I–II стадии, высокого стратификационного риска (1-я группа). 2-ю группу составили лица среднего возраста — 20 женщин (средний возраст 52,5±3,3 года) и 21 мужчина (средний возраст 50,8±4,8 года), сопоставимые по степени АГ с 1-й группой. Исключались больные с симптоматическими и злокачественной формами АГ, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда, с аортальным стенозом, хронической недостаточностью кровообращения III–IV ФК, нарушениями сердечного ритма, сахарным диабетом, тремором верхних конечностей, психическими заболеваниями. Общая характеристика обследованных представлена в табл. 1.

*Таблица 1*

**Общая характеристика обследованных пациентов**

| Показатели | 1-я группа, *n*=45 | 2-я группа, *n*=41 |
|---|---|---|
| Средний возраст жен./муж., лет | 68,06±4,7/68,12±4,7 | 52±3,3/50±4,8 |
| Соотношение числа жен./муж. | 23/22 | 20/21 |
| Длительность АГ, лет | 12,6±6,5 | 9,7±6,1 |
| Стадия АГ | | |
| I | 31,3 | 38,6 |
| II | 68,7 | 61,4 |

Использовали 24-часовое мониторирование АД и частоты пульса по стандартной схеме [3] с измерением АД в дневное время с интервалом 15 мин и в ночное время — 30 мин. Определяли среднедневные и средненочные значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсовое АД (ПАД), индекс площади гипертонии систолического и диастолического АД (ПГСАД и ПГДАД, соответственно), вариабельность систолического АД (ВСАД), вариабельность диастолического АД (ВДАД), вариабельность пульсового АД (ВПАД), вариабельность частоты сердечных сокращений (ВЧСС). Выраженность двухфазного ритма АД оценивали по суточному индексу (СИ). По типу суточного АД определены пациенты с нормальным снижением АД в ночное время, у кото-

*Таблица 2*

**Сравнение показателей суточного мониторирования обеих групп**

| Показатели | 1-я группа (пожилые лица) | | 2-я группа (лица среднего возраста) | |
|---|---|---|---|---|
| | мужчины, *n*=22 | женщины, *n*=23 | мужчины, *n*=21 | женщины, *n*=20 |
| Среднее $САД_{дн.}$ | 153,4±8,7* | 156,3±12,5 | 145,3±6,8 | 150,1±15,3 |
| Среднее $ДАД_{дн.}$ | 85,06±10,09 | 92,1±7,2 | 88,6±11,4 | 90,1±10,06 |
| Среднее $САД_{ноч.}$ | 149,4±12,6* | 151,75±12,5* | 135,4±8,02 | 139,2±17,4 |
| Среднее $ДАД_{ноч.}$ | 80,75±6,05 | 89,37±8,35* | 80,9±9,7 | 84,1±11,7 |
| $ПАД_{дн.}$ | 68,8±10,8* | 63,2±9,9 | 56,7±10 | 58,3±8,4 |
| $ПАД_{ноч.}$ | 70,6±12,8 | 62±9,6* | 53,2±11,06 | 55,5±9,3 |
| $ПАД_{сут.}$ | 69,6±10,8* | 62,6±8,9 | 55,05±10,3 | 57,1±8,4 |
| $ПГСАД_{дн.}$ | 296,3±164,9* | 295,63±188,7 | 164,3±144,5 | 201,7±184,01 |
| $ПГДАД_{дн.}$ | 104,9±60,5 | 75,5±61,02 | 103,2±22,6 | 91,03±97,9 |
| $ПГСАД_{ноч.}$ | 285,6±121,7* | 268,9±158,17 | 136,5±112,5 | 186,3±159,5 |
| $ПГДАД_{ноч.}$ | 78,6±37,6 | 68,6±55,2 | 93,5±72,5 | 112,6±93,8 |
| $ВСАД_{дн.}$ | 16,1±4,08* | 14,2±4,05 | 12,3±3,2 | 14,3±4,4 |
| $ВДАД_{дн.}$ | 13,57±5,08 | 11,2±2,6 | 9,8±3,2 | 10,4±2,2 |
| $ВСАД_{ноч.}$ | 13,97±4,05 | 12,6±3,3 | 15,7±22,4 | 11,3±2,9 |
| $ВДАД_{ноч.}$ | 11,7±3,75 | 9,2±2,03* | 9,4±4,7 | 9,7±3,7 |
| ВПАД | 10,5±1,98 | 11,2±1,6 | 14,2±22,7 | 10,6±2,8 |
| ВЧСС | 6,65±1,35 | 10,2±1,98 | 9,5±1,2 | 9,4±0,8 |

* $p<0,05$ по сравнению с показателями контрольной группы

рых СИ составляет 10–20 % (dipper), пациенты с недостаточным снижением АД в ночные часы — СИ<10 % (non-dipper), пациенты с парадоксальной ночной АГ (night-peaker) и пациенты с чрезмерным снижением АД в ночное время, у которых СИ составляет >20 % (over-dipper).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ STATISTICA 5,5. Результаты исследования представлены в виде средней арифметической по выборке и стандартного отклонения (*M±m*). Различия считали достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

## Результаты и обсуждение

При сравнении показателей СМАД больных АГ обеих групп выявлено более выраженное повышение САД в дневное время у пожилых (табл. 2). Эти изменения достоверны в группе мужчин, $САД_{дн.}$ у пожилых 153,4±8,7 мм рт. ст., соответственно в группе среднего возраста — 145,3±6,8 мм рт. ст. При оценке параметров ДАД достоверных различий не выявилось. В ночной период САД повышалось по мере увеличения возраста больных в группах. У больных среднего возраста количественное выражение было достоверно меньше, чем у больных старше 60 лет.

В 1-й группе $САД_{ноч.}$ У женщин составляло 151,75±12,5 мм рт. ст, 2-й группы — 139,2±17,4 мм рт. ст. ($p<0,05$). В 1-й группе $САД_{ноч.}$ у мужчин составляло 149,4±12,6 мм рт. ст., во 2-й — 135,4±8,02 мм рт. ст. ($p<0,05$).

Разная возрастная динамика отражает десинхроз параметров гемодинамики и выражается повышением ПАД в старших возрастных группах. Так, средние дневное, ночное и суточное ПАД у больных пожилого возраста были достоверно выше, чем у лиц среднего возраста. При оценке данные СМАД о нагрузочных показателях в целом соответствовали результатам оценки средних уровней АД. Установлено, что с увеличением возраста нарастала разница между систолической и диастолической АГ, то есть усилилось преобладание систолической АГ над диастолической как днем, так и ночью.

Выявлены также различия в вариабельности параметров гемодинамики. В группе мужчин пожилого возраста выявлено достоверное увеличение вариабельности САД и ДАД в дневное время, в группе женщин достоверных различий не выявлено.

Наблюдались различия в распределении основных типов суточного профиля АД. У пожилых женщин чаще встречалось преобладание ночных

значений ДАД над дневными (night-peaker), в сравнении с женщинами среднего возраста. У пожилых мужчин также чаще встречалось недостаточное снижение САД и ДАД ночью (non-dipper), чем у мужчин среднего возраста.

## Выводы

Проведенное исследование особенностей суточного профиля АД у пожилых больных, в сравнении с больными среднего возраста, показало, что для пожилых характерно увеличение среднедневных и средненочных САД.

Индекс площади гипертонии САД у мужчин пожилого возраста повышен в дневное и ночное время ( в сравнении с мужчинами среднего возраста).

Пульсовое АД достоверно выше в группе пожилых больных, что является неблагоприятным предиктором сердечно-сосудистых осложнений.

Анализ проведенных исследований показал повышение вариабельности АД у лиц пожилого возраста, по сравнению с таковой у пациентов среднего возраста, что может приводить у больных данной категории к повышенному риску развития поражений органов-мишеней.

Среди пожилых больных АГ наиболее частым вариантом суточного профиля являются non-dipper и night-peaker, что является прогностическим фактором, отражающим степень риска сердечно-сосудистых осложнений, поскольку частота осложнений повышается именно на фоне ночной гипертонии.

## Литература


1. *АРГУС* — Артериальная гипертония у лиц старших возрастных групп. М., 2002.
2. *Кириченко А. А.* Артериальная гипертензия у пожилых // Рос. мед. журн. 2002. № 2. С. 49–51.
3. *Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В.* Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / Под ред. В. С. Моисеева. М., 1999.
4. *Лазебник Л. Б., Комисаренко И. А., Милюкова О. М.* и др. Артериальная гипертония у пожилых // Врач. 2000. № 7. С. 25–27.
5. *Профилактика*, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертонии Всерос. науч. общ. кардиологов и Межведом. совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1) // Кардиология. 2000. № 11. С. 65–96.
6. *Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г., Шестов Д. Б.* Роль систолического и диастолического артериального давления для прогнозирования смертности от сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиоваск. терапия и профилактика. 2002. № 1. С.10–15.
7. *Guidelines Subcommittee*. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension // Amer. J. Hypertens. 1999. № 17. P. 151–183.
8. *Krumholz H. M., Larson M., Levy D.* Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study // Amer. J. Cardiol. 1995. № 25. P. 879–884.


Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 431–433

*F. H. Orakova, A. M. Inarokova*

**FEATURES OF PARAMETERS OF TWENTY-FOUR HOUR BLOOD PRESSURE MONITORING IN ELDERLY AND MIDDLE-AGED PATIENTS WITH HYPERTENSION**

Republican Gerontological Center, 10 ul. Pacheva, Nalchick 360000, Russia; e-mail: laila.07@mail.ru

Twenty-four hour blood pressure monitoring in group of patients of elderly and middle age with hypertension has been carried out. Features of daily average parameters have been studied. The hypertension in elderly patients shows an increase in variability of blood pressure and insufficient decrease in blood pressure at night that leads to development of cardiovascular complications.

***Key words***: *hypertension, elderly persons, twenty-four hour blood pressure monitoring*

© А. М. Инарокова, Ф. Х. Оракова, 2008
УДК 616.12-008.331.1-053.9

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 434–435

*А. М. Инарокова, Ф. Х. Оракова*

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АССОЦИИРОВАННЫХ СОСТОЯНИЙ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Республиканский геронтологический реабилитационный центр, 360000 Нальчик, ул. Пачева, 10; e-mail: laila.07@mail.ru

**Проведен сравнительный анализ распространенности сопутствующих заболеваний у больных с артериальной гипертензией пожилого возраста. Изучена распространенность изолированной систолической и систолодиастолической артериальной гипертензии у пожилых. У больных с систолодиастолической гипертензией чаще встречается ишемическая болезнь сердца, для изолированной систолической гипертензии характерны церебральные осложнения.**

***Ключевые слова: пожилой возраст, артериальная гипертензия, ассоциированные состояния***

Во всем мире отмечается непрерывное увеличение числа людей старших возрастных групп. Доля лиц этого возраста составляет 20,7 % от общей численности населения России [2, 3]. Отмечено, что среди них распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в 3—7 раз больше, чем в общем контингенте населения [4, 5]. Это объясняется как накоплением больных, заболевших в более раннем возрасте, так и появлением большого числа новых пациентов с сердечно-сосудистыми проблемами, связанными с сосудистыми и метаболическими изменениями, а также с сопутствующими соматическими заболеваниями, характерными для позднего возраста [1, 6].

Материалы большинства исследований свидетельствуют, что артериальная гипертензия в настоящее время является одним из наиболее широко распространенных сердечно-сосудистых заболеваний среди пожилого населения. Известно, что у лиц старше 60 лет встречается как систолодиастолическое повышение артериального давления (АД), так и изолированная систолическая артериальная гипертензия. В связи с вышеуказанным важным является знание особенностей клинического течения и распространенности ассоциированных состояний у больных с артериальной гипертензией пожилого возраста.

## Материалы и методы

Проведено исследование 130 пациентов геронтологического отделения, госпитализированных по поводу артериальной гипертензии (АГ). Критерии включения в исследование — возраст больных 60 лет и старше, АД 140/90 мм рт. ст. и выше. Диагноз АГ верифицирован при клиническом обследовании больных и исключении вторичных форм АГ по общепринятой схеме. Изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ) регистрировалась при систолическом АД выше 140 мм рт. ст., при диастолическом АД выше 90 мм рт. ст., систолодиастолическая артериальная гипертензия (СДАГ) — при систолическом АД выше 140 мм рт. ст. и диастолическом АД выше 90 мм рт. ст.

Больные были сформированы в две группы: группу с ИСАГ составили 54 человека, группу с СДАГ — 86. Обследованные больные подразделялись на три возрастные группы: 1-я — больные 60–69 лет, 2-я — 70–79 лет, 3-я — 80 лет и старше. Общие данные о пациентах приведены в таблице.

**Характеристика групп исследования**

| Группа | Абс. число (%) | |
|---|---|---|
| | ИСАГ | СДАГ |
| Мужчины, чел. | 17 (38,6 %) | 46 (53,5 %) |
| Женщины, чел. | 27 (61,4 %) | 40 (46,5 %) |
| Средний возраст, лет | 78,9±4,8 | 75,8±4,3 |
| Распределение по возрасту, лет | | |
| 60–69 | 34,2 % | 56,3 % |
| 70–79 | 45,9 % | 30,3 % |
| 80 и старше | 39 % | 13,4 % |

Основным методом, применявшимся в исследовании, было анкетирование больных по стандартному опроснику, разработанному ГНИЦ ПМ МЗ и СР России, для выявления основных хронических неинфекционных заболеваний.

## Результаты и обсуждение

Анализ данных исследования показал, что с возрастом частота изолированной АГ увеличивается: в 1-й группе больные с ИСАГ составляли 34,2 %, во 2-й — 45,9 %.

В группе больных с ИСАГ из сопутствующих заболеваний чаще встречались разные формы ишемической болезни сердца (ИБС) — у 45,4 % больных, в том числе стенокардия напряжения у 37,2 %, перенесенный инфаркт миокарда у 18,4 %, сахарный диабет у 13,3 %, дисциркуляторная энцефалопатия у 61,2 %, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — 28,6 %.

В группе больных с СДАГ встречалась ИБС у 77,4 % больных, стенокардия напряжения — у 51,9 %, перенесенный инфаркт миокарда — у 25,8 %, сахарный диабет — у 9,5 %, дисциркуляторная энцефалопатия — у 42,4 %, перенесенное ОНМК — у 19,1 %.

## Выводы

Распространенность ИСАГ увеличивается с возрастом. Анализ распространенности ассоциированных состояний показал, что в группе больных с СДАГ чаще выявляется ИБС, а в группе больных с ИСАГ чаще встречается дисциркуляторная энцефалопатия и сахарный диабет. Таким образом, обе формы АГ являются неблагоприятными в плане развития сердечно-сосудистых и церебральных осложнений у лиц пожилого возраста.

Результаты проведенных клинико-эпидемиологических исследований могут стать информационной базой для определения и создания специализированных организационных форм оказания кардиологической помощи лицам пожилого и старческого возраста с АГ.

## Литература


1. *АРГУС* — Артериальная гипертония у лиц старших возрастных групп. М., 2002.
2. *Воробьёв А. П.* Основы геронтологии и гериатрии. М., 2000.
3. *Подколзин А. А., Крутько В. Н., Донцов В. И.* Количественная оценка показателей смертности, старения, продолжительности жизни и биологического возраста. // Ежегодник нац. геронтол. центра. 1999. № 2. С. 61–72.
4. *Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г., Шестов Д. Б.* Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиоваск. тер. и профилактика. 2002. № 1. С. 10–15.
5. *Шальнова С. А., Деев А. Д., Вихирева О. В.* и др. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001. № 2. С. 3–7.
6. *Fletcher A., Bulpitt C.* et al. Epidemiology of hypertension in the elderly //Amer. J. Hypertens. 1994. № 12. P. 2–6.


Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 434–435

*A. M. Inarokova, F. H. Orakova*

**THE COMPARATIVE ANALYSIS OF PREVALENCE OF ACCOMPANYING CONDITIONS IN GERIATRIC PATIENTS WITH HYPERTENSION**

Republican Gerontological Center, 10 ul. Pacheva, Nalchick 360000, Russia; e-mail: laila.07@mail.ru

The comparative analysis of accompanying diseases depending on the form of hypertension in elderly has been carried out. Prevalence of the isolated systolic or systolo-diastolic essential hypertension in elderly has been studied. The analysis of data has shown that systole-diastolic hypertension in patients is more often accompanied with diseases of heart, and in patients with isolated systolic hypertension is more often accompanied with cerebrovascular diseases. Both forms of a hypertension in elderly persons are adverse by the occurrence of cardiovascular and cerebral complications.

***Key words**: advanced age, hypertension, accompanying diseases*

© В. И. Помазкин, 2008
УДК 616.34-089-053.9

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. –

*В. И. Помазкин*

# ХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 70 ЛЕТ С ВРЕМЕННОЙ КИШЕЧНОЙ СТОМОЙ

Свердловская областная клиническая больница № 1 Министерства здравоохранения Свердловской обл., 620102 Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; e-mail: yunker@yandex.ru

**В работе проведен сравнительный анализ результатов восстановительных операций с ликвидацией кишечной стомы у 276 пациентов. Из них 51 человек (18,5 %), составившие основную группу, — старше 70 лет. В контрольную группу включены 225 пациентов моложе 70 лет. В основной группе чаще, чем в контрольной, выполняли более объемные операции, связанные с необходимостью резекции толстой кишки (56,9 и 32,9 %, соответственно). Послеоперационная летальность составила 1,9 % в основной группе и 0,9 % в контрольной. Послеоперационные осложнения возникли, соответственно, у 3 (5,8 %) и 15 (6,7 %) больных. Сделан вывод о сравнимости результатов и необходимости расширения показаний к восстановительным операциям у стомированных пациентов пожилого возраста.**

***Ключевые слова: кишечная стома, восстановительные операции***

В настоящее время в результате увеличения средней продолжительности жизни отмечается рост как абсолютного числа, так и относительной доли пациентов пожилого и старческого возраста, переносящих хирургические вмешательства. Недавние исследования показывают, что средняя дальнейшая продолжительность жизни людей, достигших 80-летнего возраста, в развитых странах достаточно существенна [10]. Наряду с этим, отмечается выраженная тенденция к увеличению числа пациентов с болезнями толстой кишки, в том числе к росту ее ургентной патологии как при раке толстой кишки, так и при неопухолевых колоректальных заболеваниях (дивертикулярная болезнь, воспалительные заболевания и т. д.) [6]. В условиях неотложного вмешательства при механической непроходимости или перфорации толстой кишки операция, чаще всего, заканчивается формированием кишечной стомы, что, в общей сложности, приводит к увеличению числа таких пожилых пациентов. До настоящего времени показания к восстановительным операциям с ликвидацией стомы и воссозданием непрерывности кишечного тракта у таких больных рассматриваются достаточно осторожно и являются предметом разногласий, что традиционно связывается с повышенным риском оперативного вмешательства [3, 7].

Целью нашего исследования была сравнительная оценка результатов хирургической реабилитации больных с временными кишечными стомами, проведенной пациентам старше и младше 70 лет.

## Материалы и методы

В 2002–2007 гг. в отделении колопроктологии Свердловской областной клинической больницы № 1 Екатеринбурга восстановительные операции при илео- и колостомах проведены 276 больным. Основную группу (51 человек, 18,5 %) составили пациенты старше 70 лет (средний возраст 73,4 года) — 16 (31,4 %) мужчин и 35 (68,6 %) женщин (таблица). Основной причиной наложения стомы явились злокачественные опухоли толстой кишки, отмечавшиеся у 37 (72,5 %) больных; осложнения дивертикулярной болезни были у 8 (15,7 %), прочие заболевания (травматические повреждения, заворот толстой кишки, ущемленные грыжи) — у 6 (11,8 %). В этой группе больных с одноствольными илео- и колостомами были 25 (49 %) пациентов, с двуствольными — 26 (51 %). Практически все больные имели сопутствующую патологию, но без признаков декомпенсации. Среднее число сопутствующих заболеваний на одного пациента составило 3,1, с преобладанием кардиоваскулярной и респираторной патологии, что требовало корригирующей терапии как до операции, так и в послеоперационном периоде. Так, 12 (23,5 %) пациентам в качестве предоперационной подготовки потребовался небольшой курс лечения под наблюдением терапевта. Средний показатель индекса ASA (American Society of Anaesthesiologists), оцениваемый анестезиологом, составил 2,11.

В контрольной группе, включающей 225 пациентов моложе 70 лет, средний возраст составил 51,6 года. Соотношение мужчин и женщин было 51,6 %/48,4 %. В спектре заболеваний, приведших к формированию стомы, доля злокачественных новообразований была меньшей (56 %) за счет увеличения воспалительных и прочих заболеваний толстой кишки. Это приводило к увеличению абсолютного и относительного числа двуствольных илеостом. Число сопутствующих заболеваний на одного пациента было существенно меньшим, чем в основной группе, составляя в среднем 1,4

**Характеристика групп пациентов, включенных в исследование**

| Параметры | Основная группа, n=51 | Контрольная группа, n=225 |
|---|---|---|
| Средний возраст, лет | 73,4 (70–84) | 51,6 (15–69) |
| Мужчины/женщины, % | 31,4/68,6 | 51,6/48,4 |
| Основное заболевание толстой кишки, приведшее к наложению стомы | | |
| злокачественные опухоли | 37 (72,5 %) | 126 (56 %) |
| дивертикулярная болезнь | 8 (15,7 %) | 35 (15,5 %) |
| воспалительные заболевания | – | 24 (10,7 %) |
| другие причины | 6 (11,8 %) | 40 (17,8 %) |
| Характеристика стомы | | |
| одноствольные колостомы | 23 (45,1 %) | 101 (44,9 %) |
| одноствольные илеостомы | 2 (3,9 %) | 3 (1,3 %) |
| двуствольные колостомы | 23 (45,1 %) | 57 (25,4 %) |
| двуствольные илеостомы | 3 (5,9 %) | 64 (28,4 %) |
| Среднее количество сопутствующих заболеваний на одного пациента | 3,1 | 1,4 |
| Среднее значение ASA | 2,11 | 2,05 |
| Оперативные вмешательства | | |
| внутрибрюшное закрытие двуствольной стомы | 5 (9,8 %) | 64 (28,4 %) |
| наложение межкишечного анастомоза с ликвидацией одноствольной стомы | 17 (33,3 %) | 87 (38,7 %) |
| резекция толстой кишки с ликвидацией стомы | 29 (56,9 %) | (32,9 %) |

на одного пациента, хотя существенной разницы показателя ASA не было отмечено.

В основной группе пациентов значительно чаще возникали показания к резекции толстой кишки при ликвидации стомы, чем в контрольной группе (56,9 и 32,9 %, соответственно). Это было связано с частыми паллиативными вмешательствами на этапе предыдущей неотложной операции. Меньшие по объему операции, такие как внутрибрюшное закрытие двуствольной стомы, выполнялись чаще у пациентов контрольной группы, чем основной (28,4 и 9,8 %, соответственно). Это было вызвано большей встречаемостью в этой группе пациентов таких причин формирования стомы, как воспалительные заболевания толстой кишки и ее травматические повреждения.

## Результаты и обсуждение

В послеоперационном периоде в основной группе умер 1 пациент, что составило 1,9 %. Основной причиной смерти был ишемический инсульт. В контрольной группе летальность составила 0,9 % (2 больных). Один из пациентов умер от мезентериального тромбоза, причиной смерти другого явился перитонит вследствие идиопатического некроза желудка.

Послеоперационные осложнения в основной группе возникли у 3 (5,8 %) больных: у 1 пациентки сформировался внутрибрюшной абсцесс, у 2 больных отмечено нагноение послеоперационной раны. В контрольной группе послеоперационные осложнения зафиксированы у 15 (6,7 %) пациентов, что существенно не отличалось от этого показателя в основной группе ($p>0,1$). У 2 больных произошла несостоятельность межкишечного анастомоза при закрытии двуствольной колостомы с формированием наружного свища, 2 пациента повторно оперированы в связи с послеоперационной кишечной непроходимостью, у 11 больных отмечены раневые гнойные осложнения. Средний послеоперационный койко-день в основной группе составил 9,9, в контрольной — 9,1 ($p>0,1$).

Продолжительность жизни людей пожилого и старческого возраста в развитых странах продолжает увеличиваться. Соответственно, продолжает увеличиваться удельный вес оперативных вмешательств у таких пациентов. Учитывая рост неотложной патологии толстой кишки, а также тот факт, что показания к формированию кишечных стом в этой возрастной группе при прочих равных условиях обычно расширяются [1, 8], следует ожидать дальнейшего роста числа таких пожилых людей [4].

Качество жизни таких пациентов также снижено, как и в более молодом возрасте [7], а иногда ухудшается даже в большей степени, учитывая ограниченную ловкость рук, сниженное зрение, уменьшение возможностей ухода за собой при использовании калоприемников. Несмотря на это,

таким пациентам достаточно часто отказывают в восстановлении непрерывности кишечного тракта и ликвидации стомы. Отказ обычно мотивируется отсутствием жизненно необходимых показаний для восстановительной операции, опасениями за снижение компенсаторных возможностей организма при стрессовых ситуациях в пожилом возрасте и за худшее заживление тканей, в частности межкишечных анастомозов.

Однако, как показывают многие исследования, совершенствование анестезиологического пособия, оперативной техники и послеоперационного наблюдения позволило расширить рамки возможностей проведения объемных операций. Во многих работах продемонстрировано, что один только возраст не является противопоказанием для выполнения достаточно сложных хирургических вмешательств, включая резекции пищевода [9], операции при аневризме аорты [2], панкреатодуоденэктомии [5] и т. д. Исследования, оценивающие послеоперационные результаты при колоректальных заболеваниях у людей пожилого и старческого возраста, также продемонстрировали, что возможность вмешательства не должна отрицаться на основе одного возраста, и операции в колоректальной хирургии у пожилых больных могут быть проведены с приемлемым уровнем безопасности [1, 3, 8].

## Выводы

Данное исследование подтверждает, что восстановительные операции с ликвидацией кишечной стомы вполне возможны у пациентов преклонного возраста. Само по себе количество лет не должно определять отказ от избавления пациента от стомы. Несмотря на значительно большее количество сопутствующих заболеваний в этой возрастной группе, плановый характер операции позволял осуществить их коррекцию и провести оперативное лечение в условиях компенсации. Хотя в основной группе пациентов объем вмешательства зачастую был большим, чем в контрольной, это не приводило к увеличению количества послеоперационных осложнений и летальности.

Результаты восстановительных операций с ликвидацией кишечной стомы у пациентов старше 70 лет сравнимы с результатами таких операций у более молодых пациентов и свидетельствуют о возможности расширения показаний к ним при адекватной коррекции сопутствующей патологии.

## Литература


1. *Agarwal N. Leighton L., Mandile M. A., Cayten C. G.* Outcomes of surgery for colorectal cancer in patients age 80 years and older // Amer. J. Gastroent. 1990. Vol. 85. P. 1096–1101.
2. *Alonso-Perez M., Segura R., Pita S., Cal L.* Operative results and death predictors for nonruptured abdominal aortic aneurysms in the elderly // Ann. Vasc. Surg. 2001. Vol. 15. P. 306–311.
3. *Bossharat T.* Outcomes of ostomy procedures in patients aged 70 years and older // Arch. Surg. 2003. Vol. 138. P. 1077–1082.
4. *Colorectal* Cancer Collaborative GrouP. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review//Lancet. 2000. Vol. 356. P. 968–974.
5. *DiCarlo V., Balzano G., Zerbi A., Villa E.* Pancreatic cancer resection in elderly patients // Brit. J. Surg. 1998. Vol. 85. P. 607–610.
6. *Greenburg A. G., Salk R. P., Pridham D.* Influence of age on mortality of colon surgery // Amer. J. Surg. 1985. Vol. 150. P. 65–70.
7. *Hoekstra H. J.* Cancer surgery in the elderly // Europ. J. Cancer. 2001. Bd. 37 (Suppl. 7). S. 235–244.
8. *Isbister W. H.* Colorectal surgery in the elderly: an audit of surgery in octogenarians // Aust. New Zeland J. Surg. 1997. Vol. 67. P. 557–561.
9. *Kinugasa S. Tachibana M., Yoshimura H. et al.* Esophageal resection in elderly esophageal carcinoma patients: improvement in postoperative complications // Ann. thorac. Surg. 2001. Vol. 71. P. 414–418.
10. *Manton D. G., Vanpel J. W.* Survival after the age of 80 in the United States, Sweden, France, England, and Japan // New Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. P. 1232–1235.


Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 436–438

*V. I. Pomazkin*

**SURGICAL REHABILITATION IN PATIENTS AGED 70 YEARS AND OLDER WITH TEMPORARY INTESTINAL STOMA**

Sverdlovsk regional hospital № 1 of the Public Health Ministry of Sverdlovsk Region, 185 Volgogradskaia ul., Ekaterinburg 620102; e-mail: yunker@yandex.ru

The article presents comparative analysis of the results of surgical rehabilitation in 276 patients with temporary intestinal stoma. The basic group of the analysis was composed of 51 persons (18,5 %) more older than 70 years. The control group included 225 patients younger than 70 years. More serious operations connected with necessity to do the colorectal resection were carried out in the basic group more often than in control group (56,9 % and 32,9 % accordingly). Postoperative mortality was 1,9 % in the basic group and 0,9 % in the control grouP. Postoperative complications have arisen accordingly in 3 (5,8 %) and 15 (6,7 %) patients. The conclusion is drawn on comparability of results and necessity to expanse the indications for surgical rehabilitation for the patients of advanced age.

***Key words:*** *intestinal stoma, surgical rehabilitation*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.31-002-08-053.9

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 439–447

*Г. Т. Арьева[1], М. М. Соловьев[2], А. Л. Арьев[1]*

# КСЕФОКАМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОДОНТОГЕННОГО ПЕРИОСТИТА И ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ СКОРОСТИ РЕГРЕССА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ГЕРОНТОСТОМАТОЛОГИИ

[1] Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 193015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; e-mail: ariev_al@mail.ru; [2] Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8

**Обследованы 68 пациентов в возрасте 32–83 года (средний возраст 61,83±14,73 года) с диагнозом острый одонтогенный периостит челюсти до лечения (на пике обострения) и на фоне проводимого комплексного лечения, включающего препарат ксефокам. Показано, что лечение с использованием ксефокама ускоряет регресс воспалительного процесса и выздоровление пациента. Выявлена высокая анальгетическая активность ксефокама при лечении данной патологии. Наибольшая эффективность препарата отмечена в группе пациентов пожилого и старческого возраста.**

**Показана возможность использования показателя концентрации мелатонина в слюне как маркера скорости регресса воспалительного процесса. Высокий уровень мелатонина в слюне на пике воспаления является прогностически значимым критерием исхода заболевания. Выявлен более высокий уровень мелатонина в слюне у пациентов пожилого возраста, перенесших в детстве блокаду Ленинграда, по сравнению с пациентами аналогичного возраста, не подвергавшихся в детстве воздействию многофакторного стресса.**

***Ключевые слова: одонтогенный периостит челюсти, ксефокам, возраст, мелатонин***

Высокая распространенность острых одонтогенных воспалительных заболеваний (ООВЗ) челюстно-лицевой области в популяции, включая старшую возрастную группу [5, 7, 8], и прогрессивное постарение населения [4, 6] диктуют необходимость поиска оптимальных медикаментозных средств комплексного лечения данной патологии у пациентов пожилого и старческого возраста. Общесоматический статус подавляющего большинства пациентов в возрасте отягощен полиморбидностью, определяющей индивидуальный, специфический подход в лечении данного контингента [1].

Ксефокам относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов класса оксикамов и обладает выраженной способностью неселективного ингибирования циклооксигеназы. Препарат сочетает в себе противовоспалительное и мощное обезболивающее действие. По анальгетическому эффекту ксефокам альтернативен группе опиоидов. Подтверждена хорошая переносимость и эффективность препарата у людей пожилого и старческого возраста [1]. Двойное контролированное, рандомизированное исследование ксефокама показало его анальгетическое преимущество в практике стационарной хирургической стоматологии [14].

Известно, что развитие воспалительного процесса (ВП) тесно связано с синтезом простогландинов, в процессе которого выделяются свободные радикалы, обладающие высокой токсичностью и усиливающие прогрессирование воспаления и сопряженного с ним болевого синдрома. С другой стороны, показано, что одним из сильнейших эндогенных поглотителей свободных радикалов является мелатонин [15—17].

Нами была предпринята попытка исследования эффективности нестероидных противовоспалительных средств в комплексном лечении ООВЗ и обоснования включения препарата ксефокам в схему лечения одонтогенного периостита челюсти. В качестве маркера регресса ВП использовался мелатонин (МТ).

Цель исследования — определить эффективность препарата ксефокам у пациентов пожилого и старческого возраста с острым одонтогенным периоститом челюсти в схеме комплексного хирургического стоматологического лечения, проводимого в условиях амбулаторно-поликлинического приема.

## Материалы и методы

Слепое контролируемое исследование было выполнено на 68 пациентах, средний возраст 61,83±14,73 года. В исследование включались пациенты с диагнозом острый одонтогенный периостит челюсти. Они были разделены по возрастному принципу, согласно классификации ВОЗ: до 44 лет — 14 пациентов, 45–59 лет — 17, 60–74 года — 18 и

75–90 лет — 19 пациентов и две обобщенные группы: до 59-летнего возраста — 31 и старше 60 лет — 37 человек. Контрольную группу составили 30 пациентов, средний возраст 62,2±14,28 года.

Хирургическое пособие выполнялось в стандартном объеме и заключалось в удалении «причинного» зуба и вскрытии инфильтрата внутриротовым разрезом. Базовая фармакотерапия была аналогичной во всех группах: антибиотик первого ряда (линкомицин), десенсибилизирующий (кларитин) и общеукрепляющий (поливитамины) препараты. Антибактериальное средство и дозировку выбирали по схеме эмпирической антибактериальной химиотерапии при остром одонтогенном периостите челюсти [7].

Фармакотерапия была направлена на купирование ООВП и ассоциированного болевого синдрома, что определило необходимость дополнительного назначения болеутоляющего средства: в контрольной группе — анальгин (в разовой дозе 0,5 г; суточная доза 1,0 г), в основной группе — ксефокам (в разовой дозе 0,08 г; суточная доза 0,16 г). Пациентам не сообщали название болеутоляющего препарата. Согласие на эксперимент подтверждалось письменно.

Критерии включения пациентов в исследование:

1) относительно однородный стоматологический статус; 2) отсутствие приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в ближайший месяц; 3) наличие ВП в полости рта: одонтогенного; острого; гнойного; ограниченного (не требующего стационарного лечения); 4) согласие пациента

Критерии исключения пациентов из исследования:

1) онкопатология; 2) лекарственная аллергия в анамнезе; 3) инсулинотерапия, прием антидепрессантов, $\alpha$- и $\beta$-блокаторов; 4) соматическая патология с признаками декомпенсации; 5) наличие острых воспалительных заболеваний не челюстно-лицевой области.

Болевой синдром и обезболивающий эффект изучаемого препарата оценивались пациентом самостоятельно методом балльной оценки — от 1 до 5 (субъективная оценка). Суммарная эффективность препарата (объективная оценка) определялась исследователем по аналогичной балльной шкале и выражалась в суммировании показателей клинических проявлений ВП (исходного — на момент обращения и в динамике — на фоне лечения) и балльной субъективной оценки болевого синдрома.

Исследование концентрации мелатонина в слюне. У 44 пациентов (средний возраст 61,44±13,35 года) было проведено исследование концентрации основного метаболита МТ — 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМТ) в слюне в динамике: до (исходный уровень на пике воспаления) и на 5-е сутки после хирургического стоматологического лечения.

Забор материала (ротовой жидкости — слюны) осуществлялся у всех пациентов в строго фиксированное время — в 11.00–12.00 ч при условии строгого соблюдения «Протокола» определения экскреции 6-СОМТ. Материал представлял собой смешанную нестимулированную слюну (слюна «покоя») и собирался в капсулу Эппендорфа в объеме 1,0 мл, которую немедленно замораживали и хранили до лиофилизации при температуре –20 С. Пробы транспортировались в Центр биомедицинских исследований Тюбингенского университета (Германия) для проведения радиоиммунологического анализа экскреции 6-СОМТ.

Статистическая обработка материала выполнялась на IBM PC с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.5.0, Statgraphics v.7.0, Statistics v.3.15 и др.). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторного влияния) принимали равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

*Эффективность препарата ксефокам в амбулаторной хирургической стоматологии.* Полученные результаты выявили, что признаки ООВП наиболее ярко манифестировали в «полярных» возрастных группах — до 44 лет и 75—90 лет с преобладанием процентного соотношения в пользу младшей возрастной группы.

Анализ показателя частоты встречаемости местных и общих признаков ВП в контрольной группе выявил картину, сопоставимую с аналогичными показателями в обобщенной возрастной группе старше 60 лет и с группой 60—74 года.

В основных группах регресс ВП был очевиден на 3-и сутки по явной клинической картине стихания признаков воспаления и трактовался как положительная динамика, а к 5-м суткам полностью купирован, в то время как в контрольной группе только на 5-е сутки динамика ВП приобрела достоверно положительный характер (60 %); в 40 % случаев ВП был купирован.

Таким образом, сравнивая основную и контрольную группы, можно говорить о более ранней, быстрой и очевидно позитивной динамике ВП со значительным опережением этапа «выздоровления» в основной группе, в схему комплексного лечения которой включался ксефокам.

Наиболее высокая оценка эффективности ксефокама отмечена в группе 45—59 лет (52,94 %) и в группе 75—90 лет (42,11 %). Самая низкая оценка эффективности препарата отмечена в основной группе до 44 лет (35,71 %).

На фоне проводимой терапии в небольшой доле случаев регистрировались минимальные побочные реакции в виде гастроэнтерологических расстройств (дискомфорта в эпигастральной области, появления изжоги, тошноты), что может быть объяснено проводимой базисной фармакотерапией имеющейся соматической патологии, а также влиянием самой базисной стоматологической фармакотерапии. Однако имеющаяся литература по данному вопросу [2] требует настороженности

при появлении данной симптоматики при использовании НПВП.

Противовоспалительный эффект ксефокама преобладал в группе 60—74 года, сочетанный (противовоспалительный и анальгетический) — в возрастной группе 75—90 лет (42,1 %). Преимущественный болеутоляющий (анальгетический) эффект регистрировался у тех пациентов, в клинической картине которых преобладал болевой синдром при минимальном проявлении местных клинических признаков воспаления, и закономерно был отмечен в меньшей доле случаев.

Выявлено быстрое наступление болеутоляющего эффекта ксефокама. Снижение интенсивности боли отмечалось у основной массы пациентов во всех возрастных группах уже на 20-й минуте после приема препарата, а в самой старшей возрастной группе (75—90 лет) этот показатель зарегистрирован у всех пациентов. У незначительного количества пациентов начало действия ксефокама наступало на 20—30-й минуте после приема. Лишь в двух группах — до 44 лет и 45—59 лет (7,1 и 11,8 %, соответственно) — время начала действия препарата превышало 30 мин после его приема.

Кратность приема препарата, как болеутоляющего средства, зависела не только от скорости наступления анальгетического эффекта, но и от его длительности, а также полноты и качества купирования болевого синдрома.

Отсутствие рецидивов боли отмечалось в высокой доле случаев во всех исследуемых группах на фоне принятой суммарной суточной дозы препарата 16 мг.

Процентные межгрупповые соотношения, характеризующие клинические проявления и динамику ООВП в полости рта на фоне комплексного лечения с подключением ксефокама и в контрольной группе — анальгина, полностью подтверждаются результатами рангового корреляционного анализа Спирмена. Так, показатель обезболивающего действия изучаемых препаратов имел прямую корреляционную связь с показателем динамики ВП на 3-и сутки лишь в обобщенной возрастной группе до 59 лет и обратную — в контрольной группе ($R$=0,83; $p$<0,000001 и $R$=—0,43; $p$<0,016), что свидетельствует о пролонгировании ВП в контрольной группе. Показатель «обезболивающее действие препарата» напрямую коррелировал с показателем «переносимость препарата в объективной оценке исследователя» во всех возрастных группах ($p$<0,05—0,00001), за исключением группы пациентов 45—59 лет, группы блокадников и контрольной группы. С другой стороны, взаимосвязь показателей «обезболивающее действие препарата» и показателя «переносимость препарата в субъективной оценке пациента» имела место в аналогичных возрастных группах. Однако эта взаимосвязь исчезла в группе пациентов 60—74 лет и появилась прямая корреляционная связь в группе блокадников ($R$=0,87; $p$<0,0001).

Представляет интерес обратная корреляционная зависимость показателя «обезболивающее действие препарата» с показателем «кратность приема препарата», которая была выявлена только в основной возрастной группе до 44 лет и в контрольной группе ($R$=—0,55; $p$<0,038 и $R$=—0,47; $p$<0,007). Это характеризует, с одной стороны, меньшую эффективность ксефокама в более младшей возрастной группе пациентов (до 44 лет) по сравнению с другими основными группами, достигающуюся увеличением дозировки (кратности приема) препарата, а с другой стороны, — недостаточность комплексной терапии ООВП с применением анальгина в контрольной группе.

Показатель динамики ВП на 3-и сутки в основных группах имел прямую корреляционную зависимость с показателем динамики ВП на 5-е сутки как в обобщенных возрастных группах до 59 лет и старше 60 лет ($R$=0,91; $p$<0,000001 и $R$=0,36; $p$<0,02), так и в группе 75—90 лет, группе блокадников, в то время как в контрольной группе регистрировалась обратная корреляционная зависимость ($R$=0,50; $p$<0,02; $R$=0,90; $p$<0,00005 и $R$=—0,75; $p$<0,000002, соответственно). Высочайшая достоверность прямой корреляционной связи в группе пациентов до 59 лет, а также в группе блокадников свидетельствует о более быстрых репаративных процессах в анализируемых группах и, наоборот, высокая достоверность обратной корреляционной зависимости в контрольной группе говорит о малой эффективности анальгина в комплексной терапии ООВП. Проведенный анализ также согласуется с межгрупповым процентным соотношением, подтверждающим, что положительная динамика ВП на 3-и сутки на фоне применения ксефокама в 100 % случаев была зарегистрирована в группах 45—59 лет, 60—74 года; в 97,3 % случаев — в группе блокадников; минимальный процент — 53,3 % — в контрольной группе на терапии с использованием анальгина.

Интерес представляет анализ корреляционных взаимосвязей между показателями «эффективность ксефокама/анальгина в оценке исследователя» и «эффективность ксефокама/анальгина в

оценке пациента». Прямая сильная корреляционная зависимость была выявлена во всех исследуемых группах, что свидетельствует о схожести и адекватности интерпретации объективной и субъективной оценок эффективности препарата ($R$=0,78, $\rho$<0,000001 в обобщенной группе до 59 лет; $R$=0,63, $\rho$<0,000025 в обобщенной группе старше 60 лет; $R$=0,55, $\rho$<0,04 в группе до 44 лет; $R$=0,88, $\rho$<0,000003 в группе 45–59 лет; $R$=0,57, $\rho$<0,01 в группе 60–74 года; $R$=0,50, $\rho$<0,02 в группе 75–90 лет; $R$=0,88, $\rho$<0,0001 в группе блокадников и $R$=0,87, $\rho$<0,000001 в контрольной группе). Кроме того, показатель «эффективность препарата в объективной оценке исследователя» имел обратную корреляционную связь с показателем «кратность приема препарата» в возрастной группе до 44 лет ($R$=–0,54, $\rho$<0,046), в группе 45–59 лет ($R$=–0,68, $\rho$<0,002), в группе блокадников ($R$=–0,73, $\rho$<0,006) и в обобщенной возрастной группе до 59 лет ($R$=–0,54, $\rho$<0,001). В контрольной группе взаимосвязь имела наиболее сильную корреляционную зависимость ($R$=–0,75, $\rho$<0,000001).

В возрастных группах 60–74 года и 75–90 лет подобных корреляционных взаимосвязей выявлено не было, что обусловлено достаточностью однократного приема ксефокама (суммарно 0,16 г/сут). Следовательно, быстрое достижение положительного результата при малой дозировке (показатель кратности приема) препарата свидетельствует о его высокой эффективности. Так, ксефокам, принимаемый в основных исследуемых группах, имел высокую анальгетическую эффективность малой дозировки (однократный прием), в то время как в контрольной группе для достижения адекватного анальгетического эффекта требовался многократный прием анальгина. Обращает на себя внимание тот факт, что наибольшая эффективность ксефокама была зарегистрирована в возрастных группах 60–74 года и 75–90 лет.

*Мелатонин как интегральный маркер скорости регресса воспалительного процесса.* Учитывая литературные данные, свидетельствующие об участии МТ в клеточной пролиферации и дифференциации [9, 10], защите нейронов от окислительного стресса [15, 16], стимулирующей роли МТ в функции иммунной системы [12, 13] и о его связи с возрастной патологией [3], МТ рассматривался нами как возможный интегральный маркер скорости регресса ВП или как маркер динамики репаративного процесса в целом.

Парадоксальная достоверная прямая корреляционная зависимость была выявлена между исходной концентрацией МТ в слюне (МТ-1) и возрастом, а также перенесенной в детском возрасте блокадой Ленинграда ($\rho$<0,003 и $\rho$<0,008, соответственно). По данным литературы, хорошо известен факт снижения продукции и секреции МТ с возрастом [11, 18]. Однако в ходе настоящего исследования подобный феномен не подтвердился, что согласуется с данными J. M. Zeitzer и соавт., 1999 [19].

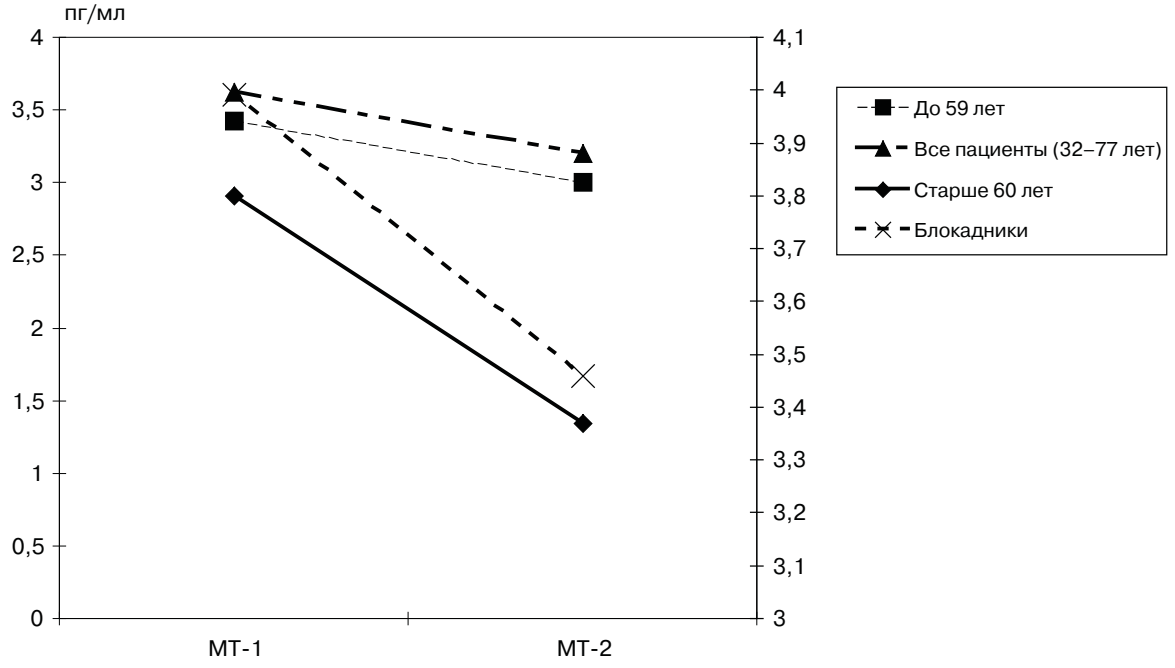



*Рис. 1. Динамика концентрации мелатонина в слюне до операции (МТ-1) и через 5 сут (МТ-2)*

Выявление прямой, а не обратной, корреляционной связи МТ-1 в слюне и перенесенной в детском возрасте блокады Ленинграда предопределило необходимость проведения анализа концентраций МТ в слюне непосредственно в группе блокадников и в группе пациентов аналогичного возраста, не проживавших в детстве в этом городе.

Показатель МТ-1 в слюне пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда, был достоверно выше (4,09±0,77 пг/мл) по сравнению с его значениями во всех других анализируемых группах (от $p<0,04$ до $p<0,007$). Концентрация МТ в слюне через 5 сут после начала лечения (МТ-2) отличалась лишь от концентрации его в возрастной группе 75–90 лет, пациенты которой проживали вне блокадного Ленинграда (рис. 1, 2, 3).

Ожидаемого снижения концентрации МТ в слюне не произошло из-за наличия «особого» контингента — пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда. Можно предполагать, что различие уровней МТ в слюне таких больных обусловлено влиянием перенесенного многофакторного стрессорного воздействия (голод, холод, бомбежки, перестройка биоритмики, психоэмоциональный стресс и др.).

Показатель МТ-1 в слюне имел тесные корреляционные связи с большинством показателей стоматологического статуса: прямые корреляционные зависимости с показателями отягощенного семейного стоматологического анамнеза, указывающего на отягощенную стоматологическую наследственность ($r=0,30$; $p<0,04$), состоянием пародонта ($r=0,40$; $p<0,006$) и выраженностью основных местных признаков воспаления: цветом слизистой оболочки ($r=0,53$;

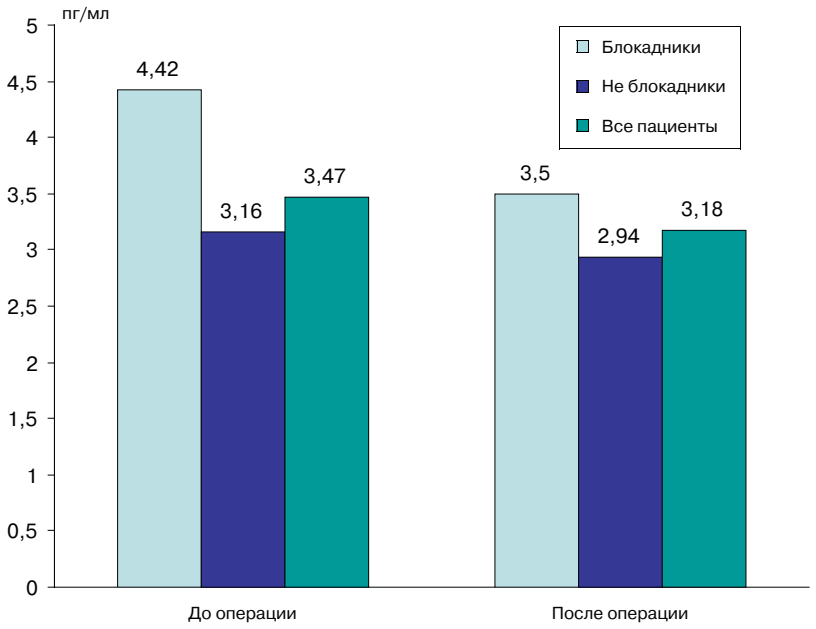



*Рис. 2. Концентрация мелатонина в слюне до (МТ-1) и после (МТ-2) оперативного лечения*

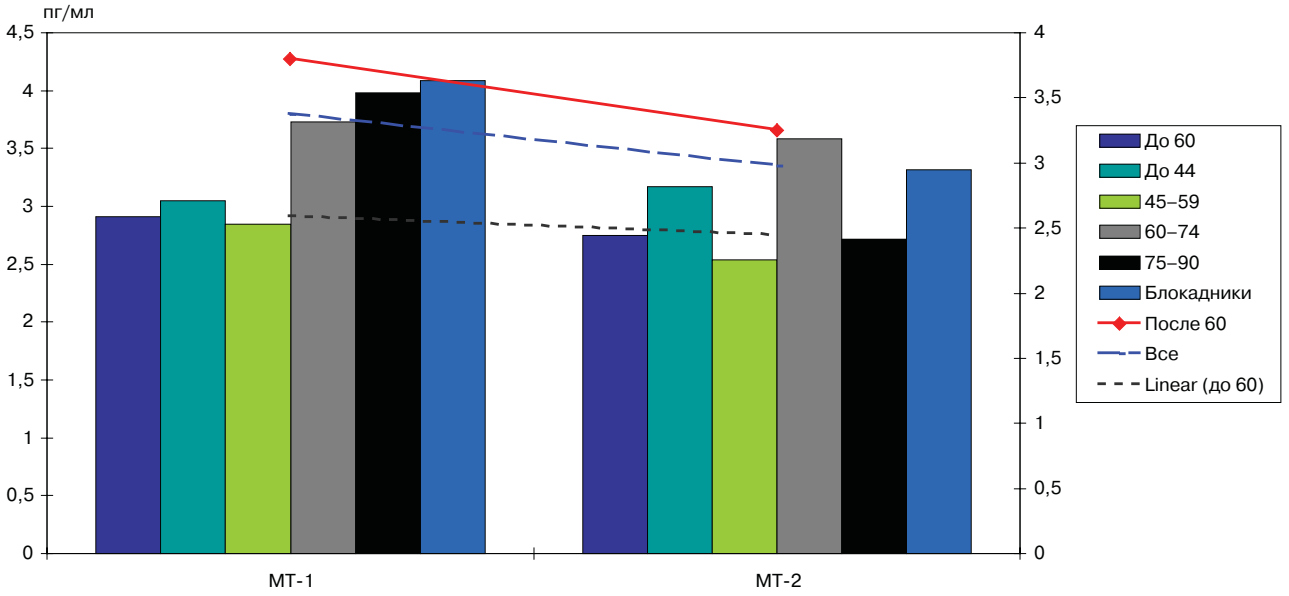



*Рис. 3. Динамика концентрации мелатонина в слюне до (МТ-1) и после (МТ-2) оперативного стоматологического лечения (абс.)*

*Достоверность различий между группами (МТ-1 и МТ-2): 75–90 лет — $p<0,0001$; старше 60 лет — $p<0,007$; блокадники — $p<0,024$; все обследованные — $p<0,02$*

*Таблица 1*

**Корреляционный анализ показателей концентрации мелатонина в слюне (МТ-1) и медико-социального и стоматологического статуса**

| Анализируемые показатели | *n* | Spearman | *t*(*N*–2) | *p*-level |
|---|---|---|---|---|
| МТ-1 и возраст | 44 | 0,426832 | 3,05882 | 0,003859 |
| МТ-1 и трудовая активность | 44 | 0,510552 | 3,84808 | 0,000399 |
| МТ-1 и блокада | 44 | 0,389882 | 2,74386 | 0,008892 |
| МТ-1 и стоматологически отягощенная наследственность | 44 | 0,308213 | 2,09967 | 0,041806 |
| МТ-1 и уровень гигиены | 44 | 0,373263 | 2,60748 | 0,012575 |
| МТ-1 и состояние пародонта | 44 | 0,407004 | 2,88768 | 0,006109 |
| МТ-1 и цвет слизистой оболочки | 44 | 0,531101 | 4,06219 | 0,000208 |
| МТ-1 1 и отек | 44 | 0,340493 | 2,34688 | 0,023722 |
| МТ-1 и гиперемия | 44 | 0,354437 | 2,45649 | 0,018246 |
| МТ-1 и нарушение функции | 44 | 0,371368 | 2,59211 | 0,013067 |
| МТ-1 и боль | 44 | 0,354437 | 2,45649 | 0,018246 |
| МТ-1 и интенсивность болевого синдрома | 44 | –0,362042 | –2,52705 | 0,015738 |
| МТ-1 и динамика ВП 3 | 44 | –0,413938 | –2,94695 | 0,005219 |
| МТ-1 и динамика ВП 5 | 44 | –0,312546 | –2,13236 | 0,038868 |
| МТ-1 и эффективность препарата (исследование) | 44 | –0,446481 | –3,23373 | 0,002382 |
| МТ-1 и эффективность препарата (пациент) | 44 | –0,400611 | –2,83358 | 0,007044 |
| МТ-1 и побочные реакции | 44 | –0,536426 | –4,11926 | 0,000174 |
| МТ-1 и МТ-2 | 26 | 0,819569 | 7,00732 | 0,000000 |
| МТ-1 и клиническая характеристика эффекта препарата | 44 | 0,305747 | 2,08113 | 0,043557 |
| МТ-1 и обезболивающее действие (оценка пациента) | 44 | 0,305187 | 2,07693 | 0,043962 |
| МТ-1 и кратность приема | 44 | –0,306026 | –2,08322 | 0,043356 |

*Примечание*. Все зависимости достоверны, $p<0,05$

$\rho<0,0002$), отеком тканей ($r=0,34$; $\rho<0,02$), гиперемией ($r=0,35$; $\rho<0,01$), нарушением функции ($r=0,37$; $\rho<0,01$), болью ($r=0,35$; $\rho<0,01$). Однако при более детальной интерпретации болевого синдрома (5-балльная шкала) корреляционная связь приобрела обратное значение ($r=-0,36$; $\rho<0,015$): чем выше был показатель МТ-1 в слюне, тем меньшей была интенсивность болевого синдрома (табл.1).

Особый интерес представлял анализ корреляционных зависимостей в динамике — на 3-и и 5-е сутки после начала лечения. Показатель МТ-1 в слюне имел тесную обратную корреляционную зависимость с характером ВП на 3-и и 5-е сутки ($r=-0,41$; $\rho<0,005$; $r=-0,31$; $\rho<0,03$) после выполнения оперативного пособия. Таким образом, чем выше был показатель МТ-1, тем быстрее наблюдался регресс ВП и, следовательно, быстрее шла репарация.

Кроме того, сильная прямая корреляционная зависимость была выявлена между показателями МТ-1 и МТ-2 ($r=0,81$; $\rho<0,00001$), что свидетельствует о явном участии МТ в репаративном процессе.

Показатель эффективности препарата из группы НПВП напрямую коррелировал с показателем МТ-1 в слюне. Так, между показателями МТ-1 имелась достоверная обратная корреляционная связь с эффективностью препарата в оценке пациента ($r=-0,04$; $\rho<0,007$) и эффективностью препарата в оценке исследователя ($r=-0,044$; $\rho<0,002$). Выявленные обратные корреляционные связи, в первую очередь, свидетельствуют о том, что проводимая базисная терапия у пациентов с высоким показателем МТ-1 в слюне была самодостаточной и ощутимого усиления ее от присоединения препарата из группы НПВП отмечено не было ни исследователем, ни пациентом. Суммарные оценки эффективности препарата пациентом и исследователем, как было показано выше, согласуются с данными корреляционного анализа.

Представляет интерес наличие крайне сильной отрицательной корреляционной связи между показателями МТ-1 в слюне и наличием побочных

*Таблица 2*

**Концентрация мелатонина до (МТ-1) и после (МТ-2) стоматологического хирургического лечения в исследуемых группах**

| МТ до и после лечения | Возрастные группы, лет | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | все | до 44 | 45–59 | 60–74 | 75–90 | до 60 | после 60 | блокадники |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| МТ-1 | 3,37±1,2 | 3,05±0,67 | 2,85±1,39 | 3,73±1,08 | 3,98±0,99 | 2,91±1,21 | 3,8±1,04 | 4,09±0,77 |
| МТ-2 | 2,98±0,99 | 3,17±0,75 | 2,54±1,23 | 3,58±0,95 | 2,72±0,33 | 2,75±1,08 | 3,25±0,86 | 3,32±1,02 |
| МТ-1 – МТ-2 ($\rho$<0,05) | 0,02 | – | – | – | 0,0001 | – | 0,007 | 0,024 |
| *Достоверные различия МТ-1 между группами*, $\rho$<0,05 | | | | | | | | |
| Группы | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 1 | | 0,033 | 0,007 | – | – | 0,040 | 0,034 | 0,048 |
| 2 | | | – | 0,047 | 0,004 | – | 0,015 | 0,001 |
| 3 | | | | 0,043 | 0,007 | – | 0,007 | 0,009 |
| 4 | | | | | – | 0,021 | – | – |
| 5 | | | | | | 0,002 | – | – |
| 6 | | | | | | | 0,001 | 0,003 |
| 7 | | | | | | | | – |
| *Достоверные различия МТ-2 между группами*, $\rho$<0,05 | | | | | | | | |
| 1 | | – | – | 0,023 | – | – | – | – |
| 2 | | | – | – | 0,026 | – | – | – |
| 3 | | | | 0,008 | – | – | 0,017 | – |
| 4 | | | | | 0,0007 | 0,009 | – | – |
| 5 | | | | | | – | 0,012 | 0,023 |
| 6 | | | | | | | 0,037 | – |
| 7 | | | | | | | | – |

реакций: чем выше показатель МТ-1, тем меньше регистрировалось побочных реакций ($r$=–0,53; $\rho$<0,0001).

Выявлена также достоверная прямая связь показателей МТ-1 в слюне и преимущественного действия НПВП ($r$=0,30; $\rho$<0,04): чем выше был показатель МТ-1, тем чаще регистрировался преимущественно противовоспалительный эффект.

Кроме того, показано, что, чем выше показатель МТ-1, тем более выражено и обезболивающее действие НПВП ($r$=0,30; $\rho$<0,04). Это подтверждается и обратной корреляционной связью показателя МТ-1 и кратностью приема препарата ($r$=–0,30; $\rho$<0,04). Таким образом, дозировка НПВП и, соответственно, кратность приема напрямую зависят от показателя МТ-1 в слюне. Следовательно, МТ можно рассматривать как интегральный маркер скорости регресса ВП или как маркер репаративного процесса в целом.

При исследовании концентрации МТ в динамике отмечено достоверное снижение его уровня в возрастных группах: 75–90 лет ($\rho$<0,0001), обобщенной группе старше 60 лет ($\rho$<0,007) и в группе блокадников ($\rho$<0,024), а также в сплошной выборке ($\rho$<0,02). Достоверных изменений концентраций МТ в слюне в возрастных группах до 44 лет, 45–59 лет и 60–74 года получено не было. Группа блокадников по показателю МТ-1 достоверно отличалась от группы до 44 лет, 45–59 лет и старше 60 лет не блокадников ($\rho$<0,001, $\rho$<0,009, $\rho$<0,003, соответственно). Количество достоверных различий по концентрации МТ-2 в слюне между всеми группами существенно уменьшилось, а блокадники достоверно отличались лишь от группы 75–90 лет ($\rho$<0,023). Уменьшение достоверных различий между группами объясняется стиханием ВП у всех без исключения пациентов независимо от возраста (табл. 2).

Резюмируя изложенное, можно говорить, что чем выше показатель МТ-1 (на пике ВП) в слюне пациентов с ООВП, тем ярче проявления местного воспаления и более динамичен его регресс. Высокий показатель МТ-1 в слюне указывает на адаптационный резерв организма для борьбы с воспалением,

вызванным одонтогенной инфекцией, что является хорошим прогностическим признаком. Низкий показатель МТ-1 в слюне и повышение его на этапах лечения свидетельствуют о замедлении процесса репарации и необходимости усиления противовоспалительной терапии.

Препарат ксефокам, оказывающий сочетанное мощное обезболивающее и противовоспалительное действие, более эффективен при лечении острого одонтогенного периостита челюсти у пациентов старших возрастных групп, начиная с 60 лет.

Выявлен «особый» контингент пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда, у которых отмечен более высокий уровень концентрации МТ в слюне по сравнению с пациентами аналогичного возраста, не подвергавшихся подобному стрессорному воздействию в детстве. Последнее может свидетельствовать о проявлении новых адаптационных способностей у данной категории людей и, как следствие, повышению их реабилитационного потенциала.

## Выводы

Эффективность препарата ксефокам выше в старших возрастных группах (45—59 лет, 60—74 года) и в группе блокадников, что позволяет использовать его в схеме комплексного лечения острого одонтогенного воспалительного заболевания (периостит челюсти) у пациентов пожилого и старческого возраста.

Показатель исходного уровня концентрации мелатонина в слюне позволяет прогнозировать как скорость регресса воспалительного процесса, так и суммарную эффективность комплексного лечения пациентов с периоститом челюсти.

Исходный уровень концентрации мелатонина в слюне у пациентов, перенесших в детском возрасте блокаду Ленинграда, выше, чем у пациентов той же возрастной группы, проживавших в детстве вне блокадного Ленинграда.

Можно предполагать, что отличие уровней концентрации мелатонина в слюне (как исходного — на фоне острого воспаления, так и в динамике — после операции) у пациентов, перенесших в детском возрасте блокаду Ленинграда, обусловлено влиянием перенесенного многофакторного стрессорного воздействия (голод, холод, бомбежки, психоэмоциональный стресс и др.), вызвавшего перестройку адаптационных процессов в организме.

Исходный уровень концентрации мелатонина в слюне у пациентов пожилого и старческого возраста является важным прогностическим маркером скорости репаративных процессов при проведении комплексного хирургического стоматологического лечения.

Подходы к амбулаторному хирургическому стоматологическому лечению пациентов пожилого и старческого возраста должны быть строго индивидуальными, с акцентом на медико-социальный, общесоматический статус и особенно — на коморбидные состояния пациента.

При разработке алгоритмов и стандартов оказания геронтостоматологической помощи необходимо включать нестероидные противовоспалительные препараты нового поколения в схему комплексного лечения периостита челюсти как обязательный компонент.

## Литература


1. *Арьев А. Л., Селезнева Л. М., Кантемирова Р. К., Гончаренко О. Т.* Клинический опыт применения препарата ксефокам у терапевтических больных гериатрического профиля // Боль и ее лечение. Рос. мед. междисципл. науч.-практ. журн. 1999. № 10. С. 26–27.
2. *Арьев А. Л., Селезнева Л. М.* Нестероидные противовоспалительные препараты в гериатрии: Учеб. пос. для врачей. СПб.: Изд-во СПбМАПО, 2000.
3. *Кветная Т. В., Князькин И. В., Кветной И. М.* Мелатонин — нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологи. СПб.: ДЕАН, 2005.
4. *Лазебник Л. А.* Необходимость создания гериатрической службы в структуре органов здравоохранения // Клин. геронтол. 1999. № 1. С. 3–7.
5. *Соловьев М. М., Семенов Г. М., Галецкий Д. В.* Оперативное лечение одонтогенных кист. СПб.: Спец. лит., 2004.
6. *Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н.* Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука, 2003.
7. *Царев В. Н., Ушаков Р. В.* Антимикробная терапия в стоматологии. М.: МИА, 2004.
8. *Яременко А. И., Богаткин О. Г., Зотов А. Н., Кутукова С. И.* Способ профилактики осложнений острой одонтогенной инфекции на основании определения метеочувствительности пациентов // Пародонтология. 1998. № 4. С. 37–41.
9. *Anisimov V. N., Popovich I. G., Zabezhinski M. A.* Melatonin and colon carcinogenesis: I. Inhibitory effects of melatonin on development of intestinal tumours induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats // Carcinogenesis. 1997. Vol. 18. P. 1549–1453.
10. *Bartsch C., Bartsch H., Karasek M.* Melatonin in clinical oncology // Neuroendocrinology. Lett. 2002. Vol. 23. Suppl. 1. P. 30–38.
11. *Liu R. Y., Zhou J. N., Van Heerikhuize J.* et al. Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-epsilon4/4 genotype // J. clin. Endocr. Metab. 1999. Vol. 84. № 1. P. 323–327.
12. *Maestroni G., Conti A.* The melatonon-immune system-opiod network // Advances in pineal research. London, 1990. Vol. 4. P. 233–241.
13. *Maestroni G., Conti A.* Immuno-derived opioids as mediators of the immuno-enhancing and anti-stress action of melatonin // Acta neurol. (Napoli). 1991. Vol. 13. № 4. P. 356–360.

*14. Norholt S. E., Sindet-Pedersen S., Bugge C.* et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the analgesic effect of lornoxicam after surgical removal of mandibular third molars // J. clin. Pharmacol. 1995. Vol. 35. P. 606–614.

*15. Reiter R. J., Poeggeler B., Tan D. X.* et al. Antioxidant capacity of melatonin: a novel action not requiring a receptor // Neuroendocrinology. Lett. 1993. Vol. 15. № 1–2. P. 103–116.

*16. Reiter R. J., Tan D. X., Cabrera J.* et al. The oxidant/antioxidant network: role of melatonin // Biol. Signals Recept. 1999. Vol. 8. № 1–2. P. 56–63.

*17. Reiter R. J., Tan D. X., Poeggeler B.* Melatonin, free radicals and cancer initiation // Advances in pineal research. London, 1994. Vol. 7. P. 211–228.

*18. Reiter R. J.* The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories and of the data // Exp. Geront. 1995. Vol. 30. № 3–4. P. 199–212.

*19. Zeitzer J. M., Daniels J. E., Duffy J. E.* et al. Do plasma melatonin concentrations decline with age? // Amer. J. Med. 2000. Vol. 109. № 4. P. 432–436

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 439–447

*G. T. Aryeva[1], M. M. Solovyev[2], A. L. Aryev[1]*

**XEFOCAM IN COMPLEX TREATMENT OF ODONTOGENIC PERIOSTITIS AND THE OPPORTUNITY TO ESTIMATE THE SPEED OF RETROGRESSION OF INFLAMMATORY PROCESS IN GERONTOSTOMATOLOGY**

[1] St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, 41 Kirochnaya ul., St. Petersburg 193015, Russia; e-mail: ariev_al@mail.ru; [2] I. P. Pavlov State Medical University, 6/8 ul. L. Tolstogo, St. Petersburg 197022, Russia

68 patients in the age of 32–83 years (middle age 61,83±14,73 year) with the diagnosis acute odontogenic periostitis of jaw before treatment (at height of acuteness) and on a background of the complex treatment which include Xefocam were examined. It is shown, that treatment with addition of Xefocam accelerates regress of an inflammation and a stage of recovery. High analgetic activity of Xefocam at this pathology was revealed. The greatest efficiency of this drug is marked in group of patients of elderly and senile age. The opportunity of definition the Melatonin concentration in a saliva as marker of speed of inflammatory process regress is shown. The high level of Melatonin concentration in a saliva at peak of an inflammation is significant prognostic criterion of outcome of disease. The high level of Melatonin in saliva at the patients of advanced age who has survived in the childhood the siege of Leningrad in comparison with patients of similar age, who was not exposed in the childhood by multifactor stress impact influence, is revealed more.

***Key words:*** *periostitis odontogenic, xefocam, aged, melatonin*

© Коллектив авторов, 2008
УДК
Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 448–452

*С. Н. Балашова, Г. Л. Жернаков, А. В. Дудков*

# ПРИМЕНЕНИЕ ПЕПТИДНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЯМИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: ibg@gerontology.ru

**Представленные в настоящей работе материалы посвящены решению актуальной научной задачи геронтологии и гериатрии, а именно изучению эффективности и механизмов влияния пептидных биорегуляторов на психоэмоциональное состояние пациентов пожилого возраста. На основе мониторинга психосоматического состояния пациентов с использованием программно-аппаратного психофизиологического комплекса «Эксперт», включающего модуль «Рефлекс», были выявлены ведущие клинико-физиологические признаки психосоматических нарушений и произведена оценка эффективности применения пептидных биорегуляторов на показатели психоэмоционального состояния у лиц пожилого возраста.**

***Ключевые слова: психоэмоциональное состояние, пептидные биорегуляторы, психосоматическое благополучие***

Для теории и практики профилактической и клинической медицины в последние годы характерно повышенное внимание к изучению психосоматических нарушений, методов их диагностики, профилактики и коррекции, что связано со стремительным ростом нервно-психической патологии и возрастанием частоты встречаемости психосоматических нарушений при разных заболеваниях. Показатели психоэмоционального состояния, характеризующие самочувствие, активность, настроение, уровень личностной и ситуационной тревожности, а также психическое утомление, напряжение, эмоциональный и вегетативный статус, по мнению многих авторов, относятся к числу информативных индикаторов нервно-психического состояния человека и являются объективными количественными показателями степени восстановления нарушенных психических функций [1–4, 9, 12].

Оптимальный уровень выраженности показателей, характеризующих психосоматический статус, обеспечивает эффективную жизнедеятельность на социальном, профессиональном и бытовом уровнях у лиц разных возрастных групп. Хорошее самочувствие и настроение, активность являются признаками психосоматического благополучия или компенсируют проявления психосоматических нарушений при разных заболеваниях у лиц пожилого возраста. По данным клинических психологов, показатели психоэмоционального статуса во многом определяют картину болезни, а также отношение пациента к своему заболеванию и общий фон психического состояния личности больного [8]. В работах ряда авторов [7, 13] отмечено, что показатели психоэмоционального состояния тестов «САН», Спилбергера–Ханина и цветового теста М. Люшера являются достаточно «чувствительными» к разным воздействиям внешних (профессиональных, экстремальных) и внутренних (утомление, преморбидные состояния) факторов, в том числе связанных с патологическим состоянием или заболеванием.

Одним из эффективных способов сохранения здоровья и профилактики заболеваний является применение пептидных биорегуляторов [16]. В этом плане активно развивается новое научное направление — пептидная биорегуляция, связанная не только с изучением молекулярных и клеточных механизмов, управляющих гомеостазом, но и с разработкой способов и средств восстановления физиологических и психических функций организма с целью восстановления и поддержания работоспособности, предупреждения и лечения заболеваний. В рамках этого научного направления предложен новый класс препаратов — пептидных биорегуляторов, способных устранять функциональные нарушения и препятствовать развитию патологических процессов в тех органах и тканях, из которых они выделены [11].

К новому классу препаратов относятся и церебропротекторные средства. Так, пептидный биорегулятор функций мозга Кортексин® регулирует процессы метаболизма в головном мозге и обладает избирательным действием на его клетки [5,

14]. Получены клинические данные о его эффективности при черепно-мозговых травмах, после инсульта и оперативных вмешательств на головном мозге, при эпилепсии, детском церебральном параличе, экстремальных состояниях [14]. Кроме того, в клинической практике в последние годы активно используется цереброактивный парафармацевтик Церлутен®, представляющий собой комплекс пептидов (полученных из головного мозга молодых животных), обладающих избирательным действием на клетки головного мозга и способствующих нормализации их функций [15].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности применения пептидных биорегуляторов Кортексина и Церлутена в комплексной терапии лиц пожилого возраста с нарушением психоэмоционального состояния.

## Материалы и методы

Для решения поставленных задач выполнено комплексное исследование, которое включало психологическое, психофизиологическое, клинико-физиологическое обследование 167 человек 65–74 лет (средний возраст 68,3 года). Пациенты были разделены на три группы.

Контрольная группа (КГ), средний возраст 68,0 лет, состояла из 68 человек пожилого возраста, которые получали лечение только с помощью средств общепринятой терапии.

1-я основная группа (1-ОГ), средний возраст 67,8 года — 45 человек пожилого возраста, получавших, наряду с общепринятой терапией, пептидный биорегулятор Кортексин в дозе 10 мг внутримышечно ежедневно однократно в течение 10 дней.

2-я основная группа (2-ОГ), средний возраст 68,1 года — 54 пациента пожилого возраста, которые, наряду с общепринятой терапией, получали пептидные биорегуляторы Кортексин в дозе 10 мг внутримышечно ежедневно однократно в течение 10 дней и Церлутен по 2 таблетки 2 раза в день в течение 10 дней.

Кортексин® — регистрационный номер Р 99.136.14; Церлутен® — свидетельство о государственной регистрации № 77.99.23.3.У.1752.3.07.

Экспериментально-психологические методы исследования включали в себя: 1) компьютерную программу «Оперативный контроль состояния — ОКС»; 2) тест «САН» (самочувствие, активность, настроение — сокращенный вариант); 3) тест Спилбергера–Ханина (реактивная тревожность, сокращенный вариант); 4) модифицированный тест Люшера для оценки эмоциональной лабильности.

Первый этап исследования был посвящен обоснованию методики и критериев контроля тяжести психосоматического состояния и эффективности терапии пациентов пожилого возраста. Для оценки психосоматического статуса использовали комплекс клинико-физиологических показателей и данные психофизиологических тестов (САН, тест М. Люшера, «Диагностика ФС ЦНС», РДО, Установление закономерностей, опросник Спилбергера–Ханина).

Тест «САН» — тест дифференциальной самооценки актуального (текущего) функционального состояния. Он разработан на основе принципа семантического дифференциала и позволяет оценить функциональное состояние по трем составляющим: самочувствие, активность, настроение [13]. В работе использовали сокращенный вариант «САН» со шкалой оценки от 0 до 4 баллов.

Методика «Шкала реактивной и личностной тревожности» предназначена для оценки тревоги как реактивного состояния и тревожности как свойства личности временного, преходящего состояния и относительно постоянного — со шкалой оценки от 0 до 20 баллов.

Цветовой тест М. Люшера использовали в модифицированном варианте в виде методики «Цветовая психодиагностика» [10, 13]. Стимульный материал этой методики состоит из 28 цветных квадратов (30×30 мм), размещенных попарно на карточки белого цвета (60×90 мм). Всего в цветной методике использовали 8 цветовых тонов, идентичных цветам методики М. Люшера. При обработке результатов тестирования определяли суммарное отклонение предпочтений испытуемого от аутогенной нормы; вегетативный коэффициент; проективные характеристики психоэмоционального статуса (эмоциональный стресс, психическое утомление, психическое напряжение и тревожность). Значения суммарного отклонения изменяются в диапазоне от 0 (полное соответствие аутогенной норме) до 32 баллов (полное несоответствие аутогенной норме) и могут принимать только четные значения. Показатель «вегетативный коэффициент» в численном виде фиксирует особенности отношения испытуемого к психологически активным и психологически пассивным цветам. Значения показателя изменяются в диапазоне от 0,2 до 5,0 баллов. С помощью цветового теста оценивали текущее психическое состояние находившихся под наблюдением лиц контрольной и основных групп по следующим показателям: эмоциональный стресс, психическое утомление, психическое напряжение и тревога [17]. Высокие значения первичных показателей свидетельствуют о более выраженной характеристике того или иного свойства психического состояния.

При этом психофизиологическое обследование по тестам «Диагностика функционального состояния ЦНС», а также «Реакция на движущийся объект» было проведено с помощью универсального психофизиологического комплекса «Эксперт», включающего модуль «Рефлекс» для проведения психомоторных тестов.

Дополнительно были проанализированы результаты самооценки работоспособности обследованных пациентов с помощью автоматизированной системы «ОКС».

Статистическую обработку результатов исследования проводили по стандартным программам для персональных компьютеров. Использовали специализированные пакеты прикладных программ для медико-биологических исследований («Statistica-5.0» и «Microsoft Exell»), обеспечивающие выполнение общепринятых математико-статистических методов

(расчет параметров вариации признаков, *t*-критерий Стьюдента для зависимых равновеликих и независимых разновеликих выборок) [6].

## Результаты и обсуждение

На период обследования (до проведения терапии) индекс тяжести психосоматического состояния у лиц пожилого возраста в трех группах достоверно не отличался (табл. 1), колебания средних значений находились в интервале от 81,12 до 82,52 балла. У пациентов всех групп отмечалась положительная динамика изменения признаков тяжести психосоматического состояния после проведенного лечения. После лечения индекс тяжести психосоматического состояния был достоверно ниже у пациентов пожилого возраста 2-ОГ (18,04 балла) по сравнению с индексом тяжести психосоматического состояния пациентов 1-ОГ (24,13 балла, $p<0,01$) и КГ (30,49 балла, $p<0,01$) групп. Достоверное снижение этого показателя было у пациентов 1-ОГ по сравнению с индексом у пациентов КГ ($p<0,01$). Разница средних значений этого показателя после проведенного лечения для пациентов 1-ОГ и 2-ОГ составила 55,99 и 64,48 балла, соответственно, в КГ этот показатель был равен 51,03 балла.

Результаты исследования психоэмоционального состояния у пациентов пожилого возраста по данным тестов «САН», Спилбергера—Ханина и цветового теста М. Люшера после проведенного лечения показали, что изменения психоэмоционального состояния у пациентов во всех трех группах носили позитивный характер (табл. 2). Однако наиболее выраженные изменения психоэмоционального состояния отмечены у пациентов 2-ОГ, где проводилось сочетанное применение общепринятой терапии с пептидными биорегуляторами Кортексином и Церлутеном. У пациентов 1-ОГ и 2-ОГ при сравнении данных до лечения и по его окончании достоверно улучшились показатели оценки самочувствия и настроения, а также работоспособность (по данным самооценки). Так, показатель «самочувствие» у лиц 2-ОГ увеличился с 1,53 до 3,27 ($p<0,01$), а у пациентов 1-ОГ — до 3,13 балла ($p<0,01$).

Настроение повысилось у пациентов 2-ОГ с 2,02 до 3,72 ($p<0,01$), а у лиц пожилого возраста 1-ОГ — до 3,54 балла ($p<0,01$). Работоспособность возросла у пациентов 2-ОГ ($p<0,01$) с 1,68 до 3,95, а у пациентов 1-ОГ — до 3,84 балла ($p<0,01$). Увеличился также уровень активности у пациентов 2-ОГ с 1,65 до 2,83 ($p<0,01$), а у испытуемых 1-ОГ — до 2,72 балла ($p<0,05$). Кроме того, у пациентов пожилого возраста 1-ОГ и 2-ОГ установлено достоверное снижение реактивной тревожности, психического напряжения и психического утомления.

У лиц КГ отмечено достоверное улучшение показателей психоэмоционального состояния (см. табл. 2), характеризующих настроение (3,24 балла), реактивную тревожность (14,18 балла, $p<0,05$) и работоспособность (3,31 балла), по данным самооценки, по сравнению с показателями до лечения ($p<0,01$).

Итак, по общему количеству достоверных различий наиболее выраженные позитивные изменения психоэмоционального состояния отмечены у пациентов 2-ОГ, у которых в результате коррекции психосоматических нарушений с помощью пептидных биорегуляторов Кортексина и Церлутена отмечено улучшение 72,7 % показателей, в 1-ОГ — 62,5 %, тогда как в КГ — только 54,5 % показателей. Следовательно, при сравнении показателей психоэмоционального состояния пациентов пожилого возраста установлен ряд достоверных изменений по окончании терапии в сравнении с исходными данными, что также отражает информативность показателей психологических тестов для контроля психоэмоционального статуса пациентов пожилого возраста.

Представляется актуальным сравнить показатели психоэмоционального статуса в трех рассматриваемых группах в один и тот же период об-

*Таблица 1*

**Влияние пептидных биорегуляторов на интегральные показатели восстановления психосоматического статуса у пациентов пожилого возраста**

| Показатель | Выраженность признака, баллы | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | КГ (общепринятая терапия) | | 1-ОГ (общепринятая терапия + Кортексин) | | 2-ОГ (общепринятая терапия + Кортексин + Церлутен) | |
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Индекс тяжести состояния | 81,52±2,75 | 30,49±3,40 | 80,12±5,32 | 24,13±3,16* | 82,52±3,47 | 18,04±4,23** |

* $p<0,01$ по сравнению с показателем после лечения в КГ

** $p<0,01$ по сравнению с показателем после лечения в 1-ОГ

*Таблица 2*

**Влияние пептидных биорегуляторов на показатели психоэмоционального состояния пациентов пожилого возраста**

| Показатель | До лечения | После лечения | | |
|---|---|---|---|---|
| | | КГ | 1-ОГ | 2-ОГ |
| *Тест «САН»* | | | | |
| Самочувствие | 1,53±0,39 | 2,83±0,21* | 3,13±0,34** | 3,27±0,22** |
| Активность | 1,65±0,36 | 2,68±0,31* | 2,72±0,31* | 2,83±0,32** |
| Настроение | 2,02±0,33 | 3,24±0,42* | 3,54±0,42** | 3,72±0,22** |
| *Тест Спилбергера–Ханина* | | | | |
| Реактивная тревожность | 18,36±0,33 | 14,18±1,32* | 9,82±1,32* | 8,42±1,33* |
| *Цветовой тест Люшера* | | | | |
| Суммарное отклонение | 18,83±2,44 | 13,62±1,32* | 15,62±1,36 | 12,10±1,34* |
| Вегетативный коэффициент | 0,91±0,27 | 1,15±0,20 | 1,02±0,20 | 1,04±0,23 |
| Эмоциональный стресс | 7,58±0,33 | 7,80±0,24 | 7,15±0,34 | 6,85±0,32 |
| Психическое утомление | 9,08±0,52 | 8,85±0,30 | 7,92±0,35* | 7,56±0,37** |
| Психическое напряжение | 7,25±0,62 | 6,72±0,41 | 6,17±0,51* | 5,72±0,50* |
| Тревога | 8,69±1,08 | 7,90±0,52 | 7,56±0,92 | 7,08±1,02 |
| Работоспособность | 1,68±0,38 | 3,21±0,27** | 3,84±0,27** | 3,95±0,50** |
| Общее количество достоверных различий | | 6/54,5 % | 7/62,6 % | 8/72,7 % |

* $p<0,05$ по сравнению с показателем до лечения
** $p<0,01$ по сравнению с показателем до лечения

*Таблица 3*

**Сравнительный анализ показателей психоэмоционального статуса у пациентов пожилого возраста трех исследованных групп**

| Показатель | Выраженность показателя | | | Достоверность различий | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | КГ | 1-ОГ | 2-ОГ | 1-ОГ : 2-ОГ | 1-ОГ : КГ | 2-ОГ : КГ |
| Самочувствие | 2,83±0,2 | 3,13±0,3 | 3,27±0,2 | – | – | $p<0,05$ |
| Активность | 2,68±0,3 | 2,72±0,3 | 2,83±0,3 | – | – | – |
| Настроение | 3,24±0,2 | 3,54±0,2 | 3,72±0,2 | – | – | $p<0,05$ |
| Реактивная тревожность | 14,8±2,3 | 9,82±1,32 | 8,42±1,33 | – | – | – |
| Суммарное отклонение | 13,62±1,4 | 15,6±1,3 | 12,1±1,3 | $p<0,05$ | $p<0,05$ | $p<0,05$ |
| Вегетативный коэффициент | 1,15±0,20 | 1,02±0,2 | 1,04±0,23 | – | – | – |
| Эмоциональный стресс | 7,8±0,2 | 7,1±0,3 | 6,85±0,3 | – | $p<0,05$ | $p<0,05$ |
| Психическое утомление | 8,9±0,3 | 7,9±0,4 | 7,6±0,4 | – | $p<0,05$ | $p<0,05$ |
| Психическое напряжение | 6,7±0,4 | 6,2±0,5 | 5,7±0,5 | – | – | $p<0,05$ |
| Тревога | 7,9±0,5 | 7,6±0,9 | 7,1±1,0 | – | – | – |
| Работоспособность | 3,2±0,3 | 3,8±0,3 | 3,95±0,3 | – | – | $p<0,05$ |
| Общее количество достоверных различий | | | | 1 (9 %) | 3 (27 %) | 7 (64 %) |

следования, то есть до и после окончания лечения. Эти данные характеризуют степень выраженности изменений психоэмоционального статуса у пациентов пожилого возраста при разных схемах лечения. Анализ данных показал, что до проведения лечения показатели психоэмоционального состояния в трех группах статистически достоверно не различались (табл. 3). После проведенного лечения наиболее выраженные позитивные изменения отмечены у лиц 2-ОГ — 64 % улучшившихся показателей психоэмоционального состояния по сравнению с показателями лиц пожилого возраста КГ. Выявлены достоверно значимые положительные изменения у пациентов 1-ОГ, по сравнению с показателями пациентов КГ по трем показателям психоэмоционального состояния (суммарное отклонение, эмо-

циональный стресс, психическое утомление), что составило 27 %. Кроме того, на 9 % больше выявлено улучшенных показателей у пациентов 2-ОГ, по сравнению с показателями психоэмоционального состояния пациентов 1-ОГ.

Установлены достоверные различия семи из 11 показателей психоэмоционального состояния (см. табл. 3) — самочувствие, настроение, эмоциональный стресс, психическое утомление, психическое напряжение, работоспособность, а также суммарное отклонение — у лиц 2-ОГ, по сравнению с показателями у пациентов КГ. Эти данные подтверждают высокую эффективность сочетанного применения пептидных биорегуляторов функций мозга Кортексина и Церлутена.

## Выводы

Анализ результатов психофизиологического обследования пациентов свидетельствует о том, что показатели психоэмоционального статуса в сравниваемых группах пациентов пожилого возраста по окончании лечения улучшились. Общее количество достоверных различий в сравниваемых группах составило 54,5 % (КГ), 62,6 % (1-ОГ) и 72,7 % (2-ОГ).

Изменения психоэмоционального состояния у пациентов пожилого возраста всех трех групп носили позитивный характер. Однако наиболее выраженные позитивные изменения психоэмоционального состояния отмечены у лиц 2-ОГ (64 % достоверных различий показателей психоэмоционального статуса по сравнению с КГ), которым проводилось сочетанное применение общепринятой этиопатогенетической терапии и пептидных биорегуляторов Кортексина и Церлутена.

Полученные данные позволяют рекомендовать применение Кортексина и Церлутена для профилактики и коррекции нарушения психоэмоционального состояния у лиц пожилого возраста в дополнение к общепринятой этиопатогенетической терапии.

## Литература


1. *Александровский Ю. А.* Пограничные психические расстройства. М., 1993.
2. *Александровский Ю. А.* Пограничные психические расстройства. М., 1997.
3. *Березин Ф. Б.* Психическая и психофизиологическая адаптация человека. Л.: Наука, 1988.
4. *Вассерман Л. И., Беспалко И. Г., Гиляшева И. Н., Иовлев Б. В.* Психодиагностика в медицине и проблемы ее развития // В кн.: Психодиагностика при нервно-психических и психосоматических заболеваниях. Л., 1985. С. 5–10.
5. *Глазников Л. А., Буйнов Л. Г, Рыжак Г. А., Хавинсон В. Х.* Применение Кортексина для повышения статокинетической устойчивости человека // Мед. акад. журн. 2002. Т. 2. № 3. С. 91–98.
6. *Григорьев С. Г.* и др. Многомерные методы статистического анализа категорированных данных медицинских исследований. СПб.: ВМА, 2002.
7. *Закуцкий Н. Г.* Состояние психофизиологических функций у операторов авиационного профиля ВМФ и их коррекция пептидными биорегуляторами: Дис. канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 1998.
8. *Кабанов М. М., Личко А. Е., Смирнов В. М.* Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. Л.: Медицина, 1983.
9. *Кистанов В. Н.* Пограничные нервно-психические состояния и проблема их коррекции. Минск, 2000.
10. *Люшер М.* Цветовой тест Люшера. (пер. с англ. А. Никоновой). М.: Эксмо, 2004.
11. *Морозов В. Г., Хавинсон В. Х.* Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб.: Наука, 1996.
12. *Парцерняк С. А.* Стресс. Вегетозы. Психосоматика. СПб.: А.В.К., 2002.
13. *Рыбников В. Ю., Завалишин Д. А.* Автоматизированная система «Оперативный контроль состояния». СПб.: НИЦЯБП, 1991.
14. *Рыжак Г. А., Малинин В. В., Платонова Т. Н.* Кортексин и регуляция функций головного мозга. СПб.: ИФК «Фолиант», 2001.
15. *Рыжак Г. А., Хавинсон В. Х., Козлов Л. В.* Пептидные геропротекторы в профилактике преждевременного старения // В сб.: Пожилой человек в современном мире. СПб.: ООО «ИПК «КОСТА», 2008.
16. *Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н.* Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука, 2003.
17. *Alexander F.* Psychosomatic Medicine. New York: Norton, 2005.


Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 448–452

*S. N. Balashova, G. L. Zhernakov, A. V. Dudkov*

**APPLICATION OF PEPTIDE BIOREGULATORS BY OLD PEOPLE SUFFERING FROM PSYCHO-EMOTIONAL DISORDERS**

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB RAMS, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110, Russia; e-mail: ibg@gerontology.ru

The material presented contributes to the study of such a priority research issue in gerontology and geriatrics as the effectiveness and mechanisms of influence of peptide bioregulators on psycho-emotional state of older patients. Most important clinical and physiological signs of psychosomatic disorders have been identified therefore and the evaluation of peptide bioregulators impact on the indices of psycho-emotional status in the elderly have been conducted. This has been achieved by monitoring psycho-emotional status of patient employing an equipment and software for psychophysiological assessment «Expert», including module «Reflex».

***Key words**: psychoemotional status, peptide bioregulators, psychosomatic health*

© Т. В. Бондаренко, С. В. Трофимова, 2008
УДК 312-053.89

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 453–458

*Т. В. Бондаренко[1], С. В. Трофимова[2]*

# ВЛИЯНИЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПЕТЕРБУРЖЦЕВ ПЕНСИОННОГО ВОЗРАСТА

[1] Городской гериатрический медико-социальный центр, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 148; e-mail: geriatric@peterlink.ru; [2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: svetlana@gerontology.ru

**В 2004 г. в Санкт-Петербурге было проведено исследование здоровья и социального благополучия граждан пожилого возраста. Специалистами Санкт-Петербургского городского гериатрического медико-социального центра разработана и апробирована оригинальная анкета, позволяющая комплексно оценить влияние медико-социальных факторов на качество жизни людей пожилого и старческого возраста, проживающих в мегаполисе. Было выявлено, что снижение качества жизни у данной категории петербуржцев связано не только с развитием социальной и физической зависимости в связи со старением организма, но и с несовершенством развития медико-социальной помощи в современных экономических условиях, а также со снижением доступности медицинской помощи для пожилых людей вообще.**

***Ключевые слова: качество жизни, анкетирование, доступность медицинской помощи, способность к самообслуживанию***

Процесс старения населения в Санкт-Петербурге по своим темпам сравним с подобными процессами, происходящими в странах Западной Европы. По данным Всероссийской переписи населения 2002 г., показатель среднего возраста жителей Санкт-Петербурга для обоих полов уже достиг 40 лет, тогда как в среднем по Российской Федерации — 37,1 года. Для мужчин средний возраст составил, соответственно, 36,2 и 34,1 года, у женщин — 43 и 39,8 года. С 1990 по 2005 г. рост доли лиц старше трудоспособного возраста в общей структуре населения Санкт-Петербурга составил 14,5 %. Из них доля лиц в возрасте 65 лет и старше, например, уже в 2004 г. составила 15,7 %, а в Российской Федерации в то же время — только 13,4 %. Кроме того, в последние годы в Санкт-Петербурге наблюдается увеличение доли лиц 75 лет и старше. На начало 2001 г. этот показатель был равен 47,3 %, а на начало 2004 и 2005 гг. — соответственно, 51,1 и 51,6 %. По Российской Федерации значение данного показателя ниже (в 2004 г. — 47,9 %). Это свидетельствует о том, что процесс старения населения в Санкт-Петербурге происходит значительно быстрее, чем на остальной территории России. По данным фонда ОМС на начало 2005 г., удельный вес лиц пожилого возраста (60 лет и старше) в общей структуре населения Санкт-Петербурга составил более 20 %. Увеличение числа пожилых людей требует совершенствования вопросов медико-социального обслуживания [2]. Это существенно влияет на финансирование учреждений, оказывающих помощь пожилым людям. Не имея объективных данных об условиях жизни, стандартах потребления (не только материальных ресурсов), социальном благополучии и здоровье пожилых людей, невозможно выработать эффективную социальную политику [6].

С развитием медицины и ее успехами в борьбе за жизнь человека люди стали жить существенно дольше, но расплатой за это являются хронические заболевания [3, 4], которые снижают качество жизни в пожилом возрасте, приводя к социальной зависимости от окружающих, а также увеличивают потребность этой группы населения в медицинской помощи, лекарственном обеспечении, вспомогательных средствах, реабилитационных услугах и т. п.

Создав на средства налогоплательщиков государственные системы здравоохранения, развив индустрию услуг и технологий, власти уже не в состоянии обеспечить всем этим население в прежнем объеме и на основе старой идеологии, и разрыв продолжает увеличиваться. Проблемы эти пока только ставятся и решений не найдено нигде. Речь идет об учете социально-экономической и культурно-этнической обстановки на местах, которая влияет на характер и объемы оказываемой медико-социальной помощи. В свою очередь, такой учет невозможен без регулярного общения с населением, и выявления мнения людей о своем здоровье и социальном благополучии и о влияющих на него факторах [1].

Учитывая, что потребность пожилых людей в медико-социальном обслуживании имеет специфические черты, необходима информация, которая позволила бы эту потребность оценивать. Именно в среде данной категории населения медицинские и социальные услуги переплетены наиболее тесно, и потребность в них увеличивается с возрастом [1]. В связи с этим вопросы исследования в области качества жизни (КЖ) пожилых жителей Санкт-Петербурга, основанные на оценке здоровья и социального благополучия, имеют особую актуальность в современной социально-экономической обстановке.

В Санкт-Петербургском городском гериатрическом медико-социальном центре в рамках реализации закона Санкт-Петербурга «О медико-социальной программе Санкт-Петербурга "Гериатрическая помощь и система хосписов Санкт-Петербурга на 2001–2004 гг."» было проведено исследование здоровья и социального благополучия граждан пожилого возраста. Цель исследования — оценка качества жизни людей пожилого и старческого возраста, проживающих в Санкт-Петербурге в современных экономических условиях.

Для планирования развития медицинской и социальной служб необходимы исследования и статистические данные о состоянии здоровья, условиях жизни, способности к самообслуживанию и медицинских потребностях [5] старших возрастных групп. Определение потребностей пожилых людей проводится на основе стандартных инструментов (опросники, анкеты), анализ которых позволяет оценить качество жизни данной категории населения. При выборе инструмента для проведения нашего исследования мы изучили разные анкеты ВОЗ, учитывающие многочисленные социальные аспекты и повседневные взаимодействия. Однако ни одна из них не удовлетворяла целям нашего исследования в полном объеме. Основными недостатками этих анкет было наличие вопросов, не вполне актуальных для пожилых людей в современных российских условиях, а также сложность для самостоятельного заполнения респондентом. Кроме того, многие анкеты не включали вопросы о системе здравоохранения, об использовании платных услуг в здравоохранении и не содержали вопросов, оценивающих физическое состояние и способность пожилых людей (респондентов) к самообслуживанию.

Все это послужило причиной для разработки новой анкеты с использованием опросников ВОЗ. Нами были изучены следующие опросники: General Psychologicl Well-Being Inventory (Учет общего психологического благополучия), Health Perceptions Questionnaire (Анкета восприятия здоровья), MOS Functioning and Well-Being Profile (MOS-FWBP), European Longitudinal Study on Ageing (ELSA) и анкета Activities of Daily Living (ADL) [7–10]. На основе использования последней определяли функциональные возможности и способность к самообслуживанию. Структура разработанной нами анкеты включала в себя паспортную часть, оценку способности к самообслуживанию, исследование материального положения, жилищных условий респондента, информацию о состоянии здоровья, лекарственном обеспечении и использовании медицинских услуг, выявляла коммуникативные и досуговые факторы жизни, а также оценивала систему социальной защиты.

Отбор респондентов осуществлялся по месту фактического проживания в Санкт-Петербурге с учетом статистических данных о составе населения, предоставленных Санкт-Петербургским комитетом государственной статистики. Размер выборочной совокупности в проведенном исследовании — 1500 человек в возрасте 55–90 лет.

Анкетирование проводилось методом личного интервьюирования пожилых людей и их родственников (в том случае, когда пожилому человеку необходима была посторонняя помощь). Анализ полученных распределений проводился по основным демографическим параметрам (пол, возраст) и результаты его свидетельствуют, что выборка является репрезентативной для генеральной совокупности, включающей людей старше трудоспособного возраста.

Компьютерная обработка результатов опроса выполнена при помощи пакета прикладных статистических программ SPSS. Для обработки информации использовался комплекс современных статистических приемов. В статье приводятся предварительные результаты анализа.

Из всех заполненных анкет (1500 шт.) к обработке были приняты 1473, из них 1081 анкета с ответами женщин (73,3 %), 392 — мужчин (26,6 %).

Распределение респондентов по возрасту: 55–59 лет — 212 человек; 60–65 лет — 378; 66–70 лет — 277; 71–75 лет — 288; 76–80 лет — 172; 81–85 лет — 105; старше 85 лет — 41.

Состояние здоровья респондентов, как один из наиболее часто волнующих факторов жизни пенсионеров, изучено на основе самооценки,

в том числе в сравнении с прошлыми периодами. Учитывалось также наличие хронических заболеваний. Респондентов просили дать оценку собственному состоянию здоровья по пятибалльной шкале. Больше половины (53,3 %) опрошенных пожилых людей на сегодня оценивают свое здоровье как удовлетворительное. В целом, соотношение тех, кто оценил текущее состояние своего здоровья как «удовлетворительное» и «хорошее», составляет 75,1 % к 16,4 %. При этом установлено, что чем выше возраст респондента, тем более негативной является динамика состояния здоровья респондента за прошедший год (рисунок).

Анализ заболеваемости по основным классам болезней, согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10), выявил, что в 79,3 % случаев пожилые люди «своим» заболеванием считают артериальную гипертензию и заболевания системы кровообращения, на втором по значимости месте стоят заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани 52,2 %, на третьем (30,4 %) — органов пищеварения. Таким образом, примерно у $^1/_3$ опрошенных имеется в анамнезе более трех заболеваний с хроническим течением, которые приводят не только к инвалидизации, но и снижают способность к самообслуживанию.

Необходимо учитывать, что общий уровень заболеваемости пожилых людей определяется широкой распространенностью симптомов, значительная часть которых вызвана процессами старения, а не каким-либо конкретным заболеванием. Однако большое число хронических заболеваний приводит к повышению спроса на услуги здравоохранения, а также к употреблению большого количества лекарств [1].

Оценивая льготное лекарственное обеспечение, следует отметить, что использовать данную льготу имели право 34 % респондентов, но в 54 % случаев они вынуждены были покупать лекарства за собственные деньги (табл. 1). Это объясняется тем, что большинство лекарств, которые им назначал врач, не попали в перечень льготных лекарственных средств или отсутствовали в аптеке. Только 27,2 % пенсионеров реализуют возможность льготного получения лекарственных средств на 10 %, а наполовину реализуют эту возможность лишь 1,4 % из всех опрошенных респондентов.

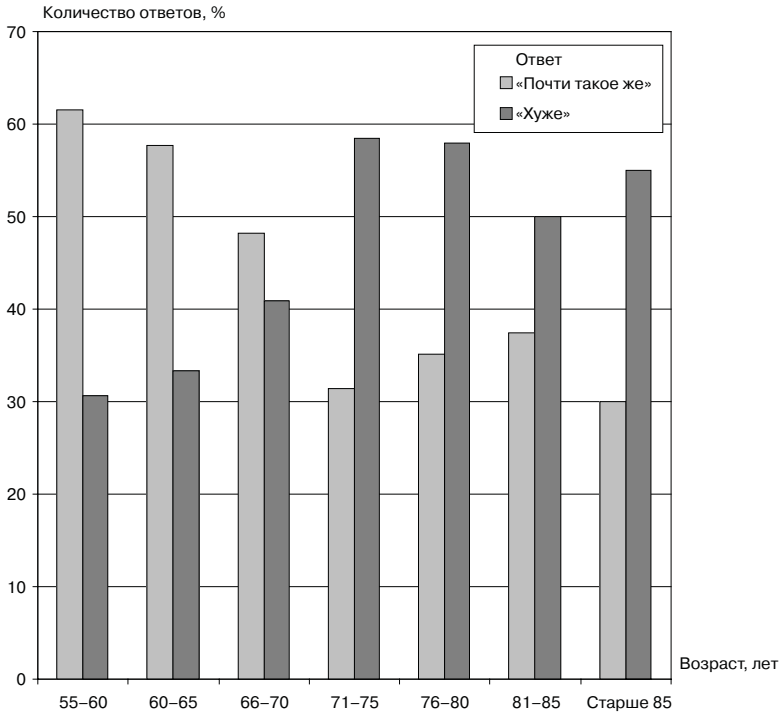
*Таблица 1*

**Распределение респондентов по обеспеченности льготными лекарствами**

| Доля прописанных врачом лекарств, которые пожилые люди получают по льготной цене или бесплатно, % | Количество ответов, % |
|---|---|
| 0 | 54,0 |
| 10 | 27,2 |
| 11–25 | 11,1 |
| 26–50 | 4,3 |
| 51–75 | 1,4 |
| Более 75 | 2,1 |
| *Всего:* | 100,0 |

Среди пенсионеров по возрасту только 54,4 % являются инвалидами, из них 4,2 % — I группы, 47,1 % — II, 3,1 % — III группы. Кроме того, 7,5 % респондентов нуждаются в оформлении инвалидности. Более 30 % респондентов не считали, что оформление инвалидности им необходимо и поможет в решении их жизненных вопросов.

Наиболее значимой характеристикой, отражающей общий уровень качества жизни пожилых людей, является их способность к самообслуживанию. Степень снижения способности к самообслуживанию оценивалась на основании анкеты




*Динамика изменения самочувствия респондентов за прошедший год в зависимости от возраста*

*Таблица 2*

**Распределение респондентов по возрасту и степени утраты способности к самообслуживанию**

| Возраст, лет | | Степень утраты способности к самообслуживанию, % | | | | Всего |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0–24 | 25–49 | 50–74 | 75–100 | |
| 55–60 | абс. число | 222 | 2 | 5 | 0 | 229 |
| | % | 96,6 | 9,0 | 2,2 | 0 | 100 % |
| 61–65 | абс. число | 361 | 5 | 11 | 1 | 378 |
| | % | 95,5 | 1,3 | 2,9 | 0,3 | 100 % |
| 66–70 | абс. число | 265 | 6 | 5 | 1 | 277 |
| | % | 95,7 | 2,2 | 1,8 | 0,4 | 100 % |
| 71–75 | абс. число | 267 | 10 | 8 | 3 | 288 |
| | % | 92,7 | 3,5 | 2,8 | 1,0 | 100 % |
| 76–80 | абс. число | 157 | 8 | 5 | 2 | 172 |
| | % | 91,3 | 4,7 | 2,9 | 1,2 | 100 % |
| 81–85 | абс. число | 85 | 15 | 4 | 1 | 105 |
| | % | 81,0 | 14,3 | 3,8 | 1,0 | 100 % |
| Старше 85 | абс. число | 26 | 9 | 4 | 2 | 41 |
| | % | 63,4 | 22,0 | 9,8 | 4,9 | 100 % |
| Всего | абс. число | 1383 | 55 | 42 | 10 | 1490 |
| | % | 92,8 | 3,7 | 2,8 | 0,7 | 100 % |

ADL, что позволило разделить респондентов на 4 группы. Первая группа респондентов, со степенью снижения способности к самообслуживанию от 0 % до 24 %, составила 92,8 % всех респондентов (1383 человека). Вторая группа, со степенью снижения способности к самообслуживанию от 25 % до 49 %, составила 3,7 % от общего количества респондентов (55 человек). В третьей группе (степень снижения от 50 до 74 %) оказались 42 человека, или 2,8 % всех опрошенных. Четвертая группа (степень снижения от 75 до 100 %) была наиболее мала и составила всего 0,7 % опрошенных, или 10 человек. Зависимость степени утраты способности к самообслуживанию от возраста респондентов представлена в табл. 2.

Анализ данных таблицы показывает четкую тенденцию к увеличению количества зависимых пожилых людей в более старших возрастных группах. Анализ распределения ответов внутри анкеты, определяющей степень снижения способности к самообслуживанию, более подробно характеризует способность респондентов ежедневно выполнять отдельные действия. Для большинства опрошенных не составляет труда выполнять следующие процедуры: передвигаться по квартире (95,6 %), вставать с кровати (96,7 %), принимать пищу (98,2 %), мыться в ванной или под душем (91,4 %), умываться, чистить зубы, бриться (97,5 %), пользоваться телефоном (95,3 %), принимать лекарства (97,1 %). Все эти процедуры они проводят самостоятельно или с частичной посторонней помощью.

Сложным занятием для респондентов является покупка продуктов. Так, 8,5 % из числа опрошенных пенсионеров не могут выполнять это действие самостоятельно, а также спускаться/подниматься по лестнице и преодолевать другие препятствия, 9,0 % — не могут самостоятельно пользоваться общественным транспортом. Уборку помещений не могут выполнять 6,2 % от числа опрошенных. Сюда необходимо добавить респондентов, для которых покупка продуктов (10,4 %), поездки на общественном транспорте (9,1 %), уборка помещений (9,1 %), а также приготовление пищи (6,2 %) связано с частичными трудностями и могут быть выполнены только с чьей-то помощью. Чаще всего эту помощь они получают от родственников или официальных служб (системы социального обслуживания населения). К сожалению, в качестве помощников негосударственные организации не были названы ни разу.

На основании результатов этого исследования можно предположить, что потребность в медицинской помощи у людей пожилого и старческого возраста является достаточно высокой. Однако оценка доступности современной системы медицинской

помощи петербуржцами пожилого возраста выглядит неоптимистично. $^3/_4$ опрошенных (74,9 %) за три предшествующих опросу месяца ни разу не посещались на дому участковым врачом. Более 60 % респондентов за последние три месяца ни разу не были на приеме у врача в поликлинике. Трудности в получении амбулаторно-поликлинической помощи в 31,6 % случаев респонденты связывают с проблемой преодоления пути от дома до поликлиники. Возможно, это и является причиной, которая ограничивает потребление пациентами пенсионного возраста разных видов восстановительного лечения (физиотерапии, ЛФК, массажа, водолечения и т. д.). Между тем, более 80 % пожилых петербуржцев, большинству из которых поддержать здоровье могли бы восстановительные и физиотерапевтические процедуры, вообще не получают лечения в этой сфере здравоохранения.

Получить госпитализацию однократно в течение последних 12 мес смогли лишь 16,2 % респондентов, а 78,3 % за последний год не могли госпитализироваться ни в один стационар Санкт-Петербурга. Из числа госпитализированных пациентов 25,3 % находились в больнице не более 14 дней, 36,8 %, — более 20 дней, что является свидетельством тяжести заболеваний и длительными сроками лечения обострения хронических процессов.

Как показали данные опроса, немногие пожилые люди могут позволить себе платную медицинскую помощь. Более 90 % респондентов не пользуются и никогда не пользовались платными услугами ни в районной поликлинике, ни в официальных коммерческих медицинских учреждениях. Использование платных услуг системы здравоохранения на постоянной основе могут позволить себе менее 1 % респондентов.

Вспомогательными средствами люди пенсионного возраста пользуются в 59,4 % случаев (протезы, ортезы, костыли, трости, слуховые аппараты и т. д), а потребность в их использовании испытывают еще около 20 %. Наиболее часто из вспомогательных средств используют зубные протезы (39,7 %), но нуждаемость в зубном протезировании отметили 52,1 % респондентов. В целом же доля респондентов, нуждающихся в стоматологической помощи, составляет 76,9 %. Это напрямую связано с тем высоким уровнем заболеваний пищеварительной системы, который определяет у себя каждый третий петербуржец пожилого возраста.

Из всех опрошенных 16,4 % отметили, что плохо или с трудом слышат, но используют слуховые аппараты только 3,9 %. Из лиц, имеющих слуховые аппараты, 22,5 % респондентов получили их через органы социальной защиты, еще 4,9 % получили в учреждениях здравоохранения. Практически все нуждающиеся имеют возможность пользоваться очками, что свидетельствует о доступности как офтальмологической помощи, так и о возможности приобретения очков по доступным для пожилого населения ценам.

Наиболее популярным вспомогательным средством для безопасности передвижения у пожилых людей является трость. Ее используют в повседневной жизни 15,1 % пенсионеров. Всего 0,3 % пожилых людей в Санкт-Петербурге используют для передвижения ходунки и 0,2 % инвалидные коляски. Между тем, эти вспомогательные средства передвижения весьма популярны в повседневной жизни пожилого человека в Европе.

Автомобиль, как средство технической реабилитации, используют 2,9 % пенсионеров, причем в 90 % случаев пожилой человек приобрел его самостоятельно или на средства своих родственников.

Для 30,1 % использующих вспомогательные средства подбор последних был осуществлен с помощью медицинских работников, тогда как 13,5 % осуществляли этот подбор самостоятельно. Только 16 % из всех, кто сделал самостоятельный подбор вспомогательных средств, считают свой выбор оптимальным.

Отвечая на вопрос «Что Вас волнует более всего?», 37,9 % опрошенных респондентов среди главных проблем выделили «проблемы здоровья». На втором по значимости месте (29,1 %) стоит беспокойство о «нехватке денег». Третьей по значимости для респондентов проблемой является «будущее детей и внуков».

Проведенное исследование уровня качества жизни петербуржцев пожилого и старческого возраста выявило, что степень потребления медицинской помощи является наиболее ярким его индикатором. Анализ опроса респондентов показал, что с изменением в сторону снижения характеристик, определяющих способность к самообслуживанию (возраст и так далее), для пожилых петербуржцев снижается доступность медицинской помощи. Это связано с трудностями передвижения вне квартиры, с низкой обеспеченностью вспомогательными средствами передвижения, с низкой активностью лечебных учреждений по организации надомной помощи пациентам пожилого и старческого возраста. Исследование здоровья и социального благопо-

лучия доказывает, что для сохранения потенциала независимости пожилого человека при организации гериатрической медико-социальной помощи главной задачей является создание индивидуально подобранных комплексов реабилитационных услуг. С этой целью необходимо развивать новые модели обслуживания пожилых людей, максимально приближая услуги системы здравоохранения к месту проживания пожилых, а также объединять усилия медицинского и социального секторов. Развитие комплексной медико-социальной помощи для пожилого населения с участием социального сектора и негосударственных организаций позволит более рационально использовать как трудовые, так и финансовые ресурсы общества.

Для решения проблем по обеспечению пожилого населения вспомогательными средствами необходима разработка программы государственной поддержки предприятий — производителей и распространителей средств реабилитации, развитие сети салонов по продаже и льготной выдаче средств реабилитации в районах Санкт-Петербурга, привлечение на рынок медико-социальных услуг негосударственных организаций, оказывающих волонтерские услуги по обслуживанию граждан пожилого возраста, а также развитие доступности городской среды.

## Литература


1. *Дартау Л. А., Захаров В. Н., Белоконь О. В., Осипенко А. П.* Пожилое население России и управление в сфере медико-социальной защиты // Успехи геронтол. 1998. Вып. 2. С. 126–132.

2. *Пиетиля И., Дорофеев В., Похьелайнен П.* Состояние здоровья, функциональные возможности и использование услуг медицинской и социальной служб пожилыми лицами, проживающими в Санкт-Петербурге // Успехи геронтол. 2002. Вып. 9. С. 30–41.

3. *Пушкова Э. С.* В помощь организатору гериатрического учреждения: Метод. реком. СПб., 1999.

4. *Пушкова Э. С.* Современные возможные направления развития социальной геронтологии // Успехи геронтол. 2001. Вып. 7. С. 110–114.

5. *Пушкова Э. С., Бондаренко Т. В.* Результаты исследования социального здоровья и благополучия граждан пожилого возраста // В кн.: Организационно-методическая и информационно-аналитическая работа в здравоохранении Северо-Западного федерального округа. Проблемы и пути решения (Материалы рабочего совещания). СПб.: Санкт-Петербург, 2004.

6. *Старение населения* Санкт-Петербурга: социально-демографические аспекты / Под ред. Г. Л. Сафаровой. СПб.: Система, 2006.

7. *Ware J. E., Sherbourne C. D.* The MOS 36-item short form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection // Med. Care. 1992. № 30. P. 473–483.

8. *Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M.* et al. SF-36 health survey: Manual and Interpretation guide. MA: Boston, 1993.

9. *Ware J. E.* The study of health assessment 1994 // Publ. Hlth. 1995. Vol. 16. P. 327–354.

10. *Wiklund I., Bardhan K. D., Muller-Lissner S.* et al. Quality of life during acute and intermittent treatment of gastroesophageal reflux disease with omeprazol compared with ranitidin. Results from a multicentre clinical trial. The European Study Group // Ital. J. Gastroent. Hepatol. 1998. Vol. 30. № 1. P. 19–27.


Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 453–458

*T. V. Bondarenko*[1], *S. V. Trofimova*[2]

**EFFECT OF MEDICAL AND SOCIAL FACTORS ON QUALITY OF LIFE OF ELDERLY INHABITANTS OF ST. PETERSBURG**

[1] City Geriatric Centre, 148 Fontanka nab., St. Petersburg 190103; e-mail: geriatric@peterlink.ru; [2] St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB RAMS, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110, Russia; e-mail: svetlana@gerontology.ru

The study of health and social well-being of elderly inhabitants was carried out in St. Petersburg in 2004. The original questionnaire was developed and approved by the specialists of St. Petersburg City geriatric medical and social center. Using this questionnaire enables to evaluate an influence of medical and social factors on quality of life of elderly people living in mega polis. There has been discovered that the reduction of quality of life is connected not only with aged-related social and physical dependencies but with insufficient quality of healthcare and social protection system and also with reduction of availability of healthcare for elderly people in general.

***Key words***: *quality of life, survey studies, accessibility of health care, functional capability*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 614.88-053.9

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 459–462

*В. Б. Салеев[1], А. В. Смирнов[1], Е. В. Уильямс[2], А. Г. Смирнов[3]*

# ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ ПРИЧИНЫ ВЫСОКОЙ ОБРАЩАЕМОСТИ ПОЖИЛОГО НАСЕЛЕНИЯ К СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

[1] Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн, Республика Марий Эл, 424037 Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 24; e-mail: salvik1947@mail.ru; [2] Центр медицинских исследований лекарственных препаратов, Кембридж, Англия; e-mail: evgenia_74@rambler.ru; [3] Марийский государственный университет, 424001 Йошкар-Ола, ул. Ленина, 1

**Работа посвящена проблеме пациентов старшего возраста. В настоящее время во многих странах мира происходит рост абсолютной численности и доли пожилого населения. Особая проблема как в социальном, так и в медицинском отношении связана с одиноко проживающими пожилыми гражданами. В статье изложены данные о высокой и «сверхвысокой» их обращаемости к скорой медицинской помощи (СМП), что не всегда является отражением реального уровня заболеваемости. Обращаемость к СМП в данной социальной категории населения в десятки раз выше, чем в остальных возрастных группах. Это приводит к необоснованным экономическим затратам и требует соответствующей коррекции социальных программ.**

***Ключевые слова: скорая медицинская помощь, пожилые больные, одиночество, обращаемость***

Старение человека — одно из важнейших медико-биологических явлений общечеловеческого масштаба. Как уже отмечалось, изменения состояния здоровья в пожилом и старческом возрасте затрагивают все сферы жизни, в том числе и физиологическую сторону, что, в конечном итоге, влияет на личность.

В период старения в генезе психогенно возникающих психических реакций очень большое значение принадлежит травмирующим факторам, связанным с изменениями социального положения личности. Среди возможных реакций наиболее серьезной является самоубийство; частота самоубийств в группах старшего возраста достигает наивысшего уровня, по сравнению с другими возрастными группами [3, 10].

Большое значение имеет также социальная сторона жизни с ее ущербными для личности переживаниями утраты прежних социальных ролей, уменьшением доходов, ограничением социальных контактов. Все это способствует развитию мнительности, неуверенности, сосредоточению интересов на здоровье и сугубо личных жизненных проблемах. Некоторые авторы, наряду с этим, выделяют очерченные типы других изменений эмоциональности в старости. Так, В. Н. Белоусова (1982) говорит о дистимическом, оптимистическом и экзальтированном типах эмоциональности, рассматривая их как имеющие прогностическое значение, в частности для формирования «групп риска» психического заболевания [1]. Одиночество пожилых чаще всего рассматривается в отношении людей, живущих самостоятельно, отдельно, в физическом смысле, от других людей, в смысле их оторванности, изолированности. В то же время есть данные о том, что факт одинокого проживания лиц старшего возраста почти тождественен одиночеству. При социологическом опросе в Республике Татарстан оказалось, что 25 % респондентов живут одиноко и практически столько же (21 %) чувствуют себя одинокими [6].

И все же необходимо подчеркнуть, что физическая изоляция человека, переживаемая им как одиночество, очень часто не несет в себе трагической окраски, если существует понимание условности изоляции. Тем не менее, проблемы одиночества достаточно остро выражены у пожилых женщин, которые в три раза чаще, чем мужчины, испытывают это чувство [2].

По мнению некоторых авторов, одиночество осознанное и принятое — это праздник индивидуальности, «ведь вряд ли можно найти лучше собеседника, чем Бога и самого себя» (цит. по И. А. Гехт [6]).

Принято различать два типа одиночества: 1) когда оно не является психологической проблемой, а представляет внешние условия жизни, к которым надо приспособиться и в которых надо активно жить; 2) одиночество-отчуждение, выпадение из жизни, с возникновением чувства ненужности (одиночество данного типа часто выступает суицидогенным фактором) [4].

Следует отметить, что увеличение средней продолжительности жизни в последние годы имеет особенно большое значение для лиц старших возрастных групп, отнесенных к группе престарелых, поскольку жизнь их зачастую не только уединенна, несчастна и неприятна во всех отношениях, но еще и продолжительна в своих негативных проявлениях [2].

Тем не менее, многие самостоятельно живущие пожилые (первая группа, 60—74 года) и престарелые (вторая группа, 75—89 лет) люди не испытывают гнетущего чувства одиночества, им даже нравится, что они свободны и живут одни. Но есть категория лиц старшего возраста, для которых одинокое проживание — это трагедия, особенно когда начинают одолевать болезни. Социальные контакты в этом случае выступают как источник удовлетворения, а их отсутствие вызывает упадок духа [7].

Очень точно подметил писатель К. Воннегут: «Как бы я хотел, чтобы люди, которые по положению вещей просто обязаны любить один другого, во время выяснения отношений помнили: чуть меньше любви, чуть больше элементарной порядочности» [4]. В настоящее время ситуация довольно резко изменилась: доля лиц старшей возрастной группы, проживающих одиноко, значительно увеличилась как среди неженатых мужчин, так и среди незамужних женщин (соответственно, 47 и 66 %). Особенно ярко эта тенденция выражена в малых селах, не имеющих больниц: там одиноко живущие пожилые и престарелые люди в 1990 г. составляли 44,8 %, а в 1999 г. — уже 70,6 % [5,8].

Обращаемость к врачам одиноких престарелых граждан в течение последнего года их жизни представляет следующую картину. В исследовании 1990 г. было определено, что 62 % пожилых людей не обращались к врачам в течение года. В 1999 г. исследователи надеялись получить другие данные, поскольку предполагали, что у этих людей значительно ухудшилось состояние здоровья. Но оказалось, что в последний год своей жизни к врачам ни разу не обращались 44,8 % мужчин и 65 % женщин ($p<0,05$); 37,9 % мужчин и 19 % женщин обращались от одного до трех раз; 20,4 % мужчин и 12 % женщин — 4—6 шесть раз; 6,9 % мужчин и 4 % женщин — по 7 раз и больше. Столь редкая обращаемость за врачебной помощью объясняется не только снижением мобильности одиноких пожилых и престарелых людей, отменой рейсовых автобусов и плохим материальным обеспечением пенсионеров, но и недостатками в организации выездных форм обслуживания, а также из-за прекращения планового выделения транспорта [3, 4, 6, 8].

Поэтому пожилые люди в поисках общения обращаются к СМП, создавая таким образом не только высокую, но и необоснованную обращаемость. Об этом свидетельствует 30-летний опыт работы отделения скорой медицинской помощи Республиканского клинического госпиталя ветеранов войн (РКГВВ).

## Материалы и методы

Настоящее исследование было проведено по материалам отделения СМП Республиканского клинического госпиталя ветеранов войн, где под медицинским наблюдением в 2005 г. состояли 5265 пациентов старше 60 лет, количество обращений к СМП — 6586 вызовов. Обращаемость на 1000 населения, составившая 1250,1 вызова, является в 3,9 раза выше планово-нормативной (318 обращений в год на 1000 населения), и ее условно можно назвать высокой [9, 11, 12].

Методом сплошной выборки карт вызовов СМП было установлено, что в течение данного периода к службе СМП больницы обратились 2598 человек, то есть менее половины из состоящих на учете больных старше 60 лет.

## Результаты и обсуждение

Проведено исследование числа обращений каждого пожилого пациента к службе СМП РКГВВ в течение 2005 г. Особый интерес представили больные, которые обращались в течение года к службе СМП более десяти раз. Установлено, что их численность составила 54 человека (1,03 %) из числа больных, состоящих под медицинским наблюдением в РКГВВ. Среди данной группы одиноко проживающих оказалось 39 человек, что составило почти $^3/_4$ от числа пожилых, обратившихся к СМП в течение года более десяти раз, или 0,74 % от всех пожилых пациентов, состоящих на медицинском учете в РКГВВ.

В течение исследуемого периода число обращений данной группы больных к службе СМП составило 609 вызовов (8,1 %) в структуре всех обращений. Следовательно, обращаемость этой части населения к службе СМП можно считать условно «сверхвысокой», так как она составляет более 15,7 тыс обращений в год на одну тысячу населения и превышает норматив в 50 раз. В ходе проводимого исследования нами установлен феномен повышения обращаемости больных, особенно

в возрасте 80—84 года (приблизительно в 1,8 раза по сравнению с группами 75—79 и 85—89 лет).

При клинико-статистическом анализе обращений одиноко проживающих пожилых больных к СМП РКГВВ за 2005 г. (609 карт вызовов) были выявлены следующие причины обращений пожилых пациентов к СМП:

— повышенное АД — 98 вызовов, в 14 случаях потребовалась неотложная медицинская помощь, в том числе было 3 гипертонических криза;

— боли в грудной клетке — 142 вызова, неотложные мероприятия проведены в 28 случаях;

— нарушение сердечного ритма — 117 вызовов, неотложные мероприятия проведены в 19 случаев;

— травмы, несчастные случаи, отравления — 93 вызова, в 32 случаях потребовалась неотложная медицинская помощь;

— нарушение дыхания, удушье, одышка — 64 вызова, в 12 случаях потребовалась неотложная медицинская помощь;

— боли в животе — 35 вызовов, в 3 случаях потребовалась госпитализация, в 9 —неотложная медицинская помощь;

— острая задержка мочеиспускания — 23 вызова, неотложные мероприятия проведены во всех случаях;

— повышение температуры — 12 вызовов, в 5 проведены неотложные мероприятия;

— консультация врача, осмотр, измерение АД, снятие ЭКГ и т. д. — 25 вызовов, неотложная медицинская помощи потребовалась в 2 случаях.

В отдельных случаях медицинский персонал выездных бригад СМП вынужден проводить инъекционную терапию по требованию как больных, так и родственников при отсутствии каких-либо показаний.

Таким образом, результаты исследования показали, что проведение неотложных медицинских мероприятий потребовалось всего лишь при 147 (24,2 %) обращениях к СМП одиноко проживающих пожилых больных. Во всех остальных случаях необходимо плановое лечение в поликлинике и соответствующая психологическая поддержка для данной социальной возрастной категории населения [5].

Вышеизложенное свидетельствует о том, что эта относительно небольшая группа пациентов и определяет феномен «сверхвысокой обращаемости». Основной причиной высокой обращаемости являются, в большей степени, психологические проблемы и необходимость общения, то есть СМП является фактором психологической поддержки для пожилого человека. Наиболее распространенными причинами обращаемости пациентов старших возрастов к СМП являются следующие психические синдромы:

— тревожные и панические расстройства;

— невроз тревоги, фобии;

— стрессовые ситуации;

— невроз навязчивых состояний;

— аффективные расстройства;

— хронические заболевания.

Учитывая, что с возрастом учащается одиночество и увеличивается заболеваемость и, особенно, болезненность, становятся понятны причины общего увеличения уровня обращаемости к СМП.

Изучение социальных и медицинских аспектов одиночества имеет большое значение для понимания проблем, связанных с постарением населения, и проведения адекватной социальной политики, включающей психологическую помощь людям, представляющим группы риска [3].

Вследствие переживания одиночества в пожилом возрасте возникают такие отрицательные эмоциональные состояния, как чувство тревожности, пониженной активности, подавленного настроения, плохого самочувствия, и по этой причине пожилые обращаются к СМП.

На основании вышеизложенного приходим к заключению, что, с медико-биологической точки зрения, обращаемость одиноких пожилых людей к СМП можно считать объективным «индикатором» состояния здоровья, структуры населения и санитарной культуры общества. В нем сочетаются как биологические, так и социальные факторы.

## Литература


1. *Белоусова В. Н.* Эмоции в старости // В кн.: IV Всесоюзный съезд геронтологов и психиатров: Тез. и автореф. докл. Киев, 1982. С. 34.

2. *Биксон Т. К., Пепло Л. Н., Рук К. С., Гудчайлдс Ж. Р.* Жизнь старого и одинокого человека // В кн.: Лабиринты одиночества / Под ред. Н. Е. Покровского. М.: Прогресс, 1989. С. 512–551.

3. *Внутренние болезни* по Тинсли Р. Харрисону / Под ред. Э. Фаучи и др. В 2-х т.: Пер. с англ. М.: Практика–Мак-Гроу–Хилл (совм. изд.), 2002.

4. *Воннегут К.* Фарс, или Долой одиночество. М.: Фанта-Крим-MEGA, 2000. С. 112.

5. *Воробьев П. А.* Кого, как, чем и зачем мы лечим // Клин. геронтол. 2005. № 1. С. 4–12.

6. *Гехт И. А.* Одинокая старость и одиночество в старости (медико-социальные аспекты) // Психология зрелости и старения. № 3 (15). Осень. 2001. С. 68.

7. *Козлова Т. З.* Пенсионеры оценивают свою прошлую жизнь // Психология зрелости и старения. 2001. № 2 (14).

8. *Медицинские проблемы* пожилых // Сб. науч. ст. Йошкар-Ола, 1999.

*9. О Программе* государственных гарантий обеспечения граждан Российской Федерации бесплатной медицинской помощью. Постановление Правительства РФ № 1194 от 26.10.1999 // Собр. законодат. РФ № 38 от 11.09.1998, ст. 4811.

*10. Психология* личности / Под ред. Ю. Б. Гиппенрейтер, А. А. Пузырея. М., 1982. С. 235.

*11. Фиалко В. А., Кириченко М. А., Бушуев А. В.* Трудности и ошибки в реорганизации станций скорой медицинской помощи и поликлинических отделений медицинской помощи на дому // Скорая мед. помощь. 2006. № 1. С. 20–21.

*12. Экстрин И. А.* Влияние показателей общей заболеваемости, возрастного и полового состава населения на обращаемость за скорой медицинской помощью // Скорая мед. помощь. 2002. № 4. С. 13–16.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 459–462

*V. B. Saleev[1], A. V. Smirnov[1], E. V. Williams[2], A. G. Smirnov[3]*

**INFLUENCE OF LONELINESS IN ADVANCED AGE ON FREQUENCY OF CALLS FOR THE EMERGENCY**

[1] Republican Clinical Hospital of War Veterans, Mary El Republic, 24 ul. Osipenko, Yoshkar-Ola 424037, Russia; e-mail: salvik1947@mail.ru; [2] Pharmacovigilance PPD, Cambridge, UK; e-mail: evgenia_74@rambler.ru; [3] Mary El State University, Mary El Republic, 1 pr. Lenina Yoshkar-Ola, Russia

The purpose of this investigation relates to the problem encountered by the elderly population. There is a current increase of the number of elderly people and the share of the elderly population in many countries of the world. Living on their own, people of advanced age create specific problems, both medically and socially. The current investigation presents the data showing their high and «ultrahigh» appliance for the emergency, which not always is a reflection of the level of a disease. Request for the emergency of this social category of the population is ten times higher than in other age groups. As a result, it causes unnecessary economical expenses and requires a correction of social programs.

***Key words**: emergency, elderly patients, loneliness, request*

© А. А. Москалёв, 2008
УДК 575.1:612.67

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 463–469

*А. А. Москалёв*

# К ВОПРОСУ О ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ОБУСЛОВЛЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ

Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Республика Коми, 167982 Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28;
e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru

**Старение организма — комплексный процесс, однако в рамках нового раздела геронтологии — генетики продолжительности жизни и старения — удалось вычленить его эволюционно-консервативный генетический компонент. Среди наиболее перспективных проблем, рассматриваемых в данном разделе, можно выделить поиск генов долгожительства у модельных объектов, выяснение механизмов влияния на скорость старения внешней среды (качества пищи, светового и температурного режимов, радиации), выявление маркеров биологического возраста и, наконец, генов, обусловливающих исключительное долгожительство у человека и негенетических методов вмешательства в процессы старения. Наиболее впечатляющие результаты принес поиск геронтогенов. У дрожжевых клеток и червя нематоды известны мутации, увеличивающие максимальное время жизни в 10 раз, у плодовой мушки и мышей — почти в два раза. Тем не менее, гены регулируют скорость старения лишь косвенно, контролируя устойчивость организма к повреждению в результате экзогенных и эндогенных стрессов.**

***Ключевые слова: гены долгожительства, регуляция старения, модельные объекты***

Старение — многопричинный разрушительный процесс, вызываемый комплексом регуляторных и стохастических факторов и определяемый генетически детерминированной биологической организацией живой системы [4]. Однако насколько велик вклад в старение генетической составляющей? Известно много разнообразных вариантов старения. Скорость старения различается между разными тканями и органами; между особями одного вида; между разными видами внутри таксона (у бурозубок и гренландского кита, у почвенных и паразитических видов нематод, свободноживущих и социальных насекомых); между видами разных таксонов (от дрожжей до сосны долговечной). В связи с этим выделяют виды с медленными (у некоторых губок, деревьев, глубоководных рыб, черепах), постепенными (у человека) или внезапными (у лососей) возрастзависимыми изменениями [17]. Существуют практически нестареющие виды и виды с «отрицательным» старением (когда плодовитость и размеры с возрастом увеличиваются) [17, 49].

На фоне такого разнообразия вариантов законно возникает вопрос: есть ли в природе место для генетической обусловленности продолжительности жизни? Первые ответы на него были предложены теоретиками-эволюционистами Медаваром, Вильямсом и Кирквудом [29, 38, 39, 53]. Эволюционные теории старения предполагают не менее трех классов «геронтогенов».

1. Согласно теории отработанной сомы (disposable soma theory), старение вызывается накоплением соматических повреждений, которым противостоят системы соматического поддержания, такие как антиоксидантная защита, репарация ДНК и белков, конкурирующие за энергетические ресурсы с половой системой. Таким образом, постулируется существование генов обеспечения долгожительства (longevity assurance genes), основная функция которых — поддерживать выживание организма путем репарации соматических клеток. Потеря генов обеспечения долгожительства ускоряет проявление фенотипов старения и уменьшает продолжительность жизни [50].

2. Антагонистическая теория постулирует плейотропные гены старения. Их задача — усиливать репродуктивный успех в молодости, несмотря на отсроченные негативные эффекты. Их мутации способны продлевать жизнь ценой снижения репродукции [50].

3. Теория накопления мутаций постулирует аллели с небольшими вредными эффектами, не проявляющимися до старости и, таким образом, избегающие давления естественного отбора [35].

Несмотря на теоретическую основу, экспериментальных успехов в данной области геронтологии до последнего времени добиться не удавалось. Из селекционных исследований на дрозофиле и сравнения долгожительства близнецов у человека было известно лишь то, что наследуемость продол-

жительности жизни, как правило, не превышает 30 %, что соответствует наследованию полигенного количественного признака (наподобие роста или веса).

До середины 1990-х гг. в геронтологии доминировала концепция износа, пассивного снижения функционирования с возрастом: гипотеза катастрофы ошибок, свободнорадикальная теория, гипотеза соматического мутагенеза [1]. Последние достижения молекулярной генетики, клинической эпидемиологии и демографии подготовили почву для смены парадигмы. Экспериментальные исследования, проведенные на модельных организмах (дрожжах, нематодах, дрозофилах, грызунах), показали реальную возможность увеличения стрессоустойчивости и продления активной жизни в результате гипоморфных мутаций, делеций или сверхэкспрессии отдельных генов. Как оказалось, многие регуляторные пути, контролирующие продолжительность жизни модельных животных (от дрожжей до грызунов), являются эволюционно консервативными. Картирование некоторых локусов исключительного долгожительства у человека подтвердило эту точку зрения. Становится очевидным, что небольшое количество регуляторных генов может непосредственно контролировать продолжительность жизни через регуляцию стрессоустойчивости в ответ на внутренние и внешние стимулы и стрессы [21].

На данном этапе детально изучено старение на молекулярном (модификации ДНК, белков и липидов) и клеточном уровне (репликативное и стресс-индуцированное), роль генетической нестабильности и дерегуляции апоптоза (тканеспецифическое снижение/увеличение чувствительности к его индукции) в возрастных патологиях. В результате, наметился переход от представлений о пассивном накоплении ошибок к регуляторным эпигенетическим изменениям, влияющим на экспрессию генов (повреждение промоторов генов, деметилирование ДНК и гистонов, компенсаторный стресс-ответ). В целом, эти эпигенетические процессы выглядят направленными, поскольку воспроизводятся от индивидуума к индивидууму (хотя и с поправкой на биологический возраст) и зачастую предшествуют возрастным проявлениям нарушения функций.

С точки зрения генетики продолжительности жизни и старения, перспективной задачей является поиск [11]:

— эволюционно консервативных генов долгожительства у модельных объектов;

— механизмов внешнесредового влияния (калорийности пищи, светового и температурного режима и др.);

— биомаркеров старения у млекопитающих (с целью определения биологического возраста);

— полиморфизмов генов долгожительства и возрастзависимых заболеваний у человека;

— негенетических методов вмешательства в процессы старения (лекарств) и генетических механизмов их действия.

*Поиск эволюционно консервативных генов долгожительства*. Новый этап в исследованиях генетики продолжительности жизни начался в конце 1980-х, когда были обнаружены мутации, способные продлевать жизнь. Долгоживущая линия и связанная с ней мутация была впервые выявлена у нематоды *Caenorhabditis elegans*. Так был открыт ген *age-1*, кодирующий компонент фосфоинозитол-3-киназного (PI3K) каскада. Затем было показано увеличение продолжительности жизни нематод в результате мутации инсулиноподобного рецептора *daf-2*, контролирующего PI3K [19, 24, 28, 30]. Дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* стали следующим организмом, у которого были выявлены гены долгожительства [27]. Как выяснилось позже, эти гены (например, *Sir2*) высоко консервативны в эволюции от дрожжей до человека [16]. Наконец, в 1998 г. был открыт *methuselah* (*mth*), первый «геронтоген» (ген, мутация в котором продлевает жизнь) у дрозофилы [34]. В следующем году были опубликованы результаты, свидетельствующие об увеличении продолжительности жизни мышей с мутацией в гене *p66* [40].

Таким образом, при выяснении роли генов в регуляции старения неоценимую роль сыграли модельные генетические организмы (дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*, нематода *Caenorhabditis elegans*, дрозофила *Drosophila melanogaster*, грызуны *Mus musculus*). В общей сложности, на данный момент у этих объектов удалось выявить около ста консервативных в эволюции генов, мутации в которых существенно изменяют длительность жизни. В табл. 1 представлены наиболее консервативные гены, участвующие в регуляции долгожительства у разных модельных объектов.

Анализируя таблицу, можно сделать вывод, что подавление активности генов, участвующих в росте и делении клетки, способствует долгожительству. В свою очередь, выключение генов, играющих регуляторную или эффекторную роль в стресс-ответе, ускоряет старение. Их сверхактивация, напротив, может вести к долголетию. Данная закономерность

*Таблица 1*

**Эволюционно-консервативные гены, регулирующие долгожительство**

| Функции | Группа генов | ПЖ мутанта | Дрожжи | Нематода | Дрозофила | Мышь | Человек |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Метаболизм | ГТФ-связывающие белки и ассоциированные с ними рецепторы плазматической мембраны | + | *Ras2, Gpr1* | *tkr-1* | *mth* | ? | *Rras2, GPR1, TACR1* |
| Клеточное дыхание | Митохондриальные белки | + | *Idh2* | *K04G7.4, nuo-5, cchl-1, clk-1, isp-1* | ? | ? | *IDH3A, NDUFA10, NDUFS1, HCCS, COQ7, UQCRFS1* |
| Регуляция экспрессии генов | Деацетилаза гистонов RPD3/HDAC | + | *Rpd3* | ? | *Rpd3* | *HDAC* | *HDAC2* |
| Сигналинг, рост и деление клетки | Рецептор инсулина | + | ? | *daf-2* | *InR* | *InR, IGF-1R* | *InR, IGF-1R* |
| | Протеинкиназа *TOR* | + | *Tor1* | *let-363* | *dTOR* | *TOR* | *TOR* |
| | Серин/треониновые протеинкиназы *PKB* и *SGK*-1 | + | *Sch9* | *Akt1, Akt2, sgk-1* | *dAkt, Sgk-1* | *Akt (PKB), SGK-1* | *Akt (PKB), SGK-1* |
| | Фосфоинозитол-3-киназа | + | ? | *age-1* | *dPI3K* | *PI3K* | *PI3K* |
| | Фосфатаза *PTEN* | – | ? | *daf-18* | *dPTEN* | *PTEN* | *PTEN* |
| Регуляция экспрессии антистрессовых белков | Деацетилазы гистонов сиртуины | – | Sir2p | sir-2.1 | *dSir2* | *SIRT1* | *SIRT1* |
| | Протеинкиназа *JNK* | – | ? | jnk-1 | *JNK* | *JNK* | *JNK* |
| | Протеинкиназа *MST*-1 | – | Ste20 | cst-1 | *?* | *MST1* | *MST1* |
| | Транскрипционный фактор *Nrf*2/*SKN*-1 | – | ? | *SKN-1* | *?* | *Nrf2* | *NF-E2* |
| | Транскрипционный фактор *FOXO* | – | ? | daf-16 | *dFOXO* | *FOXO1, 3, 4 и 6* | *FOXO1, 3, 4 и 6* |
| Эффекторы стресс-ответа | Транскрипционный фактор *HSF*-1 | – | ? | hsf-1 | *HSF-1* | *HSF* | *HSF* |
| | Супероксиддисмутазы (защита от оксидативного стресса) | – | Sod1, Sod2 | ? | *Sod1, Sod2* | *Sod1, Sod2* | *Sod1, Sod2* |
| | Метионин-*R*-сульфоксид редуктазы *MsrA* (репарация окисленных белков) | – | MsrA | ? | *MsrA* | *MsrA* | *MSRA* |
| | Белки теплового шока (репарация белков) | – | ? | hsp4, hsp6, hsp16 | *hsp22, hsp23, hsp26, hsp27, hsp68, hsp70* | ? | *Hsp90β, Hsp70-1* |

*Примечание*. ПЖ — продолжительность жизни; «+» — делеция приводит к долгожительству; «–» — делеция сокращает жизнь, а сверхэкспрессия увеличивает ее; ? — участие этой группы генов в старении у данного объекта не изучено

эволюционно консервативна от одноклеточных дрожжей до млекопитающих. Наличие ортологов данных генов у человека настраивает на оптимизм относительно замедления старения людей (см., например, обзор [2]).

Анализ имеющихся сведений об эволюционно-консервативной генетической регуляции старения и долгожительства позволил сформировать функциональную классификацию генов продолжительности жизни.

1. «Регуляторы» продолжительности жизни. Переключатели онтогенетических программ (отвечают за восприятие и передачу внешнесредовых сигналов, синтез, рецепцию и трансдукцию гормонов инсулинового пути, вторичных липофильных гормонов). Большая часть из них способствует ро-

сту и размножению, но подавляет стрессоустойчивость. Некоторые, напротив, стимулируют устойчивость к стрессу (например, Klotho).

2. «Медиаторы» (киназы, деацетилазы белков, транскрипционные факторы). Под действием регуляторов они осуществляют переключение программ стрессоустойчивости в ответ на сигналы из окружающей среды (наличие пищи, перенаселение, условия температурного и светового режимов, облучение) или эндогенный окислительный стресс. Тканеспецифичным образом регулируют экспрессию разных эффекторных генов либо непосредственно активность или время жизни белков. Кроме того, «медиаторы» взаимодействуют между собой, подавляя или стимулируя эффекты друг друга.

3. «Эффекторы». Гены стрессоустойчивости: гены белков теплового шока, антиоксидантной защиты, репарации белков и ДНК, компонентов протеосомы, гены кальпаинов, белков автофагии, врожденного иммунитета, детоксификации ксенобиотиков и регуляторов метаболизма. В определенном смысле это гены антистарения, и их сверхэкспрессия, как правило, увеличивает продолжительность жизни. Зачастую они действуют аддитивно, активируясь под действием отдельных «медиаторов» и увеличивая продолжительность жизни в условиях стресса. Ряд «медиаторов», напротив, подавляет их активность.

4. Гены жизнеспособности. Обычные гены «домашнего хозяйства» (housekeeping genes). Функционируют повсеместно, на всех стадиях жизненного цикла и обеспечивают структуру клетки, биосинтез аминокислот, липидов и нуклеотидов, гликолиз, цикл трикарбоновых кислот и т. д. Их мутации либо летальны, либо ведут к патологиям. В условиях стресса некоторые из них могут временно репрессироваться под действием «медиаторов», что позволяет сэкономить ресурсы для функционирования «генов-эффекторов» и увеличить продолжительность жизни.

5. Гены, участвующие в функционировании митохондрий. Это компоненты электронотранспортной цепи, цикла трикарбоновых кислот, рассопрягающие белки, ген *clk-1* у нематод. Регулируют энергетический метаболизм, уровень свободных радикалов, а некоторые из них — апоптоз.

6. Гены-регуляторы клеточного старения и апоптоза (*p53*, *p21*, *p16*, *pRB*). Участвуют в предотвращении рака, регуляции клеточного цикла и гибели ненужных или вредных клеток в раннем онтогенезе и зрелости. Плейотропным побочным действием в старости является клеточное старение (репликативное или стресс-индуцированное) делящихся клеток или избыточная убыль постмитотических клеток.

Наибольший интерес представляют гены, мутации в которых увеличивают продолжительность жизни. Сочетание мутаций и внешнесредовых воздействий позволило существенно продлить жизнь у разных модельных объектов (табл. 2).

*Таблица 2*

**Эффект продления максимального времени жизни**

| Объект | Ген | Эффект | Ссылка |
|---|---|---|---|
| *Saccharomyces cerevisiae* | *ras2, sch9* | 10 раз | [52] |
| *Caenorhabditis elegans* | *age-1* | 10 раз | [6] |
| *Drosophila melanogaster* | *Inr, Indy* | 2 раза | [44, 47] |
| *Mus musculus* | *Ghr* | 1,7 раза | [7] |

У данного направления исследования имеется большой потенциал развития. Например, ряд генов долгожительства дрожжей не исследован с точки зрения продолжительности жизни у многоклеточных животных. Перспективным, на наш взгляд, является анализ долголетия делеционных и гипоморфных мутантов по генам гексакиназы, АМФ-активируемой серин/треониновой протеинкиназы, аденилатциклазы, G белков (*ras*2), протеинкиназы PKA, ферментов синтеза церамидов. В этот же ряд можно поставить сверхэкспрессию генов компонентов протеосомы и репарации ДНК (например, *GADD45*).

Многие механизмы старения могут быть идентичны у разных видов благодаря тому, что все эукариоты функционально схожи между собой. Тем не менее, стоит различать частные («приватные») и общие («публичные») гены старения [35]. В то время как первые являются видоспецифичными, вторые — консервативными в эволюции. Несмотря на то, что консервативных в эволюции генов стрессоустойчивости немного (по нашей классификации, их следует отнести к «регуляторам» и «медиаторам»), они контролируют большое количество видоспецифичных «эффекторных» генов продолжительности жизни. Данное предположение получило экспериментальное подтверждение при межвидовом сравнении генов, меняющих свою экспрессию у долгоживущих инсулиновых мутантов нематод, дрозофил и мышей [37]. Несмотря на то, что конкретные «эффекторные» гены долгожительства видоспецифичны, их классы (гены де-

токсификации и репарации, белки теплового шока) также консервативны в эволюции.

*Поиск механизмов внешнесредового влияния*. Тщательный генетический, демографический и физиологический анализ мутантов-долгожителей показал непосредственную регуляторную связь между долгожительством, стрессоустойчивостью и условиями существования индивидуума. В ответ на внешнесредовые стимулы (обилие пищи, обонятельные и вкусовые сигналы) инсулиновый сигналинг в нервной ткани запускает каскад реакций, в том числе опосредованный вторичными гормонами, приводящий к активному росту и развитию организма, готовности репродуктивной системы к размножению (рис. 1). Однако при этом происходит подавление транскрипционных факторов семейства *FOXO*, контролирующих стресс-ответ (синтез белков теплового шока, митохондриальной суперокиддисмутазы, ферментов репарации ДНК, состав липопротеинов). В результате, ускоряются процессы старения и снижается продолжительность жизни. В условиях неблагоприятной внешней среды (температурный стресс, перенаселение, голодание) инсулиновый и *TOR* сигналинг подавляются, угнетаются процессы роста и размножения [9, 25]. Одновременно индуцируются параллельные пути — SIRT и JNK, в результате чего реактивируется *FOXO*, позволяя увеличить общую стрессоустойчивость организма и продолжительность жизни. Таким образом, мобилизуются все возможности организма, происходит продление жизни для пережидания неблагоприятных условий, чтобы позже приступить к размножению [20, 41]. Данный механизм имеет место не только у примитивных животных, но, по-видимому, и у млекопитающих. Например, пептидный гормон Klotho, мутация в гене которого приводит к уменьшению продолжительности жизни мышей, является одним из позитивных регуляторов *FOXO* и контролирует окислительный стресс [32, 54].

*Поиск биомаркеров старения*. На примере мышей были разработаны некоторые маркеры старения, предсказывающие оставшуюся продолжительность жизни и физиологический возраст. Среди них — изменение уровня *CD*4 лимфоцитов и экспрессии генов клеточного цикла, таких как $p16^{INK4a}$ [31, 55]. Регулятор старения *p*16 экспрессируется многими, но не всеми, стареющими клетками. Однако надо иметь в виду, что он также синтезируется некоторыми опухолевыми клетками, особенно потерявшими функциональный *pRB* [12]. Еще один биомаркер — старение-ассоциированная β-галактозидаза. В образцах кожи человека с возрастом ее экспрессия увеличивается как в фибробластах, так и в кератиноцитах [15]. Ее накопление является результатом увеличения числа лизосом в стареющей клетке (β-галактозидаза — лизосомальный фермент) [33]. При изучении преждевременного старения клеток, индуцированного онкогенами, были идентифицированы еще три белка, впоследствии позволившие успешно маркировать стареющие клетки: *DEC*1, *p*15 и *DCR*2. Их функция при старении не ясна [12]. В дальнейшем в категорию биомаркеров могут перейти выявляемые методом экспрессионных микрочипов возрастзависимые гены, активность которых меняется при старении, что позволит оценивать физиологический возраст вне зависимости от хронологического [43].

*Поиск полиморфизмов у человека*. Исследование полиморфизмов позволяет ответить на важный вопрос: участвуют ли «геронтогены», выявленные методами молекулярной генетики, в естественной вариации продолжительности жизни в популяциях? Наиболее успешно метод был применен у нематод и дрозофил [46]. Оказалось, что многие известные гены продолжительности жизни в виде разных аллелей действительно влияют на продолжительность жизни. Эти данные перекидывают необходимый мостик между молекулярной генетикой и эволюционной генетикой старения [18]. Данный подход получил развитие и при изучении старения у человека [3]. Наиболее плодотворным объектом исследования в этой связи являются столетние индивидуумы. Во-первых, они обычно поддерживают хорошее здоровье до очень старого возраста, даже вне зависимости от образа жизни. Столетние индивидуумы часто избавлены от сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера, сахарного диабета и рака. Во-вторых, их потомки наследуют устойчивость ко многим причинам смертности. Среди них на 50 % менее распространены вышеперечисленные заболевания. Вероятность наследования долгожительства в семьях долгожителей возрастает в 4—17 раз, что предполагает, скорее, генетические, чем внешнесредовые предпосылки к исключительному долголетию [5, 11]. Кровные родственники столетних индивидуумов характеризуются четырехкратным увеличением вероятности дожить до 91 года, тогда как кровные родственники 95-летних имеют в 2,3 раза больше шансов дожить до этого возраста [45].

Изучение генов чрезвычайно старых здоровых индивидуумов с точки зрения генетики старения очень плодотворно, поскольку они «насыщены»

генами долгожительства и являются генетически гомогенными в большей степени, чем остальная популяция. Однако они представляют собой недостаточно большую выборку, к тому же отсутствует контрольная когорта [26]. За последние десять лет в различных популяциях среди столетних индивидуумов неоднократно были предприняты попытки найти гены долгожительства. На данную роль у человека претендуют *PON1*, *IGF-1*, *PAPR-1*, цитокины, ферменты антиоксидантной защиты (*Sod*), элементы метаболизма липидов. Среди столетних особо выделяются три генотипа: аллель гена *CETP* (*CETP VV*), аполипопротеина C-3 (*APOC-3 CC*) и делеция в гене адипонектина (*ADIPOQ*). Важно отметить, что *APOC-3* находится под транскрипционным контролем *FOXO*-1, ортологи которого контролируют долгожительство у всех генетических моделей [35]. Характерная черта столетних — крупные липопротеиновые частицы и большое количество липопротеинов высокой плотности [5]. Столетние индивидуумы сохраняют чувствительность к инсулину и устойчивость к оксидативному стрессу, в отличие от тех, кто не доживает до 90 лет [13]. В результате многих усилий установлены локусы долгожительства людей, многие из которых уже известны геронтологам, работающим с модельными животными. У женщин определяющую роль в долговечности играют четыре локуса: *APOE*, *HSP90*β, *HSP70-1* и *mtDNA*. У мужчин их пять: *AP0A4*, *AP0A1*, *SIRT3*, *TH* и *APOE* [42].

*Поиск негенетических методов регуляции старения*. Таким образом, в последние несколько лет достигнуты значительные успехи в осмыслении генетических механизмов старения и долгожительства, благодаря чему наметились мишени для фармакологической коррекции старения и возрастзависимых заболеваний у человека:

— стимулятор сиртуинов резвератрол умеренно увеличивает продолжительность жизни у дрожжей, нематод, дрозофил и рыб [14, 25, 48, 51]. Однако есть ряд работ, проведенных на дрожжах, нематодах и дрозофилах, где эффект резвератрола отсутствует [8, 25];

— ингибитор *TOR* рапамицин подавляет возрастзависимые изменения у человека [10];

— пептид-ингибитор секретиноподобных рецепторов, связанных с G белками (*GPCRs*) класса *B* у дрозофилы, увеличивает продолжительность жизни [23, 36].

Таким образом, гены играют важную роль как в детерминации продолжительности жизни, так и в процессе старения. Однако это не означает обязательного присутствия в геноме локусов, непосредственно управляющих старением, наподобие эмбрионального развития [22]. Вышеназванные гены детерминируют возможные адаптационные ответы клетки на внешнесредовые и эндогенные стрессы, противостоящие повреждению биоструктур и косвенно задающие скорость старения.

## Литература


1. *Анисимов В. Н.* Физиологические функции эпифиза (геронтологический аспект) // Рос. физиол. журн. 1997. Т. 83. № 8. С. 1–13.

2. *Баранов В. С., Баранова Е. В.* Генетические аспекты старения // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 2. С. 26–34.

3. *Глотов О. С., Баранов В. С.* Генетический полиморфизм и старение // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 2. С. 35–55.

4. *Фролькис В. В.* Адаптационно-регуляторная теория возрастного развития // Изв. АН. Сер. биол. 1992. № 4. С. 631–634.

5. *Atzmon G., Rincon M., Schechter C. B.* et al. Lipoprotein genotype and conserved pathway for exceptional longevity in humans // PLoS biol. 2006. Vol. 4. № 4. P. 562–569.

6. *Ayyadevara S., Alla R., Thaden J. J.* et al. Remarkable longevity and stress resistance of nematode PI3K-null mutants // Aging Cell. 2008. Vol. 7. № 1. P. 13–22.

7. *Bartke A. J., Wright J. C., Mattison J. A.* et al. Extending the lifespan of long-lived mice // Nature. 2001. Vol. 414. № 6862. P. 412.

8. *Bass T. M., Weinkove D., Houthoofd K.* et al. Effects of resveratrol on lifespan in *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans* // Mech. Aging Devel. 2007. Vol. 128. P. 546–552.

9. *Baumeister R., Schaffitzel E., Hertweck M.* Endocrine signaling in *Caenorhabditis elegans* controls stress response and longevity // J. Endocr. 2006. Vol. 190. P. 191–202.

10. *Blagosklonny M. V.* Aging and immortality. Quasi-programmed senescence and its pharmacologic inhibition // Cell Cycle. 2006. Vol. 5. № 18. P. 2087–2102.

11. *Butler R. N., Austad S. N., Barzilai N.* et al. Longevity genes: from primitive organisms to humans // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2003. Vol. 58. № 7. P. 581–584.

12. *Campisi J., D'Adda di Fagagna F.* Cellular senescence: when bad things happen to good cells // Nature Rev. 2007. Vol. 8. P. 729–740.

13. *Cheng C.-L., Gao T.-Q., Wang Z., Li D.-D.* Role of insulin/insulin-like growth factor 1 signaling pathway in longevity // Wld J. Gastroent. 2005. Vol. 11. № 13. P. 1891–1895.

14. *Cohen H. Y., Miller C., Bitterman K. J.* et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase // Science. 2004. Vol. 305. P. 390–392.

15. *Dimri G., Lee X., Basile G.* et al. A Biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin *in vivo* // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1995. Vol. 92. P. 9363–9367.

16. *Fabrizio P., Gattazzo C., Battistella L.* et al. Sir2 blocks extreme life-span extension // Cell. 2005. Vol. 123. P. 655–667.

17. *Finch C. E.* Variations in senescence and longevity include the possibility of negligible senescence // J. Geront. Biol. Sci. 1998. Vol. 53A. P. 235–239.

18. *Flatt T.* Assessing natural variation in genes affecting Drosophila lifespan // Mech. Aging Devel. 2004. Vol. 125. P. 155–159.

19. *Friedman D. B., Johnson T. E.* A mutation in the *age-1* gene in *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduces hermaphrodite fertility // Genetics. 1988. Vol. 118. P. 75–86.

20. *Guarente L., Kenyon C.* Genetic pathways that regulate ageing in model organisms // Nature. 2000. Vol. 409. P. 255–262.

*21. Helfand S. L., Inouye S. K.* Rejuvenating views of the ageing process // Nat. Rev. Genet. 2002. Vol. 3. P. 149–153.

*22. Helfand S. L., Rogina B.* Genetics of aging in the fruit fly, *Drosophila melanogaster* // Ann. Rev. Genet. 2003. Vol. 37. P. 329–348.

*23. Ja W. W., West A. P., Delker S. L.* et al. Extension of *Drosophila melanogaster* life span with a GPCR peptide inhibitor // Nature chem. biol. 2007. Vol. 3. № 7. P. 415–419.

*24. Johnson T. E.* Increased life-span of *age-1* mutants in *Caenorhabditis elegans* and lower Gompertz rate of aging // Science. 1990. Vol. 249. P. 908–912.

*25. Kaeberlein M., McDonagh T., Heltweg B.* et al. Substrate-specific activation of sirtuins by resveratrol // J. biol. Chem. 2005. Vol. 280. № 17. P. 17038–17045.

*26. Karasik D., Demissie S., Cupples A., Kiel D. P.* Disentangling the genetic determinants of human aging: biological age as an alternative to the use of survival measures // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2005. Vol. 60. № 5. P. 574–587.

*27. Kennedy B. K., Austriaco N. R., Zhang J., Guarente L.* Mutation in the silencing gene SIR4 can delay aging in *S. cerevisiae* // Cell. 1995. Vol. 80. № 3. P. 485–496.

*28. Kenyon C., Chang J., Gensch E.* et al. *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type // Nature. 1993. Vol. 366. № 6454. P. 461–464.

*29. Kirkwood T. B.* Evolution of ageing // Nature. 1977. Vol. 270. P. 301–304.

*30. Klass M., Hirsh D. I.* Non-ageing developmental variant of *Caenorhabditis elegans*. Nature. 1976. Vol. 260. № 5551. P. 523–525.

*31. Krishnamurthy J., Torrice C., Ramsey M. R.* et al. Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging // J. clin. Invest. 2004. Vol. 114. № 9. P. 1299–1307.

*32. Kurosu H., Yamamoto M., Clark J. D.* et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho // Science. 2005. Vol. 309. № 5742. P.1829–1833.

*33. Kurz D. J.* Telomere biology in cardiovascular disease // Kardiovas. Med. 2004. Vol. 7. P. 433–442.

*34. Lin Y. J., Seroude L., Benzer S.* Extended life-span and stress resistance in the *Drosophila* mutant *methuselah* // Science. 1998. Vol. 282. № 5390. P. 943–946.

*35. Martin G. M., Austad S. N., Johnson T. E.* Genetic analysis of ageing: role of oxidative damage and environmental stresses // Nat. Genet. 1996. Vol. 13. № 1. P. 25–34.

*36. McGarrigle D., Huang X-Y.* Methuselah antagonist extends life span // Nature chem. biol. 2007. Vol. 3. № 7. P. 371–372.

*37. McElwee J. J., Schuster E., Blanc E.* et al. Evolutionarily conservation of regulated longevity assurance mechanisms // Genome Biology. 2007. Vol. 8. № 7. P. 132.

*38. Medawar P. B.* Old age and natural death // Modern Quarterly. 1946. Vol. 2. P. 30–49.

*39. Medawar P. B.* An unsolved problem of biology. London: H. C. Lewis & Co LTD, 1952.

*40. Migliaccio E., Giorgio M., Mele S.* et al. The *p66$^{shc}$* adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals // Nature. 1999. Vol. 402. P. 309–313.

*41. Partridge L., Gems D., Withers D. J.* Sex and death: what is the connection? // Cell. 2005. Vol. 120. P. 461–472.

*42. Passarino G., Montesanto A., Dato S.* et al. Sex and age specificity of susceptibility genes modulating survival at old age // Hum. Hered. 2006. Vol. 62. P. 213–220.

*43. Rodwell G. E. J., Sonu R., Zahn J. M.* et al. A Transcriptional profile of aging in the human kidney // PLoS Biol. 2004. Vol. 2. № 12. P. 2191–2201.

*44. Rogina B., Reenan R. A., Nilsen S. P., Helfand S. L.* Extended life-span conferred by cotransporter gene mutations in Drosophila // Science. 2000. Vol. 290. № 5499. P. 2137–2140.

*45. Schoenmaker M., Craen A. J. D., Meijer P. H. D.* et al. Evidence of genetic enrichment for exceptional survival using a family approach: the Leiden longevity study // Europ. J. Hum. Genet. 2006. Vol. 14. P. 79–84.

*46. Shmookler Reis R. J., Kang P., Ayyadevara S.* Quantitative trait loci define genes and pathways underlying genetic variation in longevity // Exp. Geront. 2006. Vol. 41. № 10. P. 1046–1054.

*47. Tatar M., Kopelman A., Epstein D.* et al. A mutant Drosophila insulin receptor homolog that extends life-span and impairs neuroendocrine function // Science. 2001. Vol. 292. № 5514. P. 107–110.

*48. Valenzano D. R., Terzibasi E., Genade T.* et al. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate // Curr. Biol. 2006. Vol. 16. P. 296–300.

*49. Vaupel J. W., Baudisch A., Dolling M.* et al. *The case for negative senescence // Theoretical Population Biol. 2004. Vol. 65. P. 339–351.*

*50. Vijg J., Suh Y.* Genetics of longevity and aging // Ann. Rev. Med. 2005. Vol. 56. P. 193–212.

*51. Viswanathan M., Kim S. K., Berdichevsky A., Guarente L.* A Role for SIR-2.1 regulation of ER stress response genes in determining *C. elegans* life span // Developmental cell. 2005. Vol. 9. P. 605–615.

*52. 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. P. 13.

*53. Williams G. C.* Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence // Evolution. 1957. Vol. 11. P. 398–411.

*54. Yamamoto M., Clark J. D., Pastor J. V.* et al. Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone Klotho // J. biol. Chem. 2005. Vol. 280. № 45. P. 38029–38034.

*55. Zahn J. M., Sonu R., Vogel H.* et al. Transcriptional profiling of aging in human muscle reveals a common aging signature // PLoS Genet. 2006. Vol. 2. № 7. P. 1058–1069.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 463–469

*A. A. Moskalev*

**ABOUT GENETIC DETERMINANTS OF AGING PATHWAYS**

Institute of Biology of Komi Science Center, Ural division of RAS, 28 Kommunisticheskaya ul., 167982 Syktyvkar, Russia; e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru

Aging of organism is a complex process, however it is succeeded to mark out of new evolution-conservative genetic component of longevity and aging. Among the most perspective problems, connecting with this component, there are search of longevity genes in model animals, investigations of mechanisms of environment influence on aging speed (meal quality, light and temperature regimes, irradiation and hypergravity), revealing of aging biomarkers and genes, determined exceptional centenarians in human, and non-genetics methods of aging correction. The most impressive results observed in gerontogene search. In yeast and nematodes there are mutations, which increase maximum lifespan on 10 times, in Drosophila and mice – about 2 times. Nevertheless, genes regulated the aging speed by indirection, controlling organism resistance to damages by exogenous and endogenous stresses.

***Key words**: longevity genes, aging regulation, model animals*

© А. А. Москалев, М. В. Шапошников
УДК 575.1:612.67:061.3(470)
Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 470–473

*А. А. Москалёв, М. В. Шапошников*

# ВСЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР «ГЕНЕТИКА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ И СТАРЕНИЯ» (Сыктывкар, 25–26 марта 2008 г.)

Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Республика Коми, 167982 Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28;
e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru

В Институте биологии Коми НЦ УрО РАН 25–26 марта 2008 г. был проведен Всероссийский семинар «Генетика продолжительности жизни и старения». Он открыл цикл мероприятий, посвященных новому направлению в геронтологии — генетике долгожительства. Мероприятие организовано Геронтологическим обществом РАН и Институтом биологии Коми НЦ УрО РАН при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 08-04-06016-г).

В связи с наблюдаемым в развитых странах увеличением доли пожилого населения и снижением доли трудоспособных лиц стало очевидным, что старение становится лимитирующим фактором прогресса. Задачей геронтологии является выяснение причин старения и поиск эффективных методов корректирования процесса. В настоящее время речь не идет о достижении потенциального бессмертия. Сегодня главная задача — добиться благополучной старости, не отягощенной такими сопутствующими пожилому возрасту болезнями, как диабет II типа, атеросклероз, нейродегенерация, кардиопатология, рак.

Семинар явился важным этапом на пути подведения итогов исследований в области генетики старения и долголетия. От теоретических построений и констатации разрозненных фактов, приведших к возникновению бесчисленных гипотез старения, исследователи перешли к детальному анализу молекулярных, клеточных и системных механизмов феномена старения, в том числе в связи со средой обитания. Имеющихся знаний уже достаточно, чтобы продвинуться в понимании фундаментальных механизмов старения на разных уровнях организации жизни. На молекулярно-клеточном уровне — это баланс между спонтанно возникающими повреждениями биоструктур и противодействующими им системами детоксификации и стрессоустойчивости, на тканевом уровне — клеточное старение и невосполнимая убыль поврежденных клеток, на системном уровне — гормональные и иммунные сдвиги, ведущие к возрастным патологиям. Роль генетической предрасположенности в этих явлениях является существенной и достигает 30 %.

На семинаре значительное внимание было уделено проблемам генетики долгожительства у модельных животных (дрозофил, крыс); механизмам клеточного старения; методам математического моделирования и статистического анализа процессов старения; вкладу в последующее старение генетического контроля онтогенеза; механизмам влияния внешнесредовых модификаторов продолжительности жизни (светового режима, малых доз ионизирующей радиации); генетическим основам возрастзависимой заболеваемости и долгожительства у человека.

Поиск генов у модельных объектов уже принес плоды. У дрожжевых клеток и червя нематоды известны мутации, увеличивающие их максимальное время жизни в 10 раз, у плодовой мушки и мышей — почти в два раза. Внешняя среда регулирует время жизни (видов животных от червей до мышей) путем изменения устойчивости к стрессам, за которую отвечает инсулиноподобный фактор роста, белки теплового шока, антиоксидантная система. Найдены гены, по активности которых можно оценивать биологический возраст. Выявлены группы генов, ответственные за долгожительство у человека. В настоящее время разработан и прошел или проходит клиническую проверку целый ряд геропротекторных препаратов — олигопептиды, разработанные в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, ионы Скулачёва, синтетические аналоги ресвератрола, препараты мелатонина, экдизонсодержащий препарат серпистен, разработанный в Институте биологии Коми НЦ УрО РАН.

В работе семинара приняли участие 40 специалистов, в том числе молодые ученые, представляющие ведущие научные, медицинские и учебные центры, которые развивают фундаментальные и прикладные аспекты генетики старения и продолжительности жизни (Астрахань, Воронеж, Киев, Москва, Новосибирск, Петрозаводск, Санкт-Петербург, Сыктывкар, Уфа, Чебоксары).

В рамках семинара были организованы и проведены два пленарных и три тематических заседания по трем основным направлениям:

• Генетический контроль регуляции продолжительности жизни и старения

• Внешнесредовые модификаторы старения

• Прикладные аспекты генетики продолжительности жизни.

С приветственным словом к участникам семинара обратились президент Геронтологического общества РАН В. Н. Анисимов, директор Института биологии Коми НЦ УрО РАН А. И. Таскаев, академик РАН М. П. Рощевский, член научного совета РАН по радиобиологии Л. Н. Шишкина, председатель Сыктывкарского отделения ГО РАН М. Ф. Борисенков. Всего заслушано 12 пленарных и 21 тематический доклад, проанализированы 4 стендовых сообщения.

В докладе «Световой режим, старение и рак» В. Н. Анисимов (НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург) подчеркнул роль нарушений циркадианных ритмов и светового загрязнения как факторов ускоренного старения и развития ассоциированных с возрастом заболеваний, включая ановуляцию, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания и рак. В свою очередь, показана эффективность применения мелатонина для предупреждения указанной патологии.

А. М. Вайсерман (Институт геронтологии АМН Украины, Киев) подчеркнул, что в процессе эволюции у представителей разных видов животных выработался механизм «прогностического адаптивного ответа», позволяющий заблаговременно готовиться к условиям жизни, в которых они оказываются после рождения. Однако реализация этого механизма приводит к увеличению приспособленности организма только в тех случаях, когда условия обитания до и после рождения совпадают; если же прогноз оказывается неверным, это обстоятельство впоследствии может быть причиной возникновения разных патологий. Одним из наиболее вероятных кандидатов на роль «носителя памяти» об условиях раннего развития является эпигенотип организма. Поскольку основная часть «эпигенетических адаптаций» у человека осуществляется в ходе внутриутробного этапа онтогенеза или в первые недели после рождения, можно предположить, что отклонения условий раннего развития от нормы могут в будущем приводить к значимым для организма последствиям, в частности увеличивать риск возрастзависимых заболеваний. Исследователю удалось наблюдать достоверную корреляцию между долгожительством и месяцем рождения у человека. В другом докладе от лица группы авторов А. М. Вайсерман показал, что увеличение длительности циркадианного периода («замедление» биологических часов) вызывает продление жизни *Drosophila melanogaster*.

А. М. Оловников (Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, Москва) сообщил о своей теории хрономерного старения, основанной на особой постулированной им клеточной структуре — парагеноме, в свою очередь регулируемом лунасенсорной функцией эпифиза. В русле развития лунасенсорной теории прозвучали доклады С. В. Иванова и сотрудников (Коми филиал Кировской ГМА Росздрава, Сыктывкар).

А. Н. Хохлов (Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова) рассказал о развиваемых в его группе методах оценки «старения» в стационарной фазе роста культуры клеток. Помимо демографического анализа убыли клеток, предложено использование в качестве биомаркера старения 8-гидрокси-2'-диоксигуанозина. Разработанные методы были успешно применены при анализе геропротекторных свойств фармакологических препаратов из оленьих рогов.

Н. Г. Колосова (Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск) выступила с сообщением, посвященным преимуществам использования в модельных генетико-геронтологических экспериментах крыс линии OXYS. Данные крысы являются полноценной моделью преждевременного старения и связанных с ним заболеваний: катаракты, макулодистрофии и остеопороза; их использование позволяет объективно оценивать эффективность лечения и профилактики, исследовать патогенез возрастных заболеваний. Показано, что профилактический прием антиоксиданта *SkQ*1 с кормом предупреждает развитие катаракты и дистрофии сетчатки, снижает тяжесть их течения. Сотрудница того же института О. С. Ойдопова доложила результаты исследований, посвященных поиску генетических детерминант, ответственных

за проявление комплекса признаков преждевременного старения у крыс линии OXYS.

Е. Г. Пасюкова (Институт молекулярной генетики РАН, Москва) выявила взаимосвязь между генетическим контролем развития нервной системы и продолжительностью жизни дрозофил. Выявлены новые гены (*stc*, *esg* и *crol*), мутации в которых приводят к долгожительству *Drosophila melanogaster*. Сотрудница того же института О. Ю. Рыбина выявила связь между молекулярной изменчивостью гена *Lim3* и продолжительностью жизни *Drosophila melanogaster*.

Два доклада были посвящены поиску генетической детерминанты долгожительства у человека. О. С. Глотов (НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург) выявил особенности полиморфизма некоторых генов «предрасположенности» к заболеваниям в популяционных выборках людей разного возраста. Полученные результаты подтверждают предположение о том, что с возрастом происходит элиминация из популяции ряда генотипов и аллелей генов сердечно-сосудистой системы и системы метаболизма. Аллельные варианты, по крайней мере, одиннадцати изученных генов влияют на продолжительность жизни. Наличие функционально неблагоприятных аллелей этих генов должно учитываться при разработке индивидуальных программ антистарения. В. В. Паук (Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа) изучила полиморфизм генов окислительного стресса у этнических татар в связи с долголетием. Обнаружена зависимая от возраста динамика частоты аллелей и генотипов по полиморфизму генов CAT и GPX1.

А. А. Москалёв (группа молекулярной радиобиологии и геронтологии Института биологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар) представил вниманию слушателей функциональную классификацию «геронтогенов», которая может служить теоретической основой для разработки фармакологических методов вмешательства в процессы старения. М. В. Шапошников сделал обзорный доклад на тему «Половой диморфизм по продолжительности жизни», где показал, что причинами старения самцов разных видов животных могут быть гормональные сигналы со стороны гонад, которые пол-специфично изменяют инсулиновый/*IGF*-1 сигнальный путь. Е. В. Турышева показала роль белков и транскрипционного фактора теплового шока дрозофил в радиоадаптации через изменение продолжительности жизни. И. О. Велегжанинов проанализировал возрастную динамику биохимических показателей генетической стабильности, апоптоза и клеточного старения у мышей, облученных малыми дозами ионизирующей радиации на ранних стадиях развития.

Сотрудники отдела радиоэкологии Института биологии Коми НЦ УрО РАН сделали несколько сообщений о влиянии одного из факторов внешней среды (ионизирующей радиации). А. Г. Кудяшевой, О. Г. Шевченко, Л. А. Башлыковой были представлены доклады о возрастных особенностях популяционной динамики, энергетического метаболизма и процессов перекисного окисления липидов в тканях мышевидных грызунов природных популяций, обитающих при повышенном радиационном фоне.

Большой интерес вызвали доклады, посвященные моделированию геронтологических процессов. А. В. Халявкин (Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, Москва) высказал предположение, что ген имеет подчиненную роль по отношению к сигналам от внешней среды. Программы старения нет. Есть функционирование в неадекватных условиях, которое ведет к старению. А. И. Михальский (Институт проблем управления им. В. А. Трапезникова РАН, Москва) представил математическую модель, обосновывающую связь продолжительности жизни и репродукции с составом пищи (сахар и протеин) у дрозофилы. Сотрудник того же института В. Н. Новосельцев выяснил, что, согласно модели, при искусственном отборе на увеличение продолжительности жизни у дрозофилы происходят изменения в распределении ресурсов организма в пользу поддержания сомы и сокращения расходов на репродукцию. А. В. Кременцова (Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, Москва) обосновала границы пластичности кривых выживания людей и лабораторных животных в зависимости от влияющих факторов. Полученные зависимости между величинами средней продолжительности жизни и дисперсии носят нелинейный характер и хорошо согласуются с реальными (экспериментальными, демографическими) данными.

Большое значение имеет внедрение фундаментальных знаний генетики старения и продолжительности жизни в фармакологическую практику. В докладе Л. С. Кочевой (Институт химии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар) представлено сравнение антиоксидантных и энтеросорбционных свойств изолированных препаратов ряда травянистых и древесных лигнинов. Особенно вы-

сокую активность показали препараты лигнинов из травянистых растений семейства злаковых. В. В. Володин (Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар) рассказал о механизмах действия адаптагенов на основе фитоэкдистероидов, в том числе о геропротекторных свойствах разработанной им биодобавки «Серпистен».

Таким образом, современный этап развития геронтологии ознаменован сменой научной парадигмы старения как пассивного механического износа на представления о комплексе регуляторных эпигенетических изменений, определяющих возрастную динамику экспрессии определенных групп эволюционно-консервативных генов. В связи с этим наиболее перспективными задачами генетики продолжительности жизни и старения следует признать поиск генов долгожительства у модельных объектов, выяснение механизмов влияния на скорость старения внешней среды (качества пищи, светового и температурного режимов, радиации), математическое моделирование процессов старения и условий долголетия, выявление маркеров биологического возраста и генов, обусловливающих исключительное долгожительство у человека, негенетических методов вмешательства в процессы старения. Указанные вопросы требуют скоординированных исследований ведущих научных организаций на стыке раз ных научных дисциплин (геронтологии, генетики, биохимии, биотехнологии, экологии, физиологии, математики) при поддержке Геронтологического общества РАН, научных фондов, правительственных учреждений. Научная программа семинара реализована полностью. В связи с успехом данного мероприятия в будущем предполагается придать ему статус всероссийской конференции и провести ее в городе Сыктывкар в марте 2010 г.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 470–473

*A. A. Moskalev, M. V. Shaposhnikov*

**ALL-RUSSIA SEMINAR «GENETICS OF LONGEVITY AND AGEING»**

Institute of biology of Komi Science Center of Ural division, RAS, 28 Kommunisticheskaya ul., 167982 Syktyvkar, Russia; e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru

(Meeting report)

© М. Ф. Борисенков, 2008
УДК 616.316-008.8:577.12

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 474–476

*М. Ф. Борисенков*

# ВЛИЯНИЕ СВЕТОВОГО И ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЙ СОЛНЦА НА СУТОЧНЫЙ РИТМ ОБЩЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ СЛЮНЫ ЧЕЛОВЕКА НА СЕВЕРЕ

Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, Республика Коми, 167982 Сыктывкар, ул. Первомайская, 50,
e-mail: borisenkov@physiol.komisc.ru

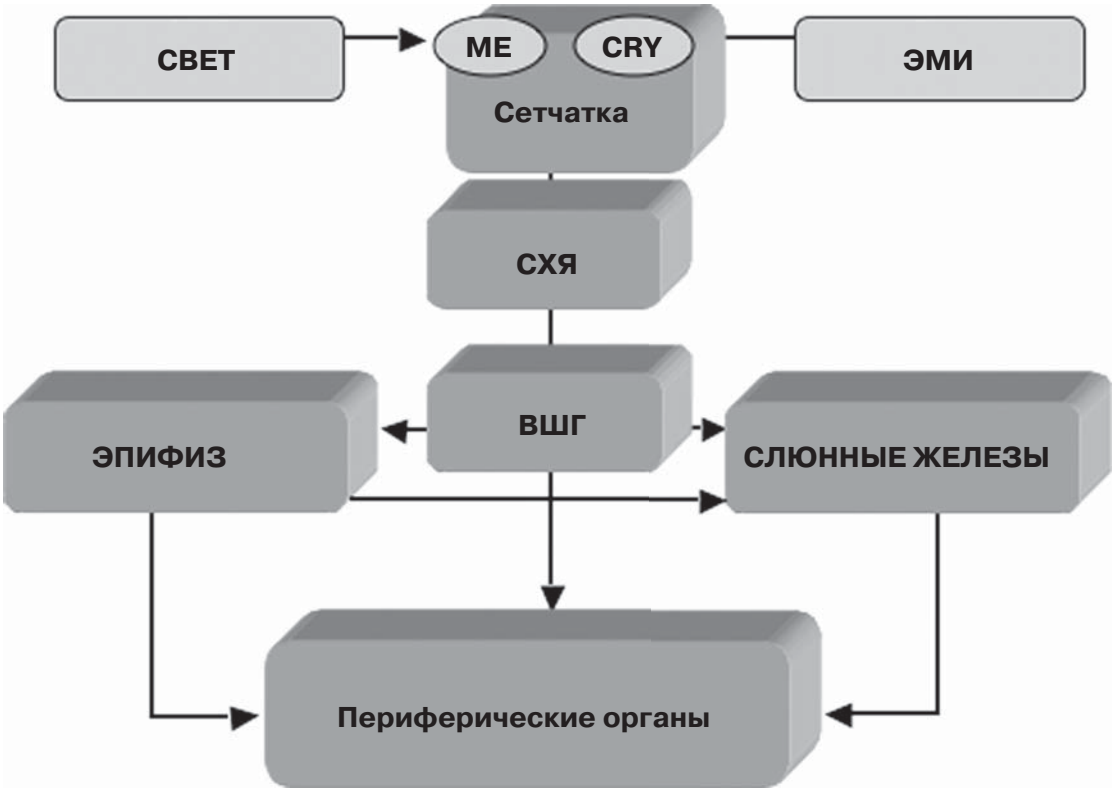
**В работе проанализирована литература и результаты собственных исследований о влиянии климатических условий Севера на организм человека. Экспериментальные и клинические данные согласуются с гипотезой «циркадианной деструкции», описывающей механизм негативного влияния факторов Севера на здоровье человека. Предложена модель, описывающая возможный механизм действия электромагнитных излучений на циркадианную систему организма.**

***Ключевые слова: гипотеза «циркадианной деструкции», свет, электромагнитные излучения, Север***

На здоровье жителей северных широт оказывают негативное действие жесткие климатические условия, повышающие риск развития патологических изменений. Два климатических фактора Севера — значительные колебания в течение года продолжительности светового дня и интенсивности электромагнитных излучений (ЭМИ) — привлекают наибольшее внимание исследователей. В 1987 г. R. Stevens была предложена «мелатониновая гипотеза» [12], согласно которой свет в ночное время и ЭМИ подавляют продукцию мелатонина (МТ) эпифизом. Снижение продукции МТ нарушает гормональный баланс, снижает защитные резервы организма, ускоряет процесс его старения и развития возрастных патологий. Однако тщательная проверка «мелатониновой гипотезы» показала, что не все ее положения согласуются с экспериментальными и клиническими данными. Получены противоречивые результаты исследований о влиянии магнитных бурь на функцию эпифиза [6, 14]. Было высказано предположение, что в северных широтах полярная ночь должна, в соответствии с «мелатониновой гипотезой», снижать риск развития гормонзависимых опухолей и повышать прогноз выживаемости больных [8]. Однако это предположение не подтвердилось. Частота возникновения рака молочной железы (РМЖ) в северных широтах выше, чем в умеренных [1]. У жителей Республики Коми, больных РМЖ, лечившихся зимой или летом, прогноз выживаемости более благоприятный, чем у лечившихся весной или осенью [4]. В аналогичном исследовании, проведенном в Норвегии, отмечен только летний подъем показателя трехлетней выживаемости больных РМЖ [11].

Недавно предложена модификация старой гипотезы — гипотеза «циркадианной деструкции» [13], согласно которой пусковым механизмом патологических изменений, возникающих в организме человека под действием света в ночное время, является нарушение суточных ритмов организма. Полученные к настоящему времени факты не противоречат гипотезе «циркадианной деструкции». Так, показано, что факторы, нарушающие функцию «биологических часов» организма, одновременно повышают риск возникновения гормонзависимых опухолей: длительное воздействие на лабораторных животных постоянного освещения [5], удаление крысам супрахиазматических ядер (СХЯ) [9], мутации генов биологических часов [15] и сменный характер труда [7].

В проведенных нами исследованиях изучалось влияние климатических условий Севера и экзогенного МТ на суточный ритм общей антиоксидантной активности (ОАА) слюны практически здоровых добровольцев ($n$=40). Результаты показывают, что естественное освещение в период «белых ночей» на широте Сыктывкара достоверно снижает амплитуду суточного ритма ОАА слюны [2]. Отмечена криволинейная корреляционная зависимость между величиной индекса геомагнитной активности (Кр) и всеми изученными показателями суточного ритма, свидетельствующая о специфическом действии ЭМИ на суточный ритм. В период усиления геомагнитной активности и в период магнитного штиля наблюдается снижение амплитуды суточного ритма ОАА слюны. Наиболее благоприятные условия для проявления суточного ритма




*Предполагаемый механизм действия климатических факторов Севера на суточный ритм организма человека*
*ЭМИ — электромагнитные излучения; MEL — меланопсин; CRY — криптохром, СХЯ — супрахиазматические ядра гипоталамуса; ВШГ — верхние шейные ганглии симпатической нервной системы*

наблюдаются при Кр от 0,5 до 2 [3]. Прием экзогенного МТ перед сном приводил к существенному увеличению всех показателей суточного ритма ОАА слюны, особенно у молодых добровольцев [2].

На схеме представлен предполагаемый механизм действия климатических факторов Севера на суточный ритм организма человека. Свет, взаимодействуя в сетчатке со специфическим пигментом меланопсином, изменяет электрическую активность центрального водителя суточного ритма, расположенного в СХЯ гипоталамуса. От него по волокнам симпатической нервной системы информация передается в верхний шейный ганглий, из которого отходят волокна к эпифизу, секретирующему МТ в темную фазу фотопериода. МТ осуществляет гормональную регуляцию суточного ритма периферических органов, имеющих рецепторы МТ. Кроме того, обнаружены прямые связи СХЯ с печенью, надпочечниками и некоторыми другими периферическими органами, по которым осуществляется нервная регуляция суточного ритма периферических органов.

Локализация рецептора ЭМИ в организме человека не известна. Однако недавно в сетчатке глаз перелетных птиц обнаружен специфический рецептор ЭМИ, представляющий собой пигмент криптохром 1а, с помощью которого они способны воспринимать изменение интенсивности ЭМИ [10]. Аналогичный рецептор обнаружен у некоторых видов рептилий и крыс. Можно предположить, что у человека рецепция ЭМИ осуществляется сходным образом. Дальнейшие пути передачи сигнала от рецептора ЭМИ к органам-мишеням не известны. Основываясь на полученных нами результатах, можно предположить, что сигнал поступает к слюнным железам, возможно, через СХЯ и верхний шейный ганглий.

## Литература

1. *Анисимов В. Н., Айламазян Э. К., Батурин Д. А.* и др. Световой режим, ановуляция и риск злокачественных новообразований женской репродуктивной системы: механизмы связи и профилактика // Журн. акуш. и жен. болезней. 2003. Т. 52. № 2. С. 47–58.

2. *Борисенков М. Ф.* Влияние естественного освещения в период «белых ночей» и мелатонина на суточную динамику общей антиоксидантной активности слюны человека // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 2. С. 76–81.

3. *Борисенков М. Ф.* Влияние состояния магнитного поля Земли на суточную динамику общей антиоксидантной активности слюны человека на Севере // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 4. С. 56–60.

*4. Борисенков М. Ф., Баженов С. М.* Сезонная динамика опухолевого процесса в молочной железе у жительниц Крайнего Севера // Вопр. онкол. 2005. Т. 51. № 6. С. 708–711.

*5. Anisimov V. N., Popovich I. G., Zabezhinski M. A.* et al. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen // Biochem. biophys. Acta. 2006. Vol. 1757. P. 573–589.

*6. Brainard G. C., Kavet R., Kheifets L. I.* The relationship between electromagnetic field and light exposures to melatonin and breast cancer risk: a review of the relevant literature // J. Pineal Res. 1999. Vol. 26. № 2. P. 65–100.

*7. Davis S., Mirick D. K., Stevens R. G.* Night shift work, light at night, and risk of breast cancer // J. nat. Cancer Inst. 2001. Vol. 93. P. 1557–1562.

*8. Erren T. C., Piekarski C.* Does winter darkness in the Artic protect against cancer? The melatonin hypothesis revisited // Med. Hypotheses. 1999. Vol. 53. № 1. P. 1–5.

*9. Filipski E., King V. M., Li X. M.* et al. Host circadian clock as a control point in tumor progression // J. nat. Cancer Inst. 2002. Vol. 94. P. 690–697.

*10. Liedvogel M., Maeda K., Henbest K.* et al. Chemical magnetoreception: Bird Cryptochrome 1a is excited by blue light and forms long-lived radical-pairs // PLoS ONE. 2007. Vol. 2. № 10. P. 1106.

*11. Porojnicu A. C., Lagunova Z., Robsahm T. E.* et al. Changes in risk of death from breast cancer with season and latitude: Sun exposure and breast cancer survival in Norway // Breast Cancer Res. Treat. 2007. Vol. 102. P. 323–328

*12. Stevens R. G.* Electric power use and breast cancer: a hypothesis // Amer. J. Epidem. 1987. Vol. 125. P. 556–561.

*13. Stevens R. G.* Circadian disruption and breast cancer. From melatonin to clock genes // Epidemiology. 2005. Vol. 16. № 2. P. 254–258.

*14. Weydahl A., Sothern R. B., Cornelissen G., Wetterberg L.* Geomagnetic activity influences the melatonin secretion at latitude 70 degrees N // Biomed. Pharmacother. 2001. Vol. 55, Suppl. 1. P. 57s–62s.

*15. Zhu Y., Brown H. N., Zhan Y.* et al. Period 3 structural variation: a circadian biomarker associated with breast cancer in young women // Cancer Epidem. Biomarker Prev. 2005. Vol. 14. № 1. P. 268–270.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 474–476

*M. F. Borisenkov*

**INFLUENCE OF LIGHT AND ELECTROMAGNETIC RADIATIONS OF THE SUN ON CIRCADIAN RHYTHM OF TOTAL ANTIOXIDANT CAPACITY OF HUMAN SALIVA IN THE NORTH**

Institute of Physiology of Komi Science Centre, Ural Division of RAS, 50 Pervomaiskaya ul., Syktyvkar 167982, Russia; e-mail: borisenkov@physiol.komisc.ru

The literature and results of own researches concerning the influence of climatic conditions of the North on human organism are analyzed in the paper. Experimental and clinical data are in accordance with a hypothesis of «circadian destruction» covering the mechanism of negative influence of factors of the North on human health. The model to describe the possible mechanism of action of electromagnetic radiations on circadian system of an organism is offered.

***Key words****: circadian destruction hypothesis, light, electromagnetic radiations, the North*

© А. М. Вайсерман, 2008
УДК 616-053

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 477–479

*А. М. Вайсерман*

# К ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ ВОЗРАСТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Институт геронтологии АМН Украины, Украина, 04114 Киев, ул. Вышгородская, 67; e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua

**Обсуждается возможная роль эпигенетических факторов в формировании адаптационного потенциала и этиологии возрастзависимых заболеваний. Высказывается предположение, что возможность целенаправленного влияния на эпигенетические процессы в будущем может быть использована для разработки средств, направленных на замедление старения и продление жизни.**

***Ключевые слова: эпигенетика, возрастзависимые заболевания, прогностический адаптивный ответ, продолжительность жизни***

Традиционно геронтологические исследования сосредоточены на поздних этапах жизни при практически полном игнорировании процессов, связанных с развитием организма. В последнее время, однако, ситуация радикально изменилась. Было предложено несколько новых гипотез старения, которые постулируют важность ранних этапов развития в определении потенциала здоровья и продолжительности жизни (ПЖ) [18]. Одним из наиболее вероятных кандидатов на роль «носителя памяти» об условиях раннего развития является эпигенотип организма. К эпигенетическим процессам относят изменения экспрессии генов (метилирование ДНК, ацетилирование гистонов хроматина и т. п.), которые не сопровождаются изменениями структуры ДНК. Эти процессы играют ключевую роль в развитии [6]. До последнего времени считалось, что индуцированные стрессами изменения генетической активности, происходящие в организме после завершения периода эмбрионального развития, обратимы. Однако оказалось, что это не так. Выявлено, что индуцированные факторами окружения на протяжении «сенситивных» стадий развития (у млекопитающих — пренатального и неонатального периодов) изменения спектра генетической экспрессии могут устойчиво воспроизводиться даже после исчезновения индуцировавшего их сигнала, и, таким образом, долгосрочно влиять на фенотип [12]. Оказалось, например, что, если монозиготные близнецы в раннем возрасте «эпигенетически» идентичны, с возрастом характеристики метилирования ДНК и ацетилирования гистонов хроматина у них начинают существенно различаться [5]. У многих видов эпигенетические механизмы играют важную роль в детерминации ПЖ. Например, у некоторых видов социальных насекомых (пчелы, муравьи) существуют огромные различия в ПЖ между социальными кастами, в частности, королевы живут в 10 и более раз дольше, чем рабочие индивидуумы, не способные к репродукции [9]. Поскольку королевы и рабочие насекомые генетически тождественны, подобные кардинальные фенотипические расхождения между ними могут быть вызваны исключительно различиями в генетической экспрессии [7].

Выявлено, что организмы могут реализовывать разные адаптационные стратегии в соответствии с особенностями окружения, в котором они, в соответствии с их «перинатальными ожиданиями», будут жить. У млекопитающих эти стратегии зависят от определенных нейрогуморальных реплик, благодаря которым эмбрион, опосредствованно через материнский организм, получает информацию относительно актуального окружения. В современной литературе такую разновидность адаптации называют «прогностическим адаптивным ответом» (predictive adaptive response) [10]. Реализация этого механизма приводит к увеличению приспособленности организма в тех случаях, когда условия обитания до и после рождения совпадают, если же они разнятся (прогноз оказывается неверным), это обстоятельство впоследствии может быть причиной возникновения разных патологий. Так, если внутриутробное развитие людей происходит на фоне качественно или количественно неполноценного питания, они рождаются со сниженным весом и измененным обменом веществ. Люди с подобным «запасливым» (thrifty) типом метаболизма лучше выживают в условиях голодания, однако при нормальном питании быстро набирают вес и

впоследствии склонны к ожирению и заболеванию диабетом II типа [2]. Многие авторы считают, что основным молекулярным механизмом прогностических адаптивных ответов являются изменения, происходящие на эпигенетическом уровне. Так, B. Tzschentke и соавт. обнаружили, что, если яйца домашних птиц во время инкубации подвергают температурному стрессу, вылупляющиеся птицы демонстрируют на протяжении всей последующей жизни изменения в термосенситивности нейронов гипоталамуса. Авторы связывают эти изменения с возникновением у стрессированных птиц эпигенетической температурной адаптации [14].

В последние годы появилось много работ, постулирующих важность эпигенетических процессов в этиологии и патогенезе возрастзависимых заболеваний [3]. Наиболее хорошо исследованы эпигенетические механизмы, приводящие к возникновению рака. Как отмечает Б. Тико, инактивация многих генов — супрессоров опухолевого роста происходит даже чаще вследствие их гиперметилирования, нежели вследствие мутаций в этих генах [13]. В 2005 г. J. Wren и H. Garner, проанализировав более 12 млн рефератов в базе данных MEDLINE, пришли к выводу, что при рассмотрении этиологических факторов диабета II типа большинство авторов рассматривают, в основном, эпигенетические механизмы данного заболевания [16]. Не подвергается сомнению и участие этих механизмов в развитии других проявлений метаболического синдрома, а также сердечно-сосудистой патологии [8]. О влиянии условий раннего развития на вероятность развития впоследствии диабета I [1] и II типа (неопубликованные данные) свидетельствуют и результаты осуществленных нами эпидемиологических исследований, проведенных на украинской популяции. Выявлено, что предрасположенность к этим заболеваниям в значительной степени зависит от того, на какой месяц года приходится дата рождения людей: максимальной она является у лиц, родившихся в конце весны и начале лета, и минимальной — у тех, кто родились в конце осени и начале зимы.

Эпигенетические изменения могут в ряде случаев проходить через «сито мейоза» и передаваться следующим поколениям, приводя к увеличению у потомков предрасположенности к тем же заболеваниям, что имелись у их предков, у которых они были индуцированы впервые. Так, показано, что воздействие пестицида винклозолина (vinclozolin) во время половой детерминации крыс приводит к эпигенетическому «перепрограммированию», что впоследствии становится причиной иммунной дисфункции, опухолей, заболеваний половой сферы и почек, причем предрасположенность к этим заболеваниям воспроизводится на протяжении четырех поколений [11]. А неполноценное питание крыс в период внутриутробного развития провоцирует передающуюся нескольким поколениям предрасположенность к диабету [17].

На эпигенетические процессы можно влиять и целенаправленно. R. Waterland и R. Jirtle, добавляя в корм беременным мышам с мутацией гена агути, отличающимся характерной желтой окраской, вещества, являющиеся донорами метильных групп (витамин $B_{12}$, фолиевую кислоту, холин и бетаин), добились восстановления у их потомков нормального (бурого) цвета шерсти [15]. A M. Fang и соавт. обнаружили, что содержащееся в зеленом чае вещество эпигаллокатехин-3-галлат может, снижая уровень метилирования ДНК в раковых клетках, реактивировать выключенные в этих клетках гены-супрессоры опухолевого роста, предотвращая или подавляя тем самым процесс канцерогенеза [4]. Вероятно, в будущем возможность целенаправленного влияния на эпигенетические процессы может быть использована для разработки средств, направленных на замедление старения и продление жизни.

## Литература


1. *Вайсерман А. М., Войтенко В. П., Тронько Н. Д.* и др. Роль сезонных факторов в пре- и постнатальном онтогенезе в этиологии сахарного диабета I типа // Онтогенез. 2006. Т. 37. С. 230–236.

2. *Bateson P., Barker D., Clutton-Brock T.* et al. Developmental plasticity and human health // Nature. 2004. Vol. 430. P. 419–421.

3. *Budovsky K. H., Muradian K., Fraifeld V. E.* From disease-oriented to aging/longevity-oriented studies // Rejuvenation Res. 2006. Vol. 9. P. 207–210.

4. *Fang M. Z, Wang Y., Ai N.* et al. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines // Cancer Res. 2003. Vol. 63. P. 7563–7570.

5. *Fraga M. F., Ballestar E., Paz M. F.* et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins // PNAS USA. 2005. Vol. 102. P. 10604–10609.

6. *Gan Q., Yoshida T., McDonald O. G., Owens G. K.* Epigenetic mechanisms contribute to pluripotency and cell lineage determination of embryonic stem cells // Stem Cells. 2007. Vol. 25. P. 2–9.

7. *Gräff J., Jemielity S., Parker J. D.* et al. Differential gene expression between adult queens and workers in the ant Lasius niger // Molec. Ecology. 2007. Vol. 16. P. 675–683.

8. *Hanson M. A., Gluckman P. D.* Developmental origins of health and disease: new insights // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2008. Vol. 102. P. 90–93.

9. *Jemielity S., Chapuisat M., Parker J. D., Keller L.* Long live the queen: studying aging in social insects // Age. 2005. Vol. 27. P. 241–248.

*10. Rickard I. J., Lummaa V.* The Predictive Adaptive Response and metabolic syndrome: Challenges for the hypothesis // Trends Endocr. Metab. 2007. Vol. 18. P. 94–99.

*11. Skinner M. K.* Endocrine disruptors and epigenetic transgenerational disease etiology // Pediat. Res. 2007. Vol. 61. P. 48R–50R.

*12. Thieffry D., Sánchez L.* Alternative epigenetic states understood in terms of specific regulatory structures // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002. Vol. 98. P. 135–153.

*13. Tycko B.* Epigenetic gene silencing in cancer // J. clin. Invest. 2000. Vol. 105. P. 401–407.

*14. Tzschentke B., Plagemann A.* Imprinting and critical periods in early development // Wld's Poultry Sci. J. 2006. Vol. 62. P. 626–637.

*15. Waterland R. A., Jirtle R. L.* Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation // Molec. cell. Biol. 2003. Vol. 23. P. 5293–5300.

*16. Wren J. D., Garner H. R.* Data-mining analysis suggests an epigenetic pathogenesis for type 2 diabetes // J. biomed. Biotechn. 2005. Vol. 2. P. 104–112.

*17. Zambrano E., Martinez-Samayoa P. M., Bautista C. J.* et al. Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny (F2) of female offspring (F1) of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation // J. Physiol. 2005. Vol. 566. P. 225–236

*18. Zwaan B. J.* Linking development and aging // Sci. Aging Knowl. Environm. 2003. Vol. 47. P. 32.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 477–479

*A. M. Vaiserman*

**ON EPIGENETIC ETIOLOGY OF AGE-RELATED DISEASES**

Institute of Gerontology, 67 Vyshgorodskaya ul., Kiev 04114, Ukraine; e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua

In mini-review, the possible role of the epigenetic factors in adaptive potential capacity and etiology of age-related diseases is discussed. The assumption is made that the opportunity of purposeful influence on epigenetic processes can be used in future for development of interventions to delay aging and extend human life span.

***Key words****: epigenetics, age-related diseases, predictive adaptive response, longevity*

© И. О. Велегжанинов, А. А. Москалёв, 2008
УДК 612.014.482:616-053:599.323.4

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 480–484

*И. О. Велегжанинов, А. А. Москалёв*

# ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА УРОВНЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК, АПОПТОЗА И КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ У МЫШЕЙ, ОБЛУЧЕННЫХ МАЛЫМИ ДОЗАМИ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА РАННИХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ*

Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Республика Коми, 167982 Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28;
e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru

**Проведен анализ возрастной динамики уровня смертности, массы тела, повреждений ДНК, апоптоза и клеточного старения у мышей, подвергшихся воздействию γ-излучения в малых дозах (8±2 сГр) в период раннего онтогенеза. Показано увеличение уровня повреждения ДНК лейкоцитов самцов на 8-й и 11-й месяцы жизни, связанное с уменьшением их чувствительности к апоптозу, увеличение ранней смертности облученных животных и уменьшение массы их тела. Представленные данные интерпретируются с точки зрения селекции клеток, не справившихся с повреждением, возникшим в процессе облучения.**

***Ключевые слова: мыши, малые дозы радиации, возрастная динамика повреждений ДНК, апоптоз, клеточное старение***

С малыми дозами облучения мы сталкиваемся гораздо чаще, чем с большими. Однако степень изученности их биологических воздействий гораздо ниже, поэтому они представляют собой самостоятельную научную проблему, требующую своего решения. К тому же, как метод исследования, изучение влияния малых доз ионизирующих излучений позволяет делать выводы о механизмах защиты клетки от большинства низкоинтенсивных повреждающих факторов химической и физической природы внешней среды, а также эндогенной природы (таких как активные формы кислорода). Эти механизмы защиты, как правило, тесно связаны с общей стрессоустойчивостью организма и его продолжительностью жизни.

Цель данной работы — изучение возрастной динамики смертности и уровня повреждения ДНК, апоптоза и клеточного старения в тканях мышей, облученных малой дозой γ-излучения в период раннего развития.

## Материалы и методы

Белые беспородные мыши в возрасте 40 дней были поставлены на размножение: 10 пар в обычные условия и 10 пар в условия постоянного воздействия низкоинтенсивного γ-излучения (0,04±0,008 мГр/ч) от источника $Ra^{226}$. Зачатие, развитие и первые 62 дня жизни потомства происходили в условиях облучения. Суммарная накопленная потомством доза облучения составляла 8±2 сГр.

У облученных и интактных мышей параллельно анализировали: уровень повреждения ДНК (метод «ДНК-комет» [6]) и частоту апоптоза (метод диффузии ДНК в геле [5]) лимфоцитов периферической крови, а также активность каспазы-3 (флюориметрически, как описано в [4]) и уровень клеточного старения в дермальных клетках хвоста (флюориметрически, по активности лизосомальной β-галактозидазы [2]). Перед анализом регистрировали вес животных. Отбор образцов тканей для анализа вышеуказанных параметров проводили прижизненно: в день прекращения облучения и через 70, 152, 252 и 388 дней после облучения у одних и тех же животных.

## Результаты и обсуждение

Ионизирующее излучение, как и многие другие стрессовые факторы, наряду с прямой ионизацией макромолекул, вызывает окислительный стресс, который приводит к повреждению ДНК и других структур клетки. Информация о повреждении воспринимается сенсорными белками и передается системой сигнальных и триггерных белков (киназ, транскрипционных факторов) эффекторным системам, результатом работы которых может быть полная репарация повреждений или гибель клетки (апоптоз). В том случае, если клетка не репарируется, но и не подвергается апоптозу, она несет значительные остаточные повреждения, что приводит

* Работа поддержана грантом РФФИ и программой президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине».

к наследованию повреждения (мутации) или репликативной гибели в ближайшем митозе. Клетка с мутацией может делиться и дать мутантное потомство, а может перейти в стадию клеточного старения [3]. Изучив параметры каждого из этих процессов (первичные повреждения, апоптоз и клеточное старение) у постоблученных животных в их возрастной динамике, мы имеем возможность не только оценить отдаленные эффекты столь малой дозы облучения, приложенной в период раннего развития организма, но и внести вклад в понимание механизмов стрессоустойчивости и долгожительства.

В нашем эксперименте к концу периода облучения и у самцов, и у самок мышей наблюдается тенденция к увеличению уровня повреждения ДНК лейкоцитов по сравнению с контрольной группой. У постоблученных самок данный эффект исчезает, тогда как у самцов наблюдается достоверное повышение доли поврежденных клеток к 8-му месяцу жизни, что может быть проявлением радиационно-индуцированной нестабильности генома. К 15-му месяцу (то есть у пожилых животных) наблюдается обратная тенденция — снижение доли поврежденных клеток у ранее облученных животных по сравнению с контрольной группой (рис. 1). Необходимо отметить, что описанные тенденции проявляются, преимущественно, за счет изменения частоты слабо поврежденных клеток, тогда как частота лейкоцитов других классов повреждения остается почти неизменной. В момент окончания облучения различия с контрольной группой по частоте апоптоза лейкоцитов незначительны, тогда как спустя 70 сут у самцов и на 252-е сутки у самцов и самок наблюдается снижение частоты апоптоза, а затем на 15-м месяце жизни — наоборот, увеличение (рис. 2).

Таким образом, отсроченное повышение уровня повреждения ДНК у самцов и уменьшение частоты апоптоза лейкоцитов у облученных групп обоего пола могут быть результатом снижения чувствительности данных типов клеток к апоптозу, а изменение ситуации на обратную — результатом возрастзависимого повышения чувствительности, свойственного данному типу клеток. Причиной снижения чувствительности лейкоцитов к апоптозу у облученных в период развития мышей может быть селекция устойчивых клеток кроветворной системы под воздействием ионизирующего излучения. Действительно, из литературы известно усиление апоптоза клеток раннего эмбриона мыши, например, для дозы 5 сГр [1]. В клетках дермальной ткани наблюдается иная картина. Из графика (рис. 3) видно, что у самцов наблюдается повышенная активность эффекторной каспазы-3 при непосредственном воздействии облучения, тогда как

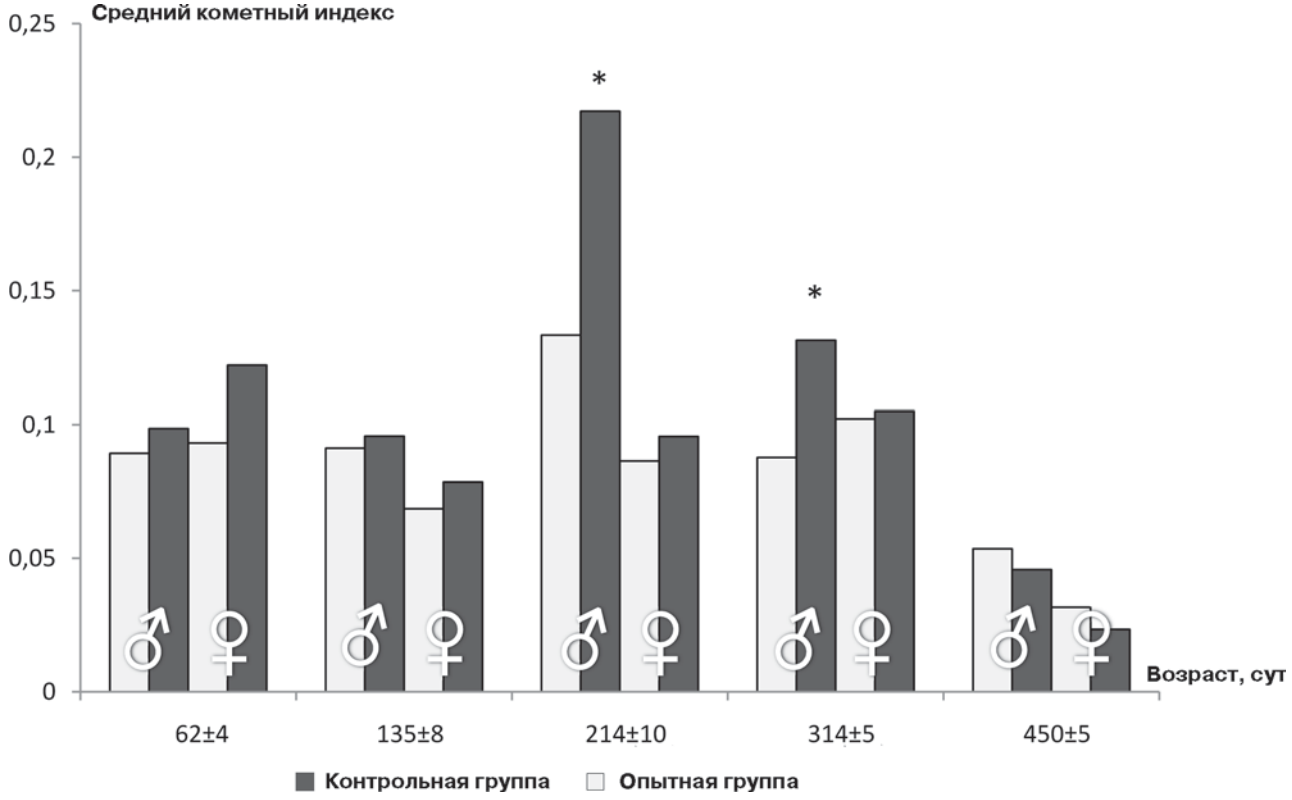



*Рис. 1. Возрастная динамика уровня повреждения ДНК лейкоцитов мышей, развивавшихся в условиях γ-излучения мощностью 0,04 мГр/ч (накопленная доза 8±2 сГр); * различия с контролем достоверны при $p<0,05$ (критерий $\chi 2$)*

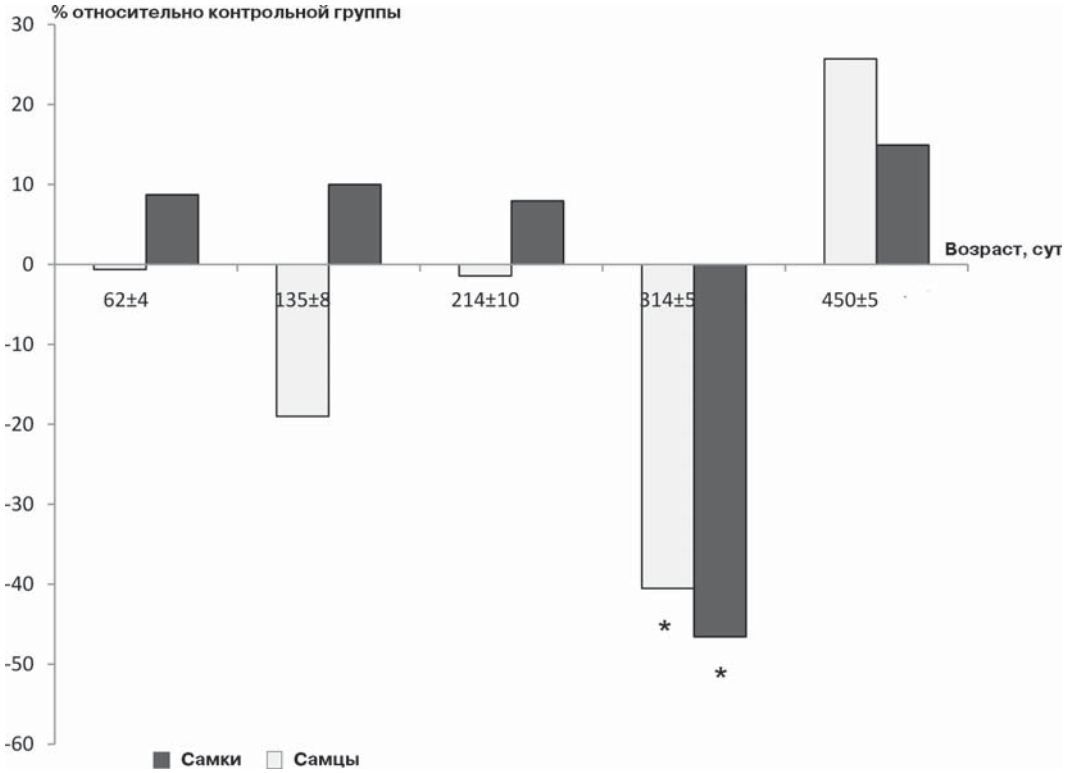



*Рис. 2. Возрастная динамика частоты апоптоза лейкоцитов мышей, развивавшихся в условиях γ-излучения мощностью 0,04 мГр/ч (накопленная доза 8±2 сГр); * различия достоверны при ρ<0,05 (U-критерий Манна–Уитни)*

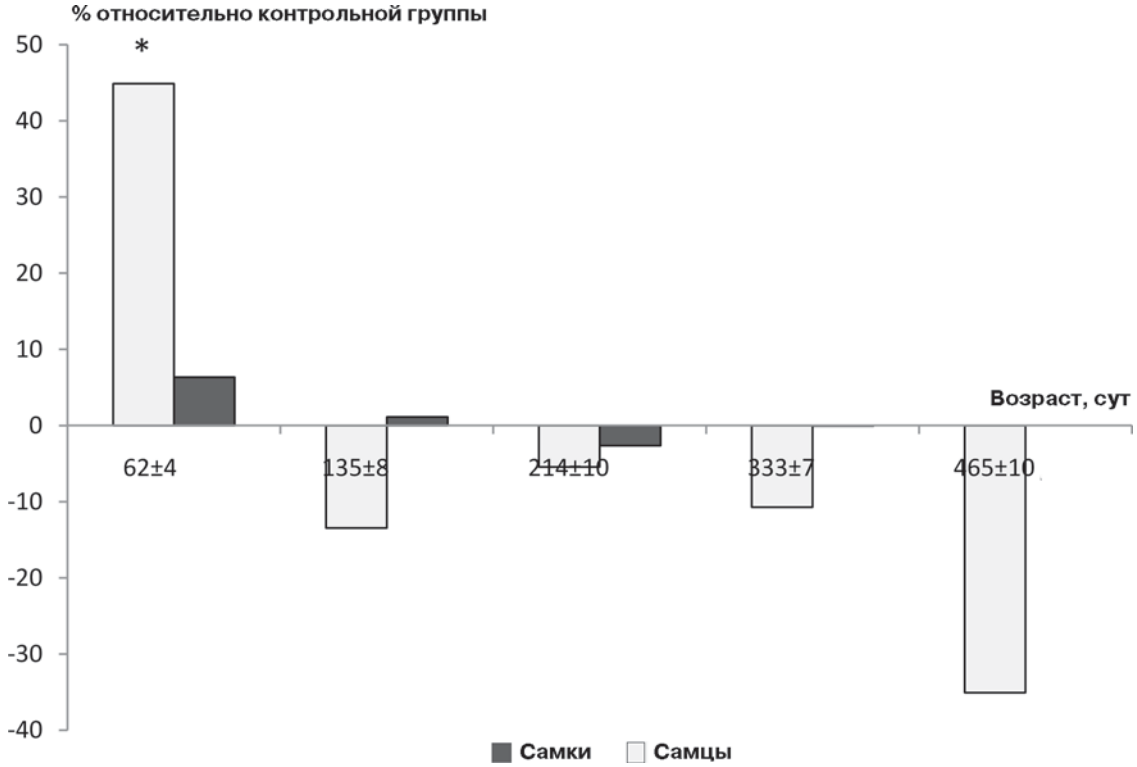



*Рис. 3. Возрастная динамика активности каспазы-3 в дермальных клетках хвоста мышей, развивавшихся в условиях γ-излучения мощностью 0,04 мГр/ч (накопленная доза 8±2 сГр); * различия достоверны при ρ<0,05 (U-критерий Манна–Уитни)*

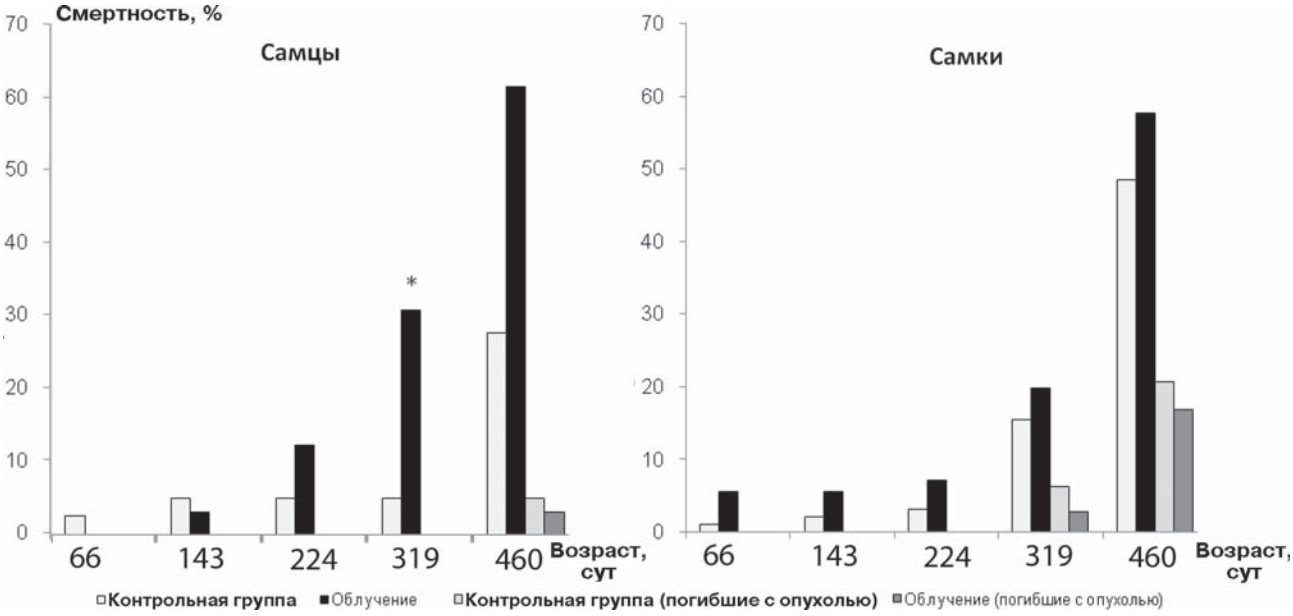



*Рис. 4. Смертность мышей, развивавшихся в условиях γ-излучения мощностью 0,04 мГр/ч (накопленная доза 8±2 сГр); * различия с контролем достоверны при ρ<0,05 (ф-критерий Фишера)*

**Возрастная динамика массы тела мышей, развивавшихся в условиях γ-излучения (8±2 сГр)**

| Возраст, сут | Самцы | | | | Самки | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | контрольная группа | | опытная группа | | контрольная группа | | опытная группа | |
| | *n* | Средняя масса тела, г | *n* | Средняя масса тела, г | *n* | Средняя масса тела, г | *n* | Средняя масса тела, г |
| 58–66 | 20 | 31,1 | 19 | 30,2 | 20 | 28,0 | 21 | 26,1[1)]* |
| 127–143 | 20 | 36,3 | 19 | 35,3 | 20 | 32,8 | 21 | 29,9[1)]* |
| 204–224 | 19 | 37,7 | 18 | 35,0 | 20 | 35,7 | 21 | 32,4[2)]* |
| 309–319 | 19 | 39,4 | 21 | 36,5[1)]* | 15 | 36,0 | 25 | 31,5[1)]* |
| 445–475 | 34 | 37,1 | 26 | 33,7[3)]* | 13 | 33,0 | 10 | 31,1 |

*Примечание: n* — количество животных в выборке; различия по сравнению с контрольной группой: [1)]* $p<0,05$; [2)]* $p<0,01$; [3)]* $p<0,001$ (*t*-критерий Стьюдента)

с возрастом активность апоптоза данных клеток неуклонно снижается по сравнению с контрольной группой.

Для оценки роли клеточного старения мы использовали широко распространенный маркер — лизосомальную β-галактозидазу. Значимых различий и тенденций изменения уровня активности β-галактозидазы на данном этапе исследования нами не обнаружено (данные не приведены), что еще раз указывает на важную роль апоптоза в реакции организма на малые дозы облучения в ранний период развития.

Повышенная активность систем апоптоза при облучении в раннем онтогенезе может быть одной из причин обнаруженного нами снижения массы тела животных (таблица). Вероятный результат такой усиленной элиминации — уменьшение числа клеток организма. Помимо этого, изменяться может и размер клеток, если они были подвержены остановке клеточного цикла с переходом в состояние повышенной стрессоустойчивости и снижения экспрессии генов, кодирующих структурные белки. Нельзя исключить вероятность других механизмов наблюдаемого явления уменьшения массы тела, имеющих место на уровне органов и их систем.

Вызывает большой интерес тот факт, что у облученных животных наблюдается тенденция к повышению смертности на данном этапе исследований (рис. 4). Такую реакцию можно охарактеризовать как гиперчувствительность, выявленную на уровне целого организма, поскольку речь идет об очень малой дозе облучения. В то же время, нами отмечено, что в результате облучения доля животных, умерших с видимыми опухолями, на данном этапе

эксперимента не возрастает. Однако смертность самок оказалась гораздо выше смертности самцов, преимущественно за счет высокой частоты опухолеобразования. Если учитывать обнаруженную нами тенденцию к снижению к пожилому возрасту уровня повреждения ДНК у самок, по сравнению с самцами, можно предположить, что происходит селекция на уровне целых организмов.

## Выводы

Таким образом, столь малая (8±2 сГр) доза γ-излучения при воздействии в раннем онтогенезе вызывает такие значимые отсроченные эффекты, как снижение чувствительности лейкоцитов к апоптозу и, как результат, увеличение уровня повреждений их ДНК, а также повышение смертности особей и снижение массы их тела. К пожилому возрасту системы апоптоза лейкоцитов вновь активируются, вследствие чего исчезают различия в уровнях повреждения ДНК между облученными и контрольными животными. В дермальных клетках хвоста такой активации не происходит. В то же время уровень клеточного старения (активность лизосомальной β-галактозидазы) на данном этапе эксперимента у облученных мышей не отличается от такового у животных контрольной группы.

## Литература


1. *Heyer B. S., MacAuley A., Behrendtsen O., Werb Z.* Hypersensitivity to DNA damage leads to increased apoptosis during early mouse development // Genes and Development. 2000. Vol.14. № 16. P. 2072–2084.
2. *Kurz D. J., Decary S., Hong Y., Erusalimsky J. D.* Senescence-associated b-galactosidase reflects an increase in lysosomal mass during replicative ageing of human endothelial cells // J. Cell Sci. 2000. Vol. 113. P. 3613–3622.
3. *Macip S., Igarashi M., Fang L.* et al. Inhibition of p21-mediated ROS accumulation can rescue p21-induced senescence // The EMBO J. 2002. Vol. 21. № 9. P. 2180–2188.
4. *Nicholson D. W., Ali A., Thornberry N. A.* et al. Identification and inhibition of the ICE/CED-3 protease necessary for mammalian apoptosis // Nature. 1995. № 376. P. 37–43.
5. *Singh N. P.* A simple method for accurate estimation of apoptotic cells // Exp. Cell Res. 2000. № 256. P. 328–337.
6. *Tice R. R.* The single cell gel/comet assay: a microgel electrophoretic technique for the detection of DNA damage and repair in individual cells // Environm. mutagenesis. 1995. P. 315–339.


Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 480–484

*I. O. Velegzhaninov, A. A. Moskalev*

**AGE DYNAMICS OF DNA DAMAGE, APOPTOSIS AND CELL SENESCENCE IN MICE EXPOSED TO LOW DOZE γ-IRRADIATION IN EARLY DEVELOPMENT STAGES**

Institute of biology of Komi Science Centre, Ural division of RAS, 28 Kommunisticheskaya ul., Syktyvkar 167982, Russia; e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru

The analysis of age dynamics of mortality, body mass, DNA damages, apoptosis and cell senescence in mice irradiated by low doze rate γ-rays (8±2 cGy) in early development stages have been carried out. It is displayed the increasing of DNA damage level in 8$^{th}$ and 11$^{th}$ months connected with decreasing of their sensitivity to apoptosis, elevation of mortality rate and drop of body mass after irradiation. Presented data are interpreted from a point of view of selection of non-repairable cells, which are not able to cope with low level of damages after irradiation in small dozes.

***Key words***: *mice, low doze radiation, DNA damage, apoptosis, cell senescence*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 577.24:57.085.23:577.113.3.3/4

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 485–487

*Д. С. Есипов, Т. А. Горбачева, Г. А. Хайруллина, А. А. Клебанов, Нгуен Тхи Нгок Ту, А. Н. Хохлов*

# ИЗУЧЕНИЕ НАКОПЛЕНИЯ 8-ОКСО-2′-ДЕЗОКСИГУАНОЗИНА В ДНК ПРИ «СТАЦИОНАРНОМ СТАРЕНИИ» КУЛЬТИВИРУЕМЫХ КЛЕТОК

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, биологический факультет, 119992 Москва, Ленинские горы, д.1, корп.12; e-mail: khokhlov@genebee.msu.su

**Проанализировали соотношение 8-охо-*dG/dG* в ДНК трансформированных культивируемых клеток китайского хомячка на разных стадиях их «стационарного старения». Количество 8-охо-*dG* и *dG* в гидролизате ДНК оценивали при помощи обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с применением амперометрического детектора. Клетки росли и «старели» в течение 15 сут. Как и ожидалось, отношение 8-охо-*dG/dG* увеличивалось с «возрастом» клеток. При этом оно достоверно не изменялось от 4- до 8-суточного «возраста» ($6{,}26 \cdot 10^{-5}$ и $4{,}42 \cdot 10^{-5}$, соответственно), а затем резко возрастало к 15-суточному «возрасту» ($22{,}40 \cdot 10^{-5}$). Данные согласуются с концепцией ограничения пролиферации как пускового механизма старения, а метод может быть использован для определения биологического возраста культуры клеток при испытаниях новых веществ на геропромоторную или геропротекторную активность.**

***Ключевые слова: ДНК, старение, 8-оксо-2′-дезоксигуанозин, клеточная культура***

Одной из основных модификаций ДНК млекопитающих, подверженной действию мутагенных и канцерогенных агентов, которые генерируют свободные радикалы, является аналог гуанина 8-оксо-2’-дезоксигуанозин (8-охо-*d*G), уровень которого при старении *in vivo* и *in vitro* непрерывно увеличивается как в ядерной, так и в митохондриальной ДНК [1]. Поэтому 8-охо-*d*G считается одним из наиболее существенных биомаркеров старения [4, 7].

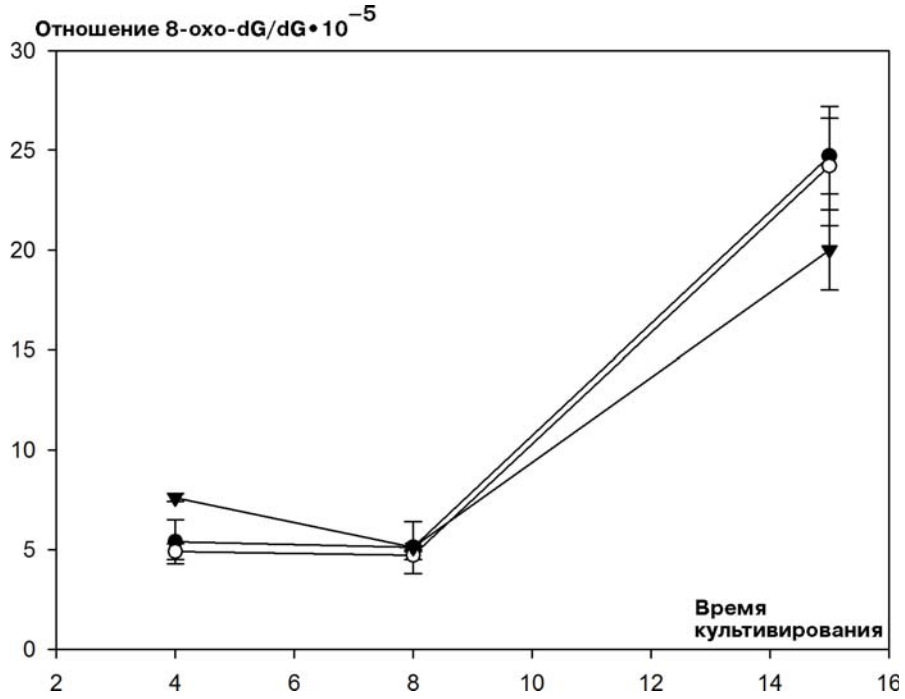
Согласно разрабатываемой нами в последние годы концепции, в основе старения организма лежит ограничение пролиферации составляющих его клеток [2, 6]. Поэтому мы изучаем механизмы старения на модельной системе, представляющей собой стационарную культуру клеток млекопитающих [2, 5]. Мы показали, что многие важные, с геронтологической точки зрения, параметры изменяются в этой системе таким же образом, как в стареющем многоклеточном организме. При этом необходимо подчеркнуть, что в данной модели прекрасно «стареют» не только нормальные, но и трансформированные клетки, которые не обладают «лимитом Хейфлика». В настоящей работе мы проанализировали соотношение 8-охо-*d*G/*d*G в ДНК трансформированных культивируемых клеток китайского хомячка на разных стадиях «стационарного старения» (то есть при ограничении их размножения и во время дальнейшего пребывания в стационарной стадии).

## Материалы и методы

В работе использовали трансформированные клетки китайского хомячка линии B11-dii FAF28 (клон 237), полученные из Медико-генетического научного центра РАМН, Москва. Клетки культивировали в стеклянных флаконах Карреля, используя среду ДМСИ (Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН) с добавлением 10 % сыворотки крови крупного рогатого скота («Биолот», Санкт-Петербург), пенициллина (100 ед/мл) и стрептомицина (100 мкг/мл). Поддерживая культуру, клетки пересевали в соотношении 1:10 через 3–4 сут. Для снятия клеток с флаконов использовали смесь (1:1) 0,02 % версена («Биолот», Санкт-Петербург) и 0,25 % трипсина (Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова РАМН, Московская обл.).

Проводя конкретный эксперимент, клетки высевали во флаконы Карреля диаметром 75 мм с плотностью около 22 тыс кл/см$^2$. В каждый флакон добавляли по 12 мл ростовой среды. Через определенные интервалы времени (на 4-е, 8-е и 15-е сутки культивирования) брали по 9 флаконов и снимали с них клетки, суспендируя их в ростовой среде. Суспензию из трех флаконов объединяли, получая в результате по три образца на точку.

Выделение ДНК проводили по методу, описанному в работе [3]. Поскольку обычно соотношение 8-охо-dG/dG составляет приблизительно 1:10$^5$, для анализа было необходимо выделять ДНК не менее чем из 10$^7$ клеток. Клеточную суспензию (3 мл) центрифугировали 10 мин (200 g) при 20 °С. Отделяли супернатант (2,75 мл), осадок гомогенизировали в 250 мкл буфера




*Влияние «стационарного старения» культивируемых клеток китайского хомячка на содержание 8-oxo-dG в их ДНК; приведены результаты трех независимых экспериментов*

*По оси абсцисс — время культивирования, сут; по оси ординат — отношение 8-oxo-dG/dG ·10$^{-5}$*

(150 мМ NaCl, 10 мМ Трис-HCl, 10 мМ $Na_2$ЭДТА, pH 8,0) и 25 мкл 10 % додецилсульфата натрия. К гомогенату добавляли протеиназу К (10 мг/мл) до конечной концентрации 100 мкг/мл и термостатировали смесь при 50 °С в течение 3 ч. Затем добавляли 25 мкл 3 М ацетата натрия и 75 мкл 4 М перхлората лития, перемешивали. Трижды проводили хлороформную экстракцию: добавляли по 400 мкл смеси хлороформ-изоамиловый спирт (24:1), осаждали 5 мин (+4 °С, 11000 g) и отбирали верхнюю водную фазу. Объединяли водные слои и приливали 1,5 мл охлажденного 96 % этанола. Осаждали ДНК, выдерживали ночь при –20 °С и снова осаждали 10 мин (11000 g, +4 °С). Отделяли спиртовую фракцию и дважды промывали 75 % этанолом (по 1,5 мл). Сушили ДНК под вакуумом. Выход составлял 5–15 о. е. на образец.

Для гидролиза 10 о. е. полученной ДНК растворяли в буфере (20 мкл 10 мМ ацетата цинка, 40 мкл 0,1 М ацетата натрия и 45 мкл дистиллированной воды). Прогревали раствор 3 мин при 95 °С. Быстро охлаждали, добавляли 5 ед. акт. (5 мкл) нуклеазы Р1 и инкубировали при 50 °С в течение 2 ч. Затем добавляли 1 ед. акт. (1 мкл) щелочной фосфатазы и буфер (20 мкл 1 М Трис-HCl, pH 8,6), после чего инкубировали при 37 °С 1 ч. Прогревали 3 мин при 80 °С и центрифугировали 5 мин (11000 g).

Количество 8-oxo-dG и dG в гидролизате ДНК оценивали с помощью хроматографического анализа с применением УФ- и амперометрической детекции. Обращенно-фазовую высокоэффективную жидкостную хроматографию проводили на хроматографе «Beckman-Gold» (США) при длине волны 254 нм. Детекцию 8-oxo-dG осуществляли на амперометрическом детекторе «Химавтоматика» (Россия) при постоянном напряжении на электроде +0,4 В. Использовали хроматографическую колонку «Диасфер-110-С18» (5 мкм, 4,0×250 мм) фирмы «БиоХимМак» (Россия). Скорость потока 0,8 мл/мин, подвижная фаза — смесь (6:94) ацетонитрила и 0,1 М ацетата аммония (pH 7,5).

## Результаты и обсуждение

На рисунке представлены результаты трех независимых экспериментов по оценке соотношения 8-oxo-*dG*/*dG* в культивируемых клетках китайского хомячка на разных стадиях их роста и «стационарного старения». Как можно видеть, отношение 8-oxo-*dG*/*dG* увеличивалось с «возрастом» клеток. При этом оно достоверно не изменялось от 4- до 8-суточного «возраста» ($6{,}26 \cdot 10^{-5}$ и $4{,}42 \cdot 10^{-5}$, соответственно), а затем резко возрастало к 15-суточному «возрасту» ($22{,}40 \cdot 10^{-5}$). Использованные в эксперименте клетки к 4-суточному «возрасту» как раз достигали стационарной фазы роста, которая продолжалась до 15—16-суточного «возраста», после чего клетки начинали гибнуть. Таким образом, накопление в ДНК 8-oxo-*dG* четко предшествовало резкому увеличению вероятности клеточной смерти. Из рисунка также видно, что результаты всех трех опытов очень схожи между собой. Это свидетельствует о хорошей их воспроизводимости.

## Выводы

Мы полагаем, что полученные данные укладываются в концепцию ограничения пролиферации как пускового механизма старения, а метод может быть успешно использован для определения биологического «возраста» культуры клеток при испытаниях новых веществ на геропромоторную или геропротекторную активность.

## Литература


1. *Кольтовер В. К.* Свободнорадикальная теория старения: исторический очерк // Успехи геронтол. 2000. Т. 3. № 4. С. 38–41.

2. *Хохлов А. Н.* Цитогеронтология в начале третьего тысячелетия: от «коррелятивных» к «сущностным» моделям // Онтогенез. 2003. Т. 34. № 5. С. 382–389.

3. *Cadenas S., Barja G., Poulsen H. E., Loft S.* Oxidative DNA damage estimated by oxo$^8$dG in the liver of guinea-pigs supplemented with graded dietary doses of ascorbic acid and -tocopherol // Carcinogenesis. 1997. Vol. 18. № 12. P. 2373–2377.

4. *Fraga C. G., Shigenaga M. K., Park J. W.* et al. Oxidative damage to DNA during aging: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in rat organ DNA and urine // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1990. Vol. 87. № 12. P. 4533–4537.

5. *Khokhlov A. N.* Stationary cell cultures as a tool for gerontological studies // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1992. Vol. 663. P. 475–476.

6. *Khokhlov A. N.* Cell proliferation restriction: is it the primary cause of aging? // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1998. Vol. 854. P. 519.

7. *Shigenaga M. K., Ames B. N.* Assays for 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine: a biomarker of in vivo oxidative DNA damage // Free Radic. Biol. Med. 1991. Vol. 10. № 3–4. P. 211–216.


Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 485–487

*D. S. Esipov, T. A. Gorbacheva, G. A. Khairullina, A. A. Klebanov, Nguyen Thi Ngoc Tu, A. N. Khokhlov*

**STUDIES OF 8-OXO-2′-DEOXYGUANOSINE ACCUMULATION IN DNA OF «STATIONARY PHASE AGING» CULTURED CELLS**

Moscow State University, School of Biology, Leninskiye gory, 1, corp.12, Moscow 119992, Russia; e-mail: khokhlov@genebee.msu.su

The 8-oxo-*dG/dG* ratio in DNA of cultured transformed Chinese hamster cells was analyzed during their «stationary phase aging». Amount of 8-oxo-*dG* and *dG* in DNA hydrolyzate was evaluated by *HPLC-EC*. The cells grew and «aged» for 15 days. As expected, the 8-oxo-*dG/dG* ratio increased with cell «age». It did not change significantly from 4th to 8th day ($6{,}26 \cdot 10^{-5}$ и $4{,}42 \cdot 10^{-5}$, correspondingly) and then abruptly increased to 15th day of «age» ($22{,}40 \cdot 10^{-5}$). The results are in accordance with the conception of cell proliferation restriction as the starting mechanism of ageing and the method can be used for evaluation of cell culture biological age when testing new compounds for their geroprotector or geropromoter activity.

***Key words***: *DNA, aging, 8-oxo-2'-deoxyguanosine, cell culture*

© С. В. Иванов, 2008
УДК 611.814.53:612.4.09:577.24

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 488–490

*С. В. Иванов*

# СУБСТРАТЫ И ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЛУНАСЕНСОРНОЙ ФУНКЦИИ ЭПИФИЗА В КОНТЕКСТЕ РЕДУСОМНОЙ ГИПОТЕЗЫ СТАРЕНИЯ И КОНТРОЛЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВРЕМЕНИ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Коми филиал Кировской государственной медицинской академии, Республика Коми, 167000 Сыктывкар, ул. Бабушкина, 11;
e-mail: ivanov400@yandex.ru

**В результате сопоставления нормативных показателей прижизненного объема эпифиза человека для 8 возрастных групп (*n*=411) с аналогичными показателями в дни лунных фазовых экстремумов (*n*=49) установлены следующие закономерности: все фазовые лунные экстремумы, в особенности новолуние, как правило, сопровождаются выраженным снижением объема эпифиза — своеобразной систолой; эти изменения зависят от фактора возраста. Результаты исследования косвенно аргументируют редусомную гипотезу старения.**

***Ключевые слова: редусомное старение, объем эпифиза, фазы Луны***

Редусомная гипотеза старения и контроля биологического времени в онтогенезе А. М. Оловникова [5–7] ключевую роль отводит эпифизу, предположительно обладающему лунасенсорной функцией. Возможными триггерными агентами выступают факторы везикул пинеалоцитов, секреция биоактивных веществ из которых провоцируется смещением «песчинок» эпифиза относительно смежных с ними пинеалоцитов. Их мишень — постулируемая автором гипотезы хрономерная ДНК гипоталамических нейронов, синтезирующих соматостатин, соматолиберин и/или инсулиноподобный фактор (*IGF*-1). Ключевыми механизмами в данной гипотезе выступает инфрадианная сизигийная лунная периодика. Предыдущим исследованием [3] аргументированы некоторые субстраты и механизмы лунасенсорной функции эпифиза. Цель настоящей работы — количественная оценка и функциональная интерпретация изменений прижизненного объема эпифиза человека в дни фазовых лунных экстремумов: новолуния, полнолуния, перво1-й и 3-й четвертей.

## Материалы и методы

Из базы данных [1] о диагностических магнитно-резонансных томографических исследованиях области головы здоровых лиц от 6-месячного до 78-летнего возраста выделены случаи, приходящиеся на дни новолуния (*n*=10), полнолуния (14), 1-й (14) и 3-й лунных четвертей (11). Эти данные сопоставлены с нормативными показателями объема эпифиза для соответствующей возрастной группы [1].

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в табл. 1–4.

Как следует из анализа материала таблиц, все фазовые лунные экстремумы, в особенности новолуние, как правило, сопровождаются выраженным снижением объема эпифиза — своеобразной систолой. Эти изменения зависят от фактора возраста. Субстратом «систолы» эпифиза могут быть высокоамплитудные функциональные колебания объемов ядер пинеалоцитов [2], а также импульсное генерализованное опустошение системы канальцев эпифиза [4] в ликвор 3-го желудочка мозга — гормональный бурст, оперирующий в Т-ритмах «лунной» периодики [5–7]. Субстратом, провоцирующим «систолу» эпифиза, может быть вертикальный дрейф пинеальных конкреций, локализованных в канальцах и периваскулярных пространствах эпифиза вблизи полярных булавовидных отростков пинеалоцитов. Это смещение может происходить на пике приращения гравитации, возникающего в результате геометрического сложения солярных и лунных сил тяготения в период новолуния, когда Земля, Луна и Солнце выстраиваются в одну линию.

## Выводы

Прижизненный объем эпифиза человека резко уменьшается (систола органа) в дни фазовых лунных экстремумов, особенно в новолуние.

*Таблица 1*

**Прижизненный объем эпифиза человека в дни новолуний**

| Пациент | Пол | Возраст, лет | Дата | Время, час:мин | Объем эпифиза, мм$^3$ | Возрастной норматив, $X \pm S_x$, мм$^3$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Я-ва | ж | 3 | 06.06.2005 | 11:30 | 33,5 ↓ | 60,15±5,8 |
| Н-ий | м | 2 | 06.06.2005 | 11:40 | 65,4 ↑ | 60,15±5,8 |
| Т-ев | м | 55 | 06.06.2005 | 09:40 | 41,9 ↓ | 73,5±5,1 |
| Ж-ва | ж | 23 | 29.03.2006 | 08:50 | 91,5 ↑ | 80,1±11,2 |
| П-ир | м | 55 | 29.03.2006 | 11:10 | 100,4 ↑ | 73,5±5,1 |
| П-ов | м | 1 | 29.03.2006 | 10:50 | 31,4 ↓ | 60,15±5,8 |
| П-ан | м | 1,5 | 29.03.2006 | 10:20 | 20,9 ↓ | 60,15±5,8 |
| С-ва | ж | 50 | 29.03.2006 | 10:00 | 41,8 ↓ | 73,5±5,1 |
| Ч-ва | ж | 11 | 29.03.2006 | 12:00 | 73,2 ↓ | 84,75±6,3 |
| С-ва | ж | 35 | 29.03.2006 | 12:35 | 52,3 ↓ | 80,1±11,2 |

*Примечание*. Здесь и в табл. 2–4: ↓ и ↑ — соответственно, уменьшение и увеличение по сравнению с нормативом

*Таблица 2*

**Прижизненный объем эпифиза человека в дни полнолуний**

| Пациент | Пол | Возраст, лет | Дата | Время, час:мин | Объем эпифиза, мм$^3$ | Возрастной норматив, $X \pm S_x$, мм$^3$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| М-ва | ж | 12 | 28.09.2004 | 12:40 | 58,6 ↓ | 70,9±4,0 |
| М-ев | м | 56 | 13.04.2006 | 12:30 | 41,8 ↓ | 73,5±5,1 |
| Х-ва | ж | 45 | 13.04.2006 | 12:00 | 37,7 ↓ | 73,5±5,1 |
| Б-на | ж | 13 | 13.04.2006 | 11:40 | 125,5 ↑ | 70,9±4,0 |
| А-ва | ж | 13 | 13.04.2006 | 10:40 | 117,7 ↑ | 70,9±4,0 |
| Б-ко | м | 2 | 13.04.2006 | 10:30 | 109,8 ↑ | 60,15±5,8 |
| К-ев | м | 4 | 13.04.2006 | 10:10 | 37,7 ↓ | 76,4±8,3 |
| Б-на | ж | 16 | 13.04.2006 | 09:40 | 62,8 ↓ | 89,9±7,4 |
| К-ов | м | 56 | 13.04.2006 | 08:40 | 41,8 ↓ | 73,5±5,1 |
| А-ва | ж | 23 | 14.03.2006 | 09:10 | 98,9 ↑ | 80,1±11,2 |
| Д-ов | м | 26 | 14.03.2006 | 09:30 | 54,5 ↓ | 80,1±11,2 |
| Ш-ин | м | 67 | 14.03.2006 | 10:00 | 104,6 ↑ | 86,65±7,4 |
| Г-ев | м | 15 | 14.03.2006 | 10:20 | 83,7 ↑ | 70,9±4,0 |
| Р-ко | ж | 14 | 14.03.2006 | 10:40 | 94,2 ↑ | 70,9±4,0 |

*Таблица 3*

**Прижизненный объем эпифиза человека в дни 1-й лунной четверти**

| Пациент | Пол | Возраст, лет | Дата | Время, час:мин | Объем эпифиза, мм$^3$ | Возрастной норматив, $X \pm S_x$, мм$^3$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| П-х | ж | 1,5 | 16.05.2005 | 10:15 | 91,6 ↑ | 60,15±5,8 |
| С-ов | м | 11 | 15.06.2005 | 09:10 | 41,9 ↓ | 84,75±6,3 |
| А-ов | м | 16 | 15.06.2005 | 09:40 | 52,3 ↓ | 70,9±4,0 |
| Ч-ко | м | 14 | 15.06.2005 | 10:20 | 52,3 ↓ | 70,9±4,0 |
| В-ин | м | 13 | 15.06.2005 | 10:40 | 33,5 ↓ | 70,9±4,0 |
| К-ва | ж | 13 | 15.06.2005 | 13:00 | 41,9 ↓ | 70,9±4,0 |
| Ш-ва | ж | 34 | 15.06.2005 | 13:20 | 33,5 ↓ | 80,1±11,2 |
| Ш-ко | м | 38 | 05.05.2006 | 13:50 | 73,2 ↓ | 73,5±5,1 |
| П-ва | ж | 53 | 05.05.2006 | 12:50 | 78,5 ↑ | 73,5±5,1 |
| М-ая | ж | 38 | 05.05.2006 | 09:30 | 73,2 ↓ | 73,5±5,1 |
| В-ов | м | 48 | 05.05.2006 | 11:50 | 29,3 ↓ | 73,5±5,1 |
| Ж-ев | м | 47 | 05.05.2006 | 10:40 | 83,7 ↑ | 73,5±5,1 |
| Н-ва | ж | 12 | 05.05.2006 | 09:10 | 43,9 ↓ | 70,9±4,0 |
| Б-ев | м | 54 | 05.05.2006 | 08:30 | 62,8 ↓ | 73,5±5,1 |

*Таблица 4*

**Прижизненный объем эпифиза человека в дни 3-й лунной четверти**

| Пациент | Пол | Возраст, лет | Дата | Время, час:мин | Объем эпифиза, мм$^3$ | Возрастной норматив, $X \pm S_x$, мм$^3$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ф-к | м | 1 | 30.05.2005 | 10:20 | 94,4 ↑ | 60,15±5,8 |
| Л-ва | ж | 30 | 28.06.2005 | 09:30 | 25,1 ↓ | 80,1±11,2 |
| К-ин | м | 13 | 28.06.2005 | 10:10 | 62,8 ↓ | 70,9±4,0 |
| П-ов | м | 14 | 28.06.2005 | 11:20 | 52,3 ↓ | 70,9±4,0 |
| В-ко | ж | 30 | 20.04.2006 | 12:00 | 73,2 ↓ | 80,1±11,2 |
| З-ин | м | 40 | 20.04.2006 | 11:40 | 91,5 ↑ | 73,5±5,1 |
| Д-ва | ж | 46 | 20.04.2006 | 11:20 | 78,5 ↑ | 73,5±5,1 |
| Х-ой | м | 9 | 20.04.2006 | 10:30 | 52,3 ↓ | 84,75±6,3 |
| Ц-ко | м | 14 | 20.04.2006 | 10:10 | 62,8 ↓ | 70,9±4,0 |
| Д-их | ж | 16 | 20.04.2006 | 09:30 | 100,4 ↑ | 89,9±7,4 |
| З-ая | ж | 30 | 20.04.2006 | 08:40 | 75,3 ↓ | 80,1±11,2 |

Эта пинеальная систола может быть проявлением гормонального бурста — импульсного генерализованного высвобождения содержимого канальцев эпифиза в ликвор 3-го желудочка мозга.

Реакция эпифиза на фазовые лунные экстремумы зависит от возраста человека.

## Литература


1. *Иванов С. В.* Возрастная морфология эпифиза человека: прижизненное исследование // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 2. С. 60–65.

2. *Иванов С. В., Бланк М. А.* Age morphology of the epiphysis: the chronobiological analysis // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 3. С. 39.

3. *Иванов С. В.* Эпифиз, Луна и сердечно-сосудистая патология: от теории к эмпирии // В кн.: Болезни системы кровообращения: проблемы и пути их решения (медицинские и биологические науки). Регион. науч.-практич. конф. СЗФО. Сыктывкар, 19–20 октября 2007 г. / Под ред. С. В. Иванова. Сыктывкар–СПб.: Изд-во СыктГУ, 2007. С. 133–151.

4. *Кристич Р. В.* Иллюстрированная энциклопедия по гистологии человека (пер. с англ.). СПб.: Сотис, 2001.

5. *Оловников А. М.* Редусомная гипотеза старения и контроля биологического времени в индивидуальном развитии // Биохимия. 2003. Т. 68. Вып. 1. С. 7–41.

6. *Оловников А. М.* Редусомное старение: комментарии // Успехи геронтол. 2003. Вып. 12. С. 28–45.

7. *Olovnikov A. M.* Lunasensor, infradian rhythms, telomeres and chronomere program of aging // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2005. Vol. 1057. P. 112–132.


Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 488–490

*S. V. Ivanov*

**SUBSTRATUMS AND POSSIBLE MECHANISMS OF PINEAL GLAND LUNASENSORY FUNCTION IN CONTEXT OF REDUSOME HYPOTHESIS OF AGING AND CHECKING OF BIOLOGICAL TIME IN ONTOGENESIS**

Komi Branch of Kirov State Medical Academy, 11 ul.Babuschkina, Syktyvkar 167000, Russia;
e-mail: ivanov400@yandex.ru

As a result of comparison of the normative factors on human pineal gland volume (8 age groups, n=411) with similar factors obtained in the days of the moon phase extremes (n=49) the following phenomena have been determined. As a rule all the moon phase extremes, in particular the new moon, are accompanied by an appreciable reduce of pineal gland volume, a sort of systole. These changes depend on the age factor. The results of the research advance indirect arguments for the redusome hypothesis of aging.

***Key words**: redusome aging, pineal gland volume, phases of the Moon*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 577.24:616.127-005.8:577.7

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 491–

*С. В. Иванов, О. А. Минченкова, В. В. Лукина*

# КАРДИОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ АРГУМЕНТАЦИЯ РЕДУСОМНОЙ ГИПОТЕЗЫ СТАРЕНИЯ

Коми филиал Кировской государственной медицинской академии, Республика Коми, 167000 Сыктывкар, ул. Бабушкина, 11;
e-mail: ivanov400@yandex.ru

**Посуточный анализ базы данных (*n*=5223) по инфарктам миокарда в Сыктывкаре за 1998–2006 гг. выявил следующие закономерности. Все сизигийные фазовые экстремумы Луны, включая новолуние, у мужчин и женщин сопровождаются достоверным ростом числа инфарктов миокарда на 25–35 %. «Возраст» инфаркта у мужчин на 10 лет меньше, чем у женщин. Этот показатель совпадает с гендерным различием в средней продолжительности жизни в регионе. Заболеваемость инфарктом у мужчин в 1,7 раз выше, чем у женщин. Критический месяц для развития инфаркта у обоих полов — июнь.**

***Ключевые слова: редусомное старение, инфаркт миокарда, фазы Луны***

Редусомная гипотеза старения А. М. Оловникова [6, 7, 11], увязывающая столь далекие проблемы, как регуляция генома и влияние Луны на организм, затрагивает фундаментальные общебиологические проблемы, как и общечеловеческие чаяния. Согласно мнению В. Н. Анисимова, эта гипотеза является одним из наиболее перспективных векторов развития современной геронтологии. Следовательно, она нуждается в аргументации с позиций самого широкого круга специалистов, в том числе кардиологического профиля. Известно, что сердечно-сосудистая патология в России и экономически развитых странах является одной из основных причин смертности. Другими словами, на современном этапе развития цивилизации именно инфаркт миокарда (ИМ) является тем фатальным «рубильником», который выключает индивидуальный жизненный цикл значительного числа людей на Земле. По сравнению с другими ишемическими катастрофами (инсульт и др.), именно ИМ является «предпочтительным» вариантом сценария феноптоза [9] в человеческой популяции. Следовательно, в контексте гипотезы А. М. Оловникова, надо ожидать значимых изменений показателей кардиоваскулярных и иных катастроф в дни и часы сизигий (новолуния и полнолуния). По нашим данным [1, 3], показатель частоты обращений в службу скорой медицинской помощи, в том числе и по поводу ИМ, существенно зависит от социальных факторов. Очевидно, 7-дневные и другие «шумовые» социальные гармоники могут нивелировать флюктуации «лунной» периодики. Ранее выявлена сизигийная цикличность динамики посуточного распределения частоты обращений по поводу ИМ за 1964–1974 гг. в Киеве [5]: если их среднесуточную частоту принять за 100 %, то в дни полнолуния этот показатель составляет 111,3 % ($p<0,01$). Частота случаев внезапной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в чешской популяции коррелирует с фазами Луны [13]. В Китае максимум ИМ приходится на новолуние, минимум — на полнолуние [6]. В целом, результаты кардиоэпидемиологических исследований скудны и неоднозначны. Эта неоднозначность может быть связана как со сроками догоспитального периода с момента манифестации ИМ, так и с тем обстоятельством, что фазовые экстремумы Луны часто приходятся на ночные часы, то есть «между» рабочих дней. Настоящая работа была предпринята с целью прояснить этот вопрос.

## Материалы и методы

Для нивелирования потенциальных артефактов посуточный анализ частоты ИМ по материалам базы данных (*n*=16752) ГУ РК «Кардиологический диспансер» за 1998–2006 гг. был ограничен (*n*=5233) сведениями по городу Сыктывкару (население ~244 тыс). Методически важно, что в Сыктывкаре медиана времени от начала ИМ до введения тромболитика составляет всего 120 мин (по Российскому регистру острых коронарных синдромов — 195 мин) [8]. В дни, когда сизигии приходились на период «между» суток и с учетом времени прибытия машины скорой помощи, фиксировался средний показатель за двое «смежных» суток. Помимо тестирования возможного влияния «лунной» периодики, проведен анализ частоты ИМ в зависимости от солнечной активности (по числам Вольфа — W) посуточно и помесячно. Данные о солнечной активности за 1998–2006 гг. заимствованы на сайте Королевской обсерватории в Бельгии (http://sidc.oma.be/html/sunspot,html). Сведения о гендер-

ных составляющих населения Сыктывкара за эти годы предоставлены директором РМИАЦ А. О. Овечкиным. Числовые данные обрабатывались методами вариационной статистики.

## Результаты и обсуждение

Установлено, что частота манифестации ИМ у обоих полов достоверно ($\rho<0{,}01$) возрастает в периоды сизигийных фазовых экстремумов Луны: в дни новолуний и полнолуний — на 33,7 и 33,3 %, соответственно, а в дни 1-й и 3-й четверти — почти на 25 %, по сравнению со среднесуточным показателем, что сопоставимо с действием таких жестких факторов риска ИМ, как табакокурение, повышение артериального давления и уровень липидов сыворотки крови [10]. Это наблюдение косвенно аргументирует редусомную гипотезу старения. Посуточный, помесячный и годовой корреляционный анализ частоты ИМ и солнечной активности подтвердил устоявшееся мнение [4; 12] об обратно пропорциональной зависимости между этими показателями ($R=-0{,}38$). Очевидно, лунные и солярные влияния интерферируют, поскольку период лунного цикла составляет 18,6 лет, а сопоставимый период солнечной активности — порядка 11 лет. Не подтверждены эмпирические представления о том, что инфаркт «молодеет», хотя случаи ИМ в 24–28 лет устойчиво встречаются у обоих полов. Амплитуда этого показателя превышает 70 лет (24–96 лет). Установлена тенденция увеличения за последние 9 лет «возраста» ИМ у обоих полов, что, в контексте рассматриваемой гипотезы, может быть связано, помимо общеизвестных социальных причин, еще и с эффектом постепенного «отодвигания» Луны от Земли [2], обеспечиваемым солнечным и земным приливным гравитационным фактором. Примечательно, что средний «возраст» ИМ (62,6±0,2 года), «возраст» ИМ в женском (68,0±0,2 года) и мужском (58,6±0,3 года) сегментах популяции, как и его многолетняя динамика, совпадают с соответствующими показателями средней продолжительности жизни в регионе. Это наблюдение подкрепляет предположение о том, что именно ИМ является ведущим триггерным агентом, запускающим свертывание программы онтогенеза. Считается, что заболеваемость ИМ мужчин в индустриальных странах в 3–5 раз превышает аналогичный показатель для женщин; проспективные оценки, основанные на популяционных лонгитюдинальных исследованиях, констатируют аналогичную гендерную разницу в 4,6 раза [10]. В Сыктывкаре абсолютная заболеваемость ИМ у мужчин в 1,5 раза, а относительная — в 1,7 раза выше, чем у женщин (0,277 против 0,161 %). Установлено, что у обоих полов «критическими» месяцами для манифестации ИМ являются июнь (летнее солнцестояние) и март (весеннее равноденствие), когда регистрируется рост заболеваемости (соответственно, до 118,7 и 110,3 % от среднемесячного уровня). Это также актуализирует необходимость расширения концептуального геронтологического горизонта до уровня общего нашего дома — планеты Земля.

## Выводы

Частота ИМ у обоих полов достоверно ($\rho<0{,}01$) возрастает в периоды новолуний и полнолуний (на 33,7 и 33,3 %, соответственно), а в дни 1-й и 3-й лунных четвертей — почти на 25 %.

«Возраст» ИМ у мужчин и женщин, как и в совокупной (мужчины + женщины) популяции, совпадает со средней продолжительностью жизни в регионе.

Гравитационное влияние Луны — существенный компонент редусомного генетического контроля продолжительности жизни.

## Литература


1. *Агаджанян Н. А., Иванов С. В., Лукина В. В.* и др. Хронемедицинский анализ состояния здоровья населения г. Сыктывкара в связи с переводом часовых стрелок на «летнее» и «зимнее» время // Экология человека. 2003. № 1. С. 16–20.

2. *Жарков В. Н.* Об истории лунной орбиты // Астроном. вестн. 2000. Т. 34. № 1. С. 3–14.

3. *Иванов С. В.* Эпифиз, Луна и сердечно-сосудистая патология: от теории к эмпирии // В кн.: Болезни системы кровообращения: проблемы и пути их решения (медицинские и биологические науки). Регион. науч.-практич. конф. СЗФО. Сыктывкар, 19–20 октября 2007 г. / Под ред. С. В. Иванова. Сыктывкар–СПб.: Изд-во СыктГУ, 2007. С. 133–151.

4. *Комаров Ф. И., Бреус Т. К., Рапопорт С. И.* и др. Медико-биологические эффекты солнечной активности // Вестн. АМН. 1994. Вып. 11. С. 37–50.

5. *Никберг И. М.* О цикличности обострений ишемической болезни сердца и возможной ее связи с фазами Луны // В кн.: Гигиена окружающей среды. Республ. науч. конф. Киев, 1984. С. 160–161.

6. *Оловников А. М.* Редусомная гипотеза старения и контроля биологического времени в индивидуальном развитии // Биохимия. 2003. Т. 68. Вып. 1. С. 7–41.

7. *Оловников А. М.* Редусомное старение: комментарии // Успехи геронтол. 2003. Вып. 12. С. 28–45.

8. *Рауш Т. А., Палаткина Т. И., Ильиных Е. И.* и др. Лечение пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в условиях Республиканского кардиодиспансера в сравнении с Российским и международным регистрами // В кн.: Болезни системы кровообращения: проблемы и пути их решения (медицинские и биологические науки). Регион. науч.-практич. конф. СЗФО. Сыктывкар, 19–20 октября 2007 г. /

Под ред. С. В. Иванова. Сыктывкар–СПб.: Изд-во СыктГУ, 2007. С. 54–55.

*9. Скулачев В. П.* Старение организма — частный случай феноптоза // Сорос. образов. журн. 2001. Т. 7. № 10. С. 7–11.

*10. Njolstad I., Arnesen E., Lund-Larsen P. G.* Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction // Circulation. 1996. Vol. 93. P. 450–456.

*11. Olovnikov A. M.* Lunasensor, infradian rhythms, telomeres and chronomere program of aging // Ann N. Y. Acad. Sci. 2005. Vol. 1057. P. 112–132.

*12. Otzuka K., Watanabe H.* Experimental and clinical chronocardiology // Chronobiologia. 1990. Vol. 17. № 2. P. 135–163.

*13. Sitar J.* Vliv fazi mesice na četnost nahlych srdečhnich a cevnich umrti? // Čas. Lék. česk. 1988. Vol. 127. № 21. P. 651–654.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 491–493

*S. V. Ivanov, O. A. Minchenkova, V. V. Lukina*

**REDUSOME HYPOTHESIS OF AGING: CARDIOEPIDEMIOLOGY MOTIVATION**

Komi Branch of Kirov State Medical Academy, 11 ul.Babuschkina, Syktyvkar 167000, Russia; e-mail: ivanov400@yandex.ru

Diurnal analysis of database (n=5223) on myocardial infarction in Syktyvkar for 1998–2006 has revealed the following regularities. All phase extremes of the Moon, including new moon, are accompanied in men and women by the reliable growing of the myocardial infarction number by 25–35 %. «Age» of myocardial infarction in men is less than that in women by 10 years. This factor complies with the gender difference in the average life expectancy in the region. Men have myocardial infarction oftener than women by 1,7 times. The critical month for development of the myocardial infarction in both sexes is June.

***Key words****: redusome aging, myocardial infarction, phases of the Moon*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 577.175.6:547.999.3

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 494–

*Л. С. Кочева[1], А. П. Карманов[1], М. Ф. Борисенков[2]*

# ПИЩЕВЫЕ ЛИГНИНЫ — ПРИРОДНЫЕ ГЕРОПРОТЕКТОРЫ

[1] Институт химии Коми НЦ УрО РАН, Республика Коми, 167982 Сыктывкар, ул. Первомайская, 48;
e-mail: kocheva-ls@chemi.komisc.ru; [2] Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, 167982, Сыктывкар, ул. Первомайская, 50;
e-mail: borisenkov@physiol.komisc.ru

**В работе рассмотрены антиоксидантные свойства водорастворимых лигнинов разного ботанического происхождения. Показана возможность разработки онко- и геропротекторов на основе природных лигнинов.**

***Ключевые слова: лигнин, антиоксидант, онкопротектор, геропротектор***

Как известно, вместе с растительной пищей в организм человека попадает значительное количество лигнинов разного ботанического происхождения [2]. Установлено, что лигнаны (генетически родственные лигнинам низкомолекулярные соединения) способны подавлять процессы свободнорадикального окисления органических соединений, выступая в роли природных антиоксидантов и геропротекторов [3]. В работе [1] высказано предположение о том, что и лигнины, относящиеся к классу высокомолекулярных полифенольных соединений, также проявляют антиоксидантные свойства. Поскольку исследования в этой области только начинаются, многие актуальные вопросы, в том числе о показателях и природе антиоксидантной активности лигнинов, остаются неизученными.

Целью данной работы является сравнительное изучение антиоксидантных и энтеросорбционных свойств изолированных препаратов ряда травянистых и древесных лигнинов. Препараты лигнинов выделяли методом Пеппера путем обработки растительного материала водно-диоксановой смесью в присутствии хлористого водорода (0,7 %). После очистки образцов от разных примесей лигнины переводили в водорастворимую форму. Оценку антиоксидантной активности (АОА) препаратов лигнина проводили методом кулонометрического титрования электрогенерированными соединениями брома. Концентрацию свободных радикалов определяли с помощью эталонных образцов дифенилпикрилгидразила с количеством спинов $(7{,}0\pm0{,}7)\times10^{16}$ спин/г и $(2{,}7\pm0{,}3)\times10^{18}$ спин/г (радиоспектрометр SE/X-2547, Польша).

Как следует из рис. 1, природные лигнины проявляют ярко выраженную АОА. Особенно высока она у препаратов лигнинов из травянистых растений семейства злаковых, что обусловлено особенностями строения макромолекул этих биополимеров, выявленное методом ЯМР-С13-спектроскопии. С помощью ЭПР-спектроскопии определено наличие в лигнинах радикальных центров (*g*-фактор 2,0042–2,0044), присутствие которых, возмож-

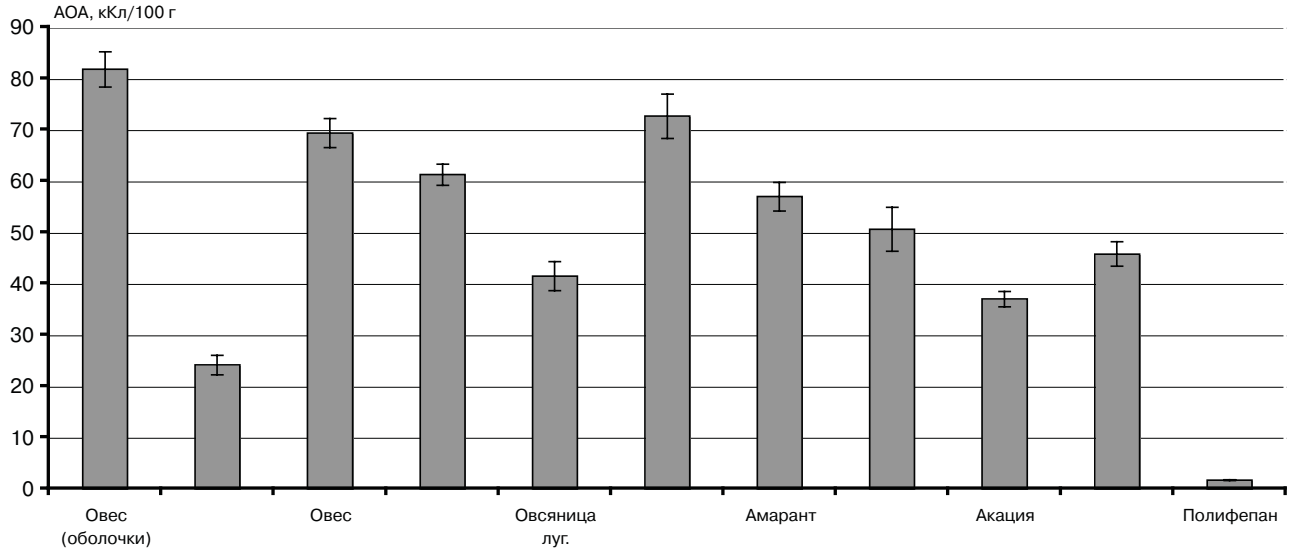
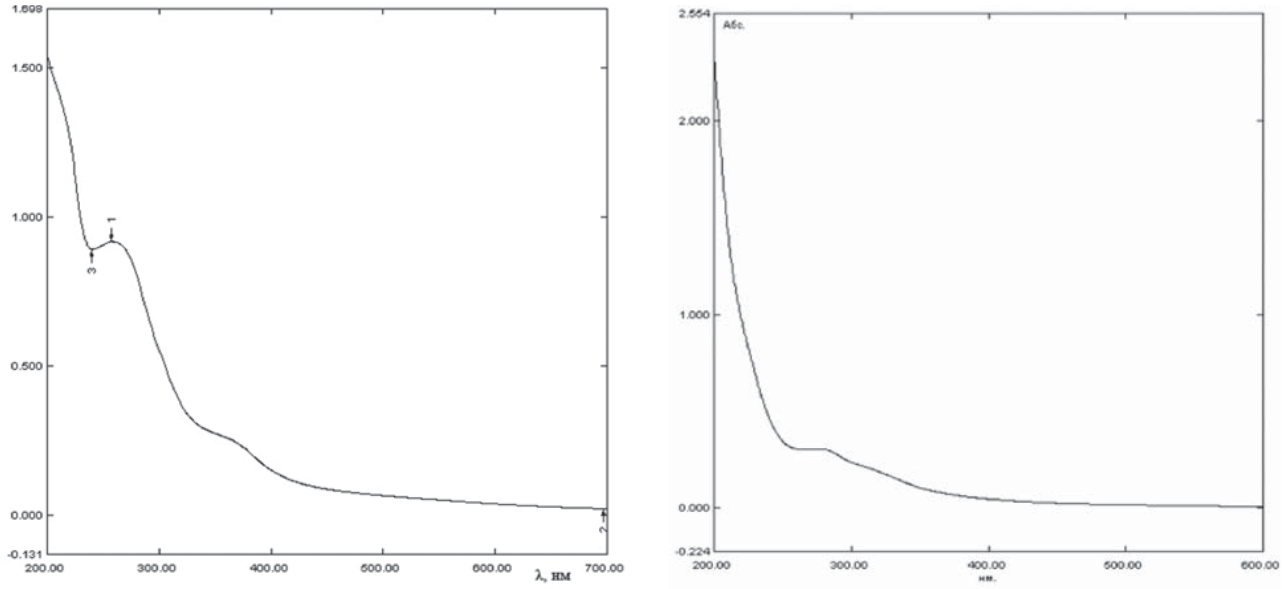



*Рис. 1. Антиоксидантная активность водорастворимых образцов лигнина*




*а* *б*

*Рис. 2. УФ-спектры пектина бадана толстолистного, АОА 11,6±1 кКл/100 г (а) и SC-1 полисахарида из семян ржи, АОА 5,9±0,3 кКл/100 г (б)*

но, определяет их АОА. Концентрация радикалов в лигнинах злаков ($0,5–2\times10^{17}$ спин/г) заметно выше, чем в лигнинах древесных растений ($0,04–0,1\times10^{17}$ спин/г), однако четкой корреляции между концентрацией радикалов и АОА нами не обнаружено.

Установлено, что можно регулировать АОА путем предварительной модификации растительного сырья. Так, обработка исходного растительного сырья щелочью приводит к резкому снижению АОА лигнина (~ в 3 раза). При модификации сырья ферментным препаратом целловиридином ГЗх АОА лигнинов возрастает в 1,7 раза.

Некоторые полисахариды, как известно, обладают антиоксидантными свойствами. Однако не исключено, что это объясняется наличием остаточных лигнинов, на что указывает анализ УФ-спектров препаратов полисахаридов (рис. 2), которые имеют полосу около 270 нм. Снижение содержания остаточного лигнина в образцах коррелирует с уменьшением их АОА.

Проведенные нами ранее исследования показали высокую сорбционную способность препаратов лигнинов (в отличие от гемицеллюлоз и целлюлозы) в отношении половых гормонов прогестерона и эстрадиола, что может быть использовано для регулирования их уровня в организме человека, особенно в пожилом возрасте [3]. Эти результаты, в сочетании с установленными достаточно высокими значениями АОА, позволяют сделать вывод о возможности разработки новых лечебных и профилактических препаратов онко- и геропротекторного действия на основе природного лигнинсодержащего растительного сырья.

## Литература

1. *Борисенков М. Ф., Карманов А. П., Кочева Л. С.* Физиологическая роль лигнинов // Успехи геронтол. 2005. Вып. 17. С. 34–41.

2. *Дудкин М. С., Казанская И. С., Базилевский А. С.* Пищевые волокна (обзор) // Химия древесины. 1984. № 2. С. 3–14.

3. *Goldin B. R., Adlercreutz H., Gorbach S. L.* et al. Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women // New Engl. J. Med. 1982. Vol. 307. P. 1542–1547.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 494–495

*L. S. Kocheva[1], A. P. Karmanov[1], M. F. Borisenkov[2]*

**FOOD LIGNINS AS NATURAL GEROPROTECTORS**

[1] Institute of Chemistry of Komi Science Centre, Ural Division of RAS, 48 Pervomaiskaya ul., Syktyvkar 167982, Russia; e-mail: kocheva-ls@chemi.komisc.ru; [2] Institute of Physiology, Komi Science Centre, Ural Division RAS, 50 Pervomaiskaya ul., Syktyvkar 167982, Russia; e-mail: borisenkov@physiol.komisc.ru

Antioxidant properties of different botanic origin water soluble lignins are considered. Possibility to develop onco- and geroprotectors on the base of natural lignins is shown.

***Key words***: *lignin, antioxidant, oncoprotector, geroprotector*

© А. Г. Кудяшева, 2008
УДК 612.014.482-053:599.323.4

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 496–498

*А. Г. Кудяшева*

# ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В ТКАНЯХ МЫШЕВИДНЫХ ГРЫЗУНОВ ИЗ РАЙОНОВ С ПОВЫШЕННЫМ УРОВНЕМ РАДИОАКТИВНОСТИ

Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Республика Коми, 167982 Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28;
e-mail: dissovet@ib.komisc.ru

**Изучена активность сукцинатдегидрогеназы, пируватдегирогеназы и лактатдегидрогеназы в гомогенатах сердечной мышцы, печени и головном мозге мышевидных грызунов, обитающих в условиях повышенного радиационного фона (Республика Коми и 30-километровая зона отчуждения Чернобыльской атомной электростанции). В условиях радиоактивного загрязнения среды обитания в органах животных с возрастом наблюдаются недостаточность окисления пирувата и сукцината и повышенное окисление лактата. У молодых животных с радиоактивных участков, как и у старых животных, отмечали высокую активность лактатдегидрогеназы в сердечной мышце и печени, что указывает на развитие процессов старения.**

***Ключевые слова: малые дозы радиации, полевка-экономка, полевая мышь, лактатдегидрогеназа, пируватдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа***

Установлено, что реакции перекисного окисления липидов играют важную роль в развитии многих патологических процессов, включая также и процесс старения [1, 7, 9]. Ранее в наших исследованиях было показано, что в тканях мышевидных грызунов, обитающих на радиоактивно загрязненных территориях, инициируются процессы перекисного окисления липидов, которые не могут отразиться на состоянии энергетических процессов, происходящих в тканях этих животных [3, 4]. Свободнорадикальные реакции являются толчком к развитию процессов, происходящих в мембранах клеток, в результате чего может изменяться активность ферментов энергетического обмена, которые входят в три взаимосвязанных процесса: гликолиз, пируватдегидрогеназный комплекс и цикл Кребса. Известно, что параметры изменения активности ферментов относятся к числу индикаторов лучевого поражения и довольно часто используются в качестве информативного показателя нарушения клеточных мембран и теста для оценки состояния организма [2]. Цель работы — сравнительный анализ процессов окисления лактата, пирувата и сукцината в тканях мелких грызунов разного возраста, обитающих в районах с радиоактивным загрязнением.

## Материалы и методы

Исследования проводили на территориях Республики Коми (Ухтинский район) и 30-километровой зоны отчуждения Чернобыльской АЭС. Подробная характеристика участков, отлова животных и радиационной обстановки представлена в [3]. В работе использовали три ткани: головной мозг, печень и сердечную мышцу. За исследуемый период (в 30-километровой зоне ЧАЭС в 1987–1990 гг. и в Республике Коми в 1981–1984 гг.) были взяты органы и ткани от 750 животных (из среднетаежной зоны — 317 полевок-экономок, из района аварии на ЧАЭС — около 430 животных) трех возрастных групп: неполовозрелые, половозрелые сеголетки и перезимовавшие животные. Определение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ), пируватдегидрогеназы (ПДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) осуществляли колориметрическими методами [3].

## Результаты и обсуждение

В результате исследования выявлены достоверные межорганные различия активности ферментов в тканях полевок контрольных участков обоих районов, независимо от возраста животных. В мозге и печени доминируют процессы окисления пирувата и сукцината, а в сердечной мышце — как правило, окисление лактата, что согласуется с данными литературы [5, 6]. Обнаруженная у полевок контрольного и опытного участков (на примере Республики Коми) высокая активность СДГ и ПДГ в мозге и, в отдельных случаях, в печени и сердечной мышце подтверждает мнение, что во взрослом состоянии активность данных ферментов наибольшая [8]. У перезимовавших (старых) животных с относительно чистых территорий наблюдали снижение

активности ПДГ и СДГ, что согласуется с данными литературы о снижении процессов энергетического обмена при старении [12]. Известно, что интенсивность гликолиза в старости повышается в миокарде, практически не изменяется в скелетных мышцах, падает в отдельных структурах мозга [11]. В сердечной мышце у половозрелых и перезимовавших полевок изменение активности ЛДГ, в большинстве случаев, шло в направлении повышения активности фермента, что указывает на возрастание роли гликолитических процессов с возрастом и хорошо согласуется с концепцией теории старения, предложенной В. В. Фролькисом еще в 80-е гг. прошлого столетия [10]. Установлено, что в условиях радиоактивного загрязнения среды у животных происходят значительные изменения интенсивности процессов дегидрирования. Так, у половозрелых полевок-экономок радиевого участка в головном мозге активность ПДГ и СДГ достоверно больше угнетена, чем у животных с контрольного участка. У неполовозрелых (молодых) зверьков этого же участка интенсивность окисления сукцината и пирувата в сердечной мышце, по сравнению с данными о полевках с контрольного участка, в большинстве случаев, снижена во все фазы численности, что указывает на энергетическую недостаточность окисления этих субстратов и косвенно свидетельствует о большей чувствительности сердечной мышцы у молодых животных с опытного участка. У молодых зверьков, по сравнению с половозрелыми животными радиевого участка в Республике Коми, в разные фазы популяционного цикла активность ЛДГ в сердечной мышце, как правило, повышена, что свидетельствует о возрастании роли гликолиза у молодых животных. Ту же самую картину изменений — высокую активность ЛДГ в печени и сердечной мышце — наблюдали у половозрелых полевок радиевого участка в разные фазы популяционного цикла, по сравнению с данными о животных контрольного участка, а также снижение интенсивности окисления сукцината — угнетение активности СДГ в печени. Эти данные свидетельствуют о том, что в облученном организме полевок с радиоактивных участков процессы анаэробного окисления начинают преобладать и процессы старения происходят значительно быстрее, чем у животных с контрольных участков. Полученные результаты могут указывать на развитие процессов старения у молодых и половозрелых полевок радиоактивного участка. Динамика изменений и характер сдвигов активности ферментов в тканях грызунов из аварийной зоны ЧАЭС свидетельствуют о наличии общих закономерностей, отмеченных ранее у полевок в зоне слабого радиоактивного загрязнения (Республика Коми). Так, у неполовозрелых полевок-экономок в зоне отчуждения ЧАЭС в некоторые годы исследований отмечена повышенная активность ЛДГ в сердечной мышце и угнетение активности СДГ и ПДГ у полевок с участков слабой и средней степени загрязнения. В печени, как правило, процессы окисления сукцината и пирувата достоверно угнетены. У полевых мышей Чернобыльской зоны отличительной особенностью оказались разнонаправленные сдвиги активности ферментов в зависимости от степени загрязнения участков: у мышей с участков со слабым и средним уровнем загрязнения активность всех трех ферментов в головном мозге, как правило, была снижена, а у зверьков с участков с сильным загрязнением интенсивность окисления всех трех ферментов была относительно высокой. В сердечной мышце — та же направленность изменений, однако в некоторых случаях наблюдали значительную активизацию процессов окисления сукцината и лактата у полевых мышей со средне- и сильнозагрязненных участков. На происходящую дискоординацию процессов дегидрирования в тканях полевок с радиоактивных участков в Республике Коми и зоне отчуждения ЧАЭС указывают низкие коэффициенты корреляции между сравниваемыми активностями ферментов, которые в норме имеют высокую положительную связь [3, 4].

## Выводы

Таким образом, получены данные об интенсивности окисления сукцината, пирувата и лактата в тканях животных, свидетельствующие о зависимости процессов дегидрирования от исследуемой ткани, возраста, вида животных, фазы популяционного цикла и радиоактивного загрязнения участка обитания. В условиях повышенного фона радиоактивности среды обитания в тканях животных с возрастом наблюдаются недостаточность окисления пирувата и сукцината и, наоборот, повышенное окисление лактата. У молодых зверьков с радиоактивных участков, как правило, отмечается, как и у старых животных, достоверно высокая активность ЛДГ в сердечной мышце и печени, что указывает на развитие процессов старения. Обнаруженное разобщение взаимосвязей между отдельными звеньями перекисного окисления липидов и нарушение энергетического обмена в тканях мышевидных грызунов в условиях повышенного уровня радио-

активности могут являться одними из показателей потенциальных факторов риска развития патологических изменений, происходящих на функциональном уровне в организме животных.

## Литература


1. *Анисимов В. Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.

2. *Власов В. Н.* Показатели старения сердечно-сосудистой системы как критерии отдаленных последствий загрязнения окружающей среды // Вестн. СамГУ. Естественнонауч. сер. 2005. № 6(40). С. 173–182.

3. *Кудяшева А. Г., Шишкина Л. Н., Загорская Н. Г., Таскаев А. И.* Биохимические механизмы радиационного поражения природных популяций мышевидных грызунов. СПб.: Наука, 1997.

4. *Кудяшева А. Г., Шишкина Л. Н., Загорская Н. Г., Таскаев А. И.* Регуляция окислительных процессов в тканях мышевидных грызунов, отловленных в зоне аварии на ЧАЭС // Радиац. биол. радиоэкология. 2006. Т. 46. № 2. С. 216–232.

5. *Островский Ю. М., Величко М. Г., Якубчик Т. Н.* Пируват и лактат в животном организме. Минск, 1984.

6. *Панин Л. Е.* Биохимические механизмы стресса. Новосибирск, 1983.

7. *Скулачев В. П.* Явление запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода // Сорос. образов. журн. 2001. Т. 7. № 6. С. 4–10.

8. *Тимошенко О. П., Князева М. В., Гусакова В. А.* Состояние системы пируват–ЛДГ–лактат в тканях тел позвонков и межпозвоночных дисков крыс в зависимости от возраста // Ортопед. травматол. 1985. № 7. С. 45–47.

9. *Тодоров И. Н., Тодоров Г. И.* Стресс, старение и их биохимическая коррекция. М.: Наука, 2003.

10. *Фролькис В. В.* Старение и биохимические возможности организма. М.: Наука, 1975.

11. *Фролькис В. В., Мурадян Х. К.* Экспериментальные пути продления жизни. Л.: Наука, 1988.

12. *Янтарная кислота* в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве / Под ред. М. Н. Кондрашовой, Ю. Г. Каминского, Е. И. Маевского. Пущино: ИТЭБФ РАН, 1997.


Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 496–498

*A. G. Kudyasheva*

**AGE-DEPENDANT ALTERATIONS OF ENERGY METABOLISM IN RODENTS FROM RADIATION CONTAMINATED AREAS**

Institute of Biology of Komi Science Centre, Ural Division of RAS, Syktyvkar; e-mail: dissovet@ib.komisc.ru

The activity of succinate dehydrogenase, pyruvate dehydrogenase and lactate dehydrogenase in homogenates from cardiac muscle, liver and brain of wild rodents inhabiting areas with high level of radioactivity (Komi Republic , Chernobyl NPP accident 30-km zone). There is a deficiency in pyruvate and succinate oxidation as well as the high rate of the lactate oxidation processes in organs of senescent wild rodents from radioactive polluted sites. The high level of lactate dehydrogenase activity in cardiac muscle and liver has been demonstrated in both young and senescent animals that is the aging process development evidence.

***Key words****: low doze radiation, root vole, field mouse, lactate dehydrogenase, pyruvate dehydrogenase, succinate dehydrogenase*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 575.1:612.67:599.323.1

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 499–500

*О. С. Ойдопова, Н. Е. Полыгалова, Е. Е. Корболина, Н. Г. Колосова*

# ПОИСК ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ КРЫС ЛИНИИ OXYS

Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090 Новосибирск, пр. Лаврентьева, 10; e-mail: kolosova@bionet.nsc.ru

**Несмотря на очевидную связь продолжительности жизни с наследственностью, сведения о генетических факторах детерминации процессов преждевременного старения ограничены. Моделью преждевременного старения и связанных с ним заболеваний является линия крыс OXYS. Методом QTL-анализа у гибридов *F*2 от скрещивания крыс OXYS с крысами WAG с обычным темпом старения найдены локусы в срединном (100,6–188,0 *Mb*) и дистальном (188,0–250,4 *Mb*) участках первой хромосомы, ассоциированные с развитием катаракты, дистрофии сетчатки, пассивного типа поведения и повышенной тревожности. В выделенных локусах с помощью системы автоматической экстракции знаний о молекулярно-генетических взаимодействиях из текстов рефератов PubMed (создана в лаборатории теоретической генетики ИЦиГ СО РАН) выбраны гены-кандидаты, с которыми может быть ассоциировано развитие признаков преждевременного старения крыс OXYS.**

***Ключевые слова: преждевременное старение, QTL-анализ, гены-кандидаты, крысы OXYS***

Несмотря на очевидную связь продолжительности жизни с наследственностью, сведения о генетических факторах детерминации процессов преждевременного старения ограничены. Существенный прогресс в изучении генетики старения достигнут благодаря работам на разных модельных объектах. Как показали исследования последних лет, моделью преждевременного старения и связанных с ним заболеваний может служить созданная в ИЦиГ СО РАН линия крыс OXYS. Формирование комплекса признаков преждевременного старения у этих животных явилось результатом направленной селекции по признаку ранней спонтанной катаракты. Только в пяти первых поколениях ее развитие провоцировали диетой, обогащенной галактозой. На сегодня мы имеем 82-е поколение крыс OXYS со спонтанно развивающейся катарактой и сцеплено с ней наследуемым синдромом преждевременного старения. Его проявлениями становятся сниженная продолжительность жизни и раннее возникновение ассоциированных со старением заболеваний: дистрофии сетчатки, артериальной гипертензии, остеопороза, которые развиваются на фоне ранней инволюции тимуса и снижения активности Т-клеточного звена иммунной системы. К 3–4-му месяцу у крыс OXYS изменения хрусталиков и глазного дна становятся аналогичными наблюдаемым при сенильной катаракте и возрастной макулодистрофии у людей [1] и формируются изменения в когнитивной и эмоциональной сферах, свойственные стареющим людям и животным: снижается поисково-исследовательская активность, способность к однократному обучению, растет тревожность [4].

Механизмы развития у крыс OXYS признаков преждевременного старения неизвестны, однако их комплексное развитие в молодом возрасте, вероятнее всего, имеет общие причины. Считается, что такие заболевания, как катаракта, дистрофия сетчатки, артериальная гипертензия, остеопороз, имеют полигенную природу и наследуются как количественные признаки. Для генотипирования фенотипических количественных признаков у растений, грызунов, человека широко используют QTL-анализ (quantitative trait loci — локусы количественного признака). Он был использован и в нашей работе, цель которой — выявление генетических локусов и потенциальных генов-кандидатов, ответственных за проявление комплекса признаков преждевременного старения у крыс OXYS.

## Материалы и методы

Работа выполнена на базе лаборатории разведения экспериментальных животных ИЦиГ СО РАН на крысах-гибридах *F*2 линий OXYS и WAG. В возрасте 3–4 мес проводили офтальмоскопический осмотр животных и исследовали их поведение в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт», как описано в [2]. ДНК из хвостов выделяли стандартным методом. Условия полимеразной цепной реакции и электрофореза, последовательности праймеров микросателлитных маркеров взяты из [3]. Ассоциацию между микросателлитными маркерами и признаками гибридов *F*2 анализировали с помощью программ MAPMAKER/QTL и MAPMAKER/EXP (Whitehead Institute, Cambridge, MA, http://www.wi.mit.edu).

## Результаты и обсуждение

QTL-анализ выполнен на 77 крысах-гибридах *F*2 от скрещивания крыс OXYS с контрастными по исследуемым признакам крысами инбредной линии WAG . Нами проанализировано 26 микросателлитов первой хромосомы. В QTL-анализе были использованы только 5 маркеров, для кото-

рых соотношение трех аллельных вариантов длины микросателлитной последовательности, оцененное с помощью критерия $\chi^2$, соответствовало теоретически ожидаемому 1:2:1 (*D1Rat*196, *D1Rat*224, *D1Rat*30, *D1Rat*219, *D1Rat*81). В результате обработки данных были получены значимые (>3) LOD scores (logarithm of the odds ratio — логарифм отношения правдоподобия) для следующих признаков: заболеваемость дистрофией сетчатки, катарактой; латентный период выхода в центр в тесте открытого поля; латентный период выхода в центр в крестообразном лабиринте; время, проведенное в центре в крестообразном лабиринте. Все эти поведенческие признаки служат показателем тревожности животных. Таким образом, для указанных фенотипических признаков выявлены QTL, соответствующие интервалам между *D1Rat*30 и *D1Rat*219 (100,6–188,0 *Mb*) и между *D1Rat*219 и *D1Rat*81 (188,0–250,4 *Mb*). Для доказательства существования в найденных локусах гена (генов), влияющих на развитие у крыс OXYS признаков преждевременного старения, проводят построение на базе крыс OXYS и WAG конгенных линий животных. Планируется перенести два выявленных локуса крыс OXYS, маркированных микросателлитами донора, в геном крыс WAG. В скрещиваниях используют животных, имеющих наибольшую долю ДНК WAG вне переносимого от OXYS локуса, выбранных по результатам микросателлитного анализа. На данном этапе работы получено 3-е поколение гибридов — бэккросс.

Подбор потенциальных генов-кандидатов, с которыми может быть ассоциировано развитие признаков преждевременного старения, осуществлялся на основе анализа литературных данных. Для этого использовали разработанную в лаборатории теоретической генетики ИЦиГ СО РАН компьютерную интерактивную систему автоматической экстракции знаний о молекулярно-генетических взаимодействиях из текстов рефератов PubMed и фактографических баз данных. Экстракцию информации проводят с использованием современных информационных технологий text-mining. Преимуществом программы, в отличие от простого поиска и анализа литературы, является возможность представлять результаты в графическом виде, в виде ассоциативных сетей. На основании выявленных данных о связи генов с процессами старения и возрастзависимыми заболеваниями установлено, что в исследуемом районе первой хромосомы присутствуют следующие группы генов, с которыми может быть ассоциировано преждевременное старение крыс OXYS: 1) связанные с окислительным стрессом — *Nox*4, *Gstp*2, *Prdx*5; 2) с клеточной пролиферацией — *Igf*1r, *Fgfr*2; 3) с процессингом и деградацией белков — *Capn*1, *Htra*1, *Ctsd*, *Sirt*3; 4) с фенотипом ускоренного старения — *Polg*, *Bmal*1; 5) с ответом на гипоксию — *Ndn*, *Th*, *Adm*. В настоящее время проводится сравнительный анализ профиля экспрессии генов с возрастом в разных тканях, который позволит оценить вклад этих генов в развитие признаков преждевременного старения у крыс OXYS.

## Литература


1. *Колосова Н. Г., Лебедев П. А., Фурсова А. Ж.* и др. Преждевременно стареющие крысы OXYS как модель сенильной катаракты человека // Успехи геронтол. 2003. Т. 12. С. 143–148.
2. *Маркова Е. В., Обухова Л. А., Колосова Н. Г.* Показатели активности клеточного звена иммунного ответа крыс линий Вистар и OXYS и особенности их поведения в тесте «открытое поле» // Бюл. экспер. биол. 2003. Т. 136. № 12. С. 427–429.
3. *Redina O. E., Machanova N. A., Efimof V. M., Markel A. L.* Rats with inherited stress-induced arterial hypertension (ISIAH strain) display specific quantitative trait loci for blood pressure and for body and kidney weight on chromosome 1 // Clin. exp. Pharmacol. Physiol. 2006. № 33. P.456–464.
4. *Sergeeva S. V., Bagryanskaya E. G., Korbolina E. E., Kolosova N. G.* Development of behavioural dysfunctions in accelerated-senescence OXYS rats is associated with early postnatal alterations in brain phosphate metabolism // Exp. Geront. 2006. Vol. 41. P. 141–150.


Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 499–500

*O. S. Oidopova, N. E. Polygalova, E. E. Korbolina, N. G. Kolosova*

**A SEARCH FOR GENETIC DETERMINANTS OF PREMATURE AGING OXYS RATS**

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of RAS, 10 pr. Lavrentieva, Novosibirsk 630090; e-mail: kolosova@bionet.nsc.ru

Elucidation of origin of aging is one of the most actual problems of biology. A role of genetic factors in aging processes was shown on different animal models. OXYS rats represent a model of premature aging and age-associated pathologies. The aim of this study is to determine genetic loci for complex of manifestations of premature aging OXYS rats. The QTL associated with development of passive behavior and increased anxiety, were identified in media (100.6 Mb–188.0 Mb) and distal regions (188.0 Mb–250.4 Mb) of chromosome 1 in F2 hybrids obtained by crossing OXYS and control WAG rats. Genes-candidates for QTL were determined following the data concerning their role in the processes of aging and development of age-related diseases. This data was obtained with the system of automatic extraction of knowledge about molecular-genetic interactions from PubMed abstracts (Laboratory of theoretical genetics, ICaG SB RAS). To confirm contribution of these genes in aging of OXYS rats subsequent gene expression studies are necessary.

***Key words**: premature aging, QTL-analysis, genes-candidates, OXYS rats*

© А. В. Халявкин, А. И. Яшин, 2008
УДК

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. –

*А. В. Халявкин[1, 2], А. И. Яшин[3]*

# СИГНАЛЬНАЯ (НЕДЕСТРУКТИВНАЯ) РОЛЬ СРЕДЫ В ВОЗНИКНОВЕНИИ СТАРЕНИЯ

[1] Институт биохимической физики РАН, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4; e-mail: ab3711@mail.sitek.net; [2] Институт системного анализа РАН, 117334 Москва, пр. 60-летия Октября, 9; [3] Университет Дьюка, Дюрам, Сев. Каролина 27708, США

**Адекватный паттерн генной активности под влиянием активирующих сигналов естественной среды обитания может поддерживать высокий уровень резистентности организма и замедленный темп его старения. Но по внешним причинам средние сроки жизни в природе гораздо ниже, чем в лаборатории. Некоторые мутантные гены, модифицированные продукты которых встроены в цепи управления, в ряде случаев ошибочно трансформируют неадекватные сигналы от искусственного лабораторного окружения в «нормальные» сигналы естественной среды обитания. Это может приводить к оптимизации состояния организма и к наблюдаемому неоднократно значительному росту сроков жизни таких лабораторных мутантов. С другой стороны, соответствующий сигнал (имитирующий адекватное внешнее воздействие), посланный в определенное время в нужное место, тоже приведет к увеличению сроков жизни, но без изменения генетической конструкции организма.**

***Ключевые слова: истоки старения, роль сигналов среды, обратимость старения***

Хотя сравнительно короткоживущим особям и антиоксиданты [9, 14], и поддержание теломер [3] несколько удлиняют жизнь, свободнорадикальная и теломерная теории старения оказались непригодны для объяснения естественного старения [2, 13, 14], и вопрос о его истоках остался открытым.

С другой стороны, известно, что особь реагирует на совокупность внешних сигналов посредством определенных сдвигов базовых уровней в системах управления организмом и рядом изменений в цепях передачи и преобразования сигналов, частично влияющих на экспрессию генов, то есть экспрессия многих генов и активность особи модулируется сигналами внешней среды. А паттерны этих сигналов в лабораторных условиях и в естественной экологической нише, к которой эволюционно приспособлены организмы, весьма различны. Поэтому наиболее убедительные данные исследователи должны получать, изучая диких животных в естественной среде. Но добывать эти данные, по понятным причинам, нелегко. Конечно, очень многое можно узнать о повадках и свойствах животных, наблюдая за ними в зоопарках или вольерах, изучая их в лабораториях. Но в неволе они ведут себя не совсем так, как в дикой природе. И многие параметры их организма весьма отличаются от принятых нами за норму. Поэтому результаты исследования процесса старения в строго контролируемых, но в значительной мере искусственных условиях будут точны, статистически безупречны, но фактически мало информативны. Тогда как изучение естественного старения и выживания особей в привычной для них среде обитания затруднительно для исследователя.

В свое время известный геронтолог Алекс Комфорт даже полагал, что к старению животных приложим парадокс, до некоторой степени аналогичный принципу неопределенности в физике, — старение фактически непознаваемо [1]. По Комфорту, бессмысленно задавать вопрос, «подвержены ли старению» определенные организмы, поскольку организм биологически связан со своей средой. В дикой природе животные редко доживают до старости. А одомашнивание или защита от влияния внешней среды приводит к изменению физиологии и поведения, создающему как бы новый организм. При этом, напоминает он, почти все наши обстоятельные сведения о старении основываются либо на наблюдениях над человеком, либо на артефактах, возникающих при одомашнивании таких животных, как лабораторные линии мышей и дрозофил. В большинстве случаев при изучении старения мы создаем условия существования и отвечающие им состояния организма, которые не наблюдаются в жизненном цикле, сформированном в ходе эволюции. Это надо иметь в виду, подчеркивал Комфорт, во всех случаях, когда теории эволюции старения основываются на проявлениях старения у домашних животных [1].

Учет сигнального влияния факторов окружающей среды на перестройку активности физиологических систем организма позволил нам сформулировать и обосновать положение о возможности изменения темпа старения в достаточно широких пределах [4, 5, 10, 11]. Минимальный темп этого процесса должен наблюдаться при функционировании индивидов в адекватных режимах жизнедеятельности, диктуемых совокупным влиянием всех факторов естественной экологической ниши, к которым индивиды приспособились в процессе эволюции. Но тренды цивилизации все дальше уводят человека от естественной среды обитания. Это приводит к ускоренному старению, росту частоты

возникновения дегенеративных патологий и смертности от этих причин. Однако, несмотря на негативную тенденцию возрастного ускорения силы смертности, средние сроки жизни при этом растут за счет исходного снижения смертности в раннем возрасте.

Опыты с генетическим манипулированием, например, [6], в очередной раз показали регулируемость старения и обратимость этого процесса. Генетическая блокада гена фактора транскрипции *NF-kB* в коже старых мышей всего лишь на 2 нед привела к полному омоложению их кожи, в том числе и по тестам генетической активности. Паттерн экспрессии генов оказался схожим с таковым у молодых мышей [6]. Этот факт и другие данные, проанализированные в [5, 10, 11], такие как восстановление до «молодых» характеристик (переносом в адекватные условия) сниженной активности митохондрий, стволовых клеток, яичников и т. п. старых животных, позволили доказательно говорить об обратимости многих проявлений старения. А данные, представленные в [8, 12, 15], показывают, как среда и поведение влияют на этот процесс.

Экспериментальные животные с мутациями генов, продукты которых вовлечены в передачу сигналов, искаженно реагируют на дезадаптирующие лабораторные условия. В результате, у некоторых из них темп старения приближен к минимально возможному. При исходно низкой смертности в неволе это приводит к резкому увеличению сроков жизни таких мутантов, например 10-кратному, как в [7]. С другой стороны, соответствующий сигнал (имитирующий адекватное внешнее воздействие), посланный в определенное время в нужное место, тоже приведет к замедлению старения, причем без изменения генетической конструкции организма, а влияя только на модификацию генной активности.

Таким образом, можно считать, что характерные особенности совокупности внешних сигналов и системная реакция на них организмов являются и первопричиной старения, и ведущим фактором, задающим его темп. Темп старения связан с дрейфом ряда физиологических параметров из-за неадекватного взаимодействия «среда—организм», выводящего управление особью из режима его полного самоподдержания в режим старения.

## Литература


1. *Комфорт А.* Биология старения. М: Мир, 1967.
2. *Оловников А. М.* Редусомная гипотеза старения // Биохимия. 2003. Т. 68. С. 2–33.
3. *Осипов Н. В.* Разблокирование «кэпов» теломер позволяет удлинять теломеры и увеличивать продолжительность жизни крыс // Врач. дело. 2008. № 3 (в печати).
4. *Халявкин А. В.* Об одном подходе к контролю продолжительности жизни // В кн.: Проблемы биологии старения / Под ред. А. А. Малиновского. М.: Наука, 1983. С. 49–55.
5. *Халявкин А. В., Яшин А. В.* Старение: роль управляющих сигналов // В кн.: Геронтология in silico: Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты / Под ред. Г. И. Марчука и др. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. С. 114–147.
6. *Adler A. S., Kawahara T. L., Segal E., Chang H. Y.* Reversal of aging by NFkappaB blockade // Cell Cycle. 2008. Vol. 7. P. 556–559.
7. *Ayyadevara S., Alla R., Thaden J. J., Shmookler Reis R. J.* Remarkable longevity and stress resistance of nematode PI3K-null mutants // Aging Cell. 2008. Vol. 7. P. 13–22.
8. *Chiba T., Fujita S., Kubota H.* et al. Identification of fasting-induced genes in the rat hypothalamus: relationship with neuroprotection // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 1119. P. 216–226.
9. *Izmailov D. M., Obukhova L. K.* Geroprotector efficiency depends on viability control population: life span investigation in *D. melanogaster* // Mech. Aging Dev. 1996. Vol. 13. P. 155–164.
10. *Khalyavkin A. V., Yashin A. I.* Inadequate intensity of various components of total environmental signals can lead to natural aging // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006. Vol. 1067. P. 45–46.
11. *Khalyavkin A. V., Yashin A. I.* Nonpathological senescence arises from unsuitable external influences // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 1119. P. 306–309.
12. *Libert S., Zwiener J., Chu X.* et al. Regulation of *Drosophila* life span by olfaction and food-derived odors // Science. 2007. Vol. 315. P. 1133–1137.
13. *Linnane A. W., Eastwood H.* Cellular redox regulation and prooxidant signaling systems: a new perspective on the free radical theory of aging // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006. Vol. 1067. P. 47–55.
14. *Orr W. C., Sohal R. S.* Does overexpression of Cu, Zn-SOD extend life span in *Drosophila melanogaster*? // Exp. Geront. 2003. Vol. 38. P. 227–230.
15. *Pereira A. C., Huddleston D. E., Brickman A. M.* et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus // PNAS USA. 2007. Vol. 104. P. 5638–5643.


Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 501–503

*A. V. Khalyavkin*[1, 2], *A. I. Yashin*[3]

**SIGNAL (NONDESTRUCTIVE) ROLE OF ENVIRONMENT IN OCCURRENCE OF AGING**

[1] Institute of Biochemical Physics of RAS, 4 ul. Kosygina, Moscow 119334; e-mail: ab3711@mail.sitek.net;
[2] Institute for Systems Analysis of RAS, 9 pr. 60-letiya Oktyabrya, Moscow 117312; [3] Duke University, Durham, NC 27708, USA

Adequate pattern of gene activity due to positive environmental influences of natural niches can enhance the resistance of organisms and reduce their aging. But the life expectancy in nature is much below (due to high external mortality) than in laboratory conditions. Some mutated genes, modified products of which are involved in regulatory control circuits, can (in some cases) mistakenly transform inadequate external cues of artificial experimental conditions to the regular reaction of an organism on the quite natural environment. This will lead to significant life span extension of laboratory animals. On the other hand, several lines of evidence suggest that the suitable signal simulating natural one, sent in appropriate time to the proper place, can also increase life span, but without change of a genetic design.

***Key words***: *origin of aging, environmental signaling, reversibility of aging*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 576.35:57.017.6

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 503–506

*А. Н. Хохлов, Л. Ю. Прохоров, А. А. Клебанов, Т. А. Горбачёва, Д. С. Есипов*

# ИССЛЕДОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТА ИЗМЕЛЬЧЕННЫХ ОКОСТЕНЕЛЫХ РОГОВ СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА КУЛЬТИВИРУЕМЫХ КЛЕТКАХ

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, биологический факультет, 119992 Москва, Ленинские горы, д.1, корп.12; e-mail: khokhlov@genebee.msu.su

**Как было показано ранее, по характеру влияния изучаемого вещества на рост и последующую гибель в стационарной фазе роста самых разных культивируемых клеток можно с достаточно высокой вероятностью судить о том, является ли данное вещество геропротектором или геропромотором. В настоящей работе изучили действие экстракта измельченных окостенелых рогов северного оленя (ЭРСО) на кинетику размножения и гибели в результате «стационарного старения» клеток *HeLa*. Установили, что ЭРСО в концентрации 10 мкл/мл увеличивает как скорость размножения клеток, так и достигаемую ими насыщающую плотность. Гибель клеток в результате их «стационарного старения» также замедляется, что приводит к увеличению «средней продолжительности жизни» клеточной культуры. Согласно критериям разработанной нами клеточно-кинетической модели, «биологический возраст» изучаемых клеток понижается (увеличенная насыщающая плотность культуры). По-видимому, ЭРСО, кроме веществ, определяющих ростовые факторы, содержит и некоторые другие биологически активные вещества, способные уменьшать «биологический возраст» клеток и замедлять их «стационарное старение».**

***Ключевые слова: рога северного оленя, экстракт, культура клеток HeLa, пролиферация, стационарная фаза, жизнеспособность клеток, старение***

В мировой медицине очень популярны препараты из незрелых рогов (пантов — velvet antlers) оленей и лосей. Существует большое количество научных работ, подтверждающих улучшение самочувствия и общего здоровья пациентов, принимающих такие препараты [5, 6]. В частности, выявлены стимуляция роста мышечной массы и физических возможностей людей, нормализация иммунной системы, улучшение кроветворения, противовоспалительное действие, улучшение памяти [5, 11]. У детей и подростков препараты способствуют правильному развитию костей, зубов и волос. У взрослых же людей они помогают дольше сохранить в нормальном состоянии кости и суставы, а также поддержать на должном уровне сексуальные функции. Кроме того, существуют основания полагать, что эти препараты замедляют старение организма, действуя как адаптогены типа женьшеня [13, 14].

Мы предположили, что сходным действием могут обладать и препараты из рогов взрослых оленей, которые они сбрасывают каждый год. При получении таких препаратов отпадает необходимость в болезненной и кровавой процедуре получения пантов. К тому же сброшенные рога оленей в большом количестве могут быть собраны в районах массового обитания животных как в России, так и в других странах. Особенно это касается северных оленей, которые, например, в России, Канаде, Финляндии специально разводятся и являются, фактически, домашними животными.

Необходимо также подчеркнуть, что даже при использовании препаратов из пантов до сих пор практически не было работ, посвященных изучению механизмов возможного их геропротекторного действия на адекватных цитогеронтологических моделях.

В связи с вышесказанным мы исследовали влияние ЭРСО на кинетику роста и «стационарного старения» культивируемых клеток. В данном случае использованы обе разрабатываемые нами в последние годы цитогеронтологические модели — так называемая клеточно-кинетическая модель и модель «стационарного старения» [1–4, 7–8]. Первая, по кинетике роста клеток в пределах одного пассажа, позволяет судить о «биологическом возрасте» клеток, а вторая моделирует накопление разных «старческих» повреждений (сходных с повреждениями, накапливаемыми в стареющем организме) в культуре, находящейся в стационарной фазе роста. При этом, как нами было показано, в обеих моделях можно использовать культивируемые клетки самой разной природы: нормальные фибробласты,

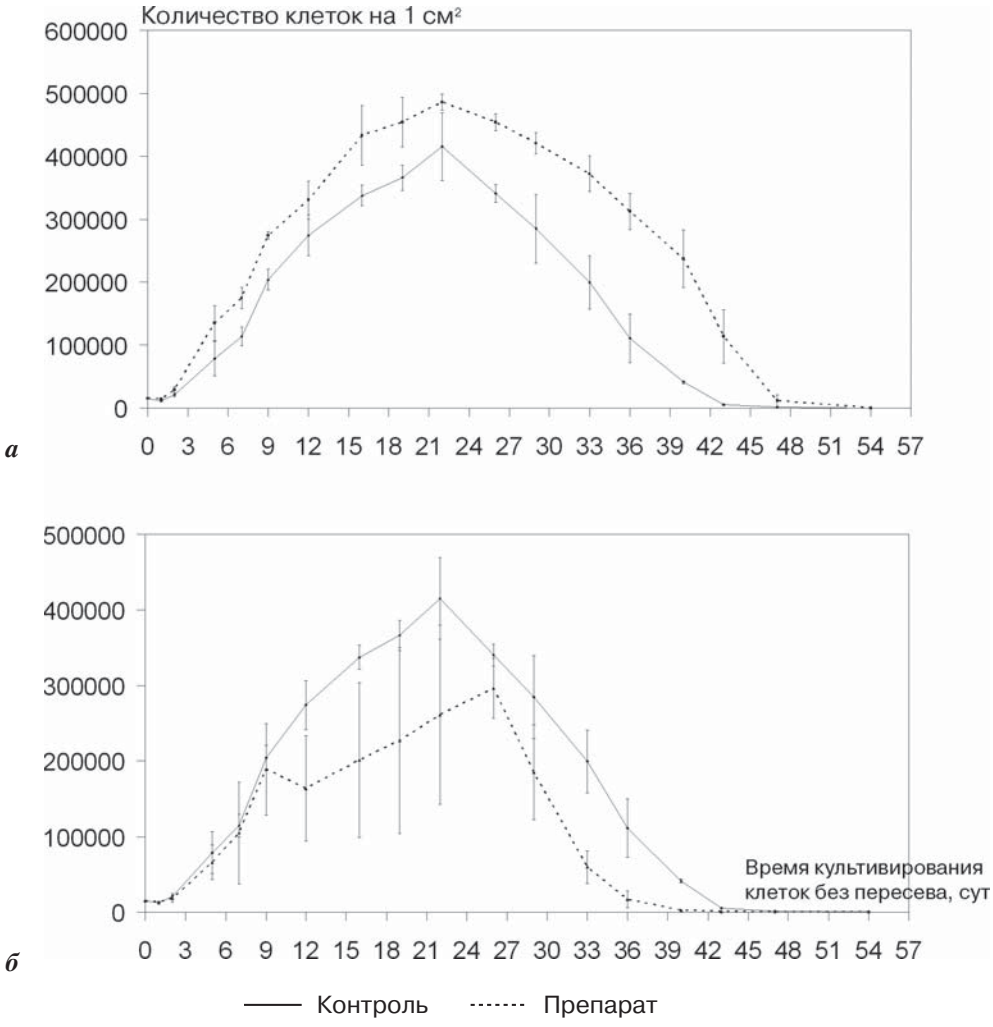
трансформированные клетки человека или животных, клетки растений, микоплазмы и др.

## Материалы и методы

Исследования проводили на культуре клеток линии «M-HeLa» (клон 11), любезно предоставленной сотрудниками НИИ ФХБ им. А. Н. Белозерского МГУ им. М. В. Ломоносова. Клетки выращивали в стандартных стеклянных флаконах Карреля, используя среду ДМСИ («ПанЭко», Москва) с 10 % сыворотки крупного рогатого скота («Биолот», Санкт-Петербург). Культуру периодически пересевали (один раз в 3–4 сут в соотношении 1:4), снимая клетки с ростовой поверхности смесью (1:1) растворов ЭДТА (0,02 %) и трипсина (0,25 %).

При проведении конкретного испытания клетки из флакона Карреля (через 3 сут после посева) снимали с поверхности роста смесью «ЭДТА-трипсин», суспендировали их в 5 мл среды и определяли плотность полученной суспензии с помощью 3 камер Горяева. Затем ее разводили ростовой средой (ДМСИ + 10 % сыворотки) и по 1 мл суспензии заливали в лунки 24-луночного пластикового планшета («Nunclon», Дания), площадь лунки 2 см$^2$. Плотность посева составляла около $15 \cdot 10^3$ клеток/см$^2$. Планшет помещали в термостат (37 °С, 5 % $CO_2$). Через 1 сут после посева, когда клетки прикреплялись к ростовой поверхности, заменяли среду с 10 % сыворотки во всех лунках на среду ДМСИ с 0,25 % сыворотки (для торможения интенсивного размножения клеток и стимуляции «стационарного старения»), содержащую ЭРСО в разных концентрациях или вообще его не содержащую (контроль).

ЭРСО получали следующим образом. Сначала 1 г пудры из окостенелых рогов северного оленя, любезно предоставленной компанией «Планета Здоровья–2000», помещали в 10 мл среды ДМСИ с 0,25 % сыворотки на 30 мин при комнатной температуре. Затем центрифугировали суспензию на установке с охлаждением «Sigma 202 MK» («Sigma Laborzentrifugen GmbH», ФРГ) в течение 5 мин при 13000 об/мин ($10^3$ *g*). Надосадочную жидкость фильтровали через фильтр «Asypore» (zdma) с размером пор 0,65 мкм («Domnick Hunter», Великобритания),




*Влияние экстракта измельченных окостенелых рогов северного оленя в условной концентрации 10 мкл/мл (А) или 100 мкл/мл (Б) на кинетику роста и «стационарного старения» культивируемых клеток HeLa*

*По оси абсцисс — время культивирования клеток без пересева (сут). По оси ординат — количество клеток на 1 см$^2$. Сплошная линия — контроль, пунктир — препарат*

а после этого (для стерилизации раствора) — через капроновый мембранный фильтр с диаметром пор 0,22 мкм («Хийу Калур», Эстония). Полученный стерильный раствор считали неразведенным ЭРСО. Разводя его в 10 раз средой, получали раствор ЭРСО в концентрации 100 мкл/мл, в 100 раз — 10 мкл/мл.

Через каждые 1–3 сут производили подсчет числа живых клеток в лунках, определяя этот показатель в 5 случайно выбранных полях зрения микроскопа для каждой лунки.

## Результаты и обсуждение

На рисунке, *а* приведены данные о влиянии ЭРСО в концентрации 10 мкл/мл на кинетику роста и гибели в результате «стационарного старения» культивируемых клеток *HeLa*. Оказалось, что в такой концентрации ЭРСО увеличивает как скорость размножения клеток, так и достигаемую ими насыщающую плотность. Гибель клеток в результате их «стационарного старения» также замедляется, что приводит к увеличению «средней продолжительности жизни» клеточной культуры. Согласно критериям разработанной нами клеточно-кинетической модели [4, 8], «биологический возраст» изучаемых клеток понижается (увеличенная насыщающая плотность культуры), хотя они и являются трансформированными и «омолодить» их очень трудно. Во всяком случае, как нами было показано ранее [3], обычные геропротекторы-антиоксиданты этого сделать не могут, проявляя свою активность только в случае экспериментов на нормальных фибробластах человека. Конечно, необходимо подчеркнуть, что клетки со второго дня росли в среде с 0,25 % сыворотки (это было сделано специально, чтобы подавить «вторичное» размножение клеток, уцелевших в «стационарно стареющей» культуре), а ЭРСО (как свидетельствуют данные соответствующих работ, выполненных на аналогичных препаратах) может содержать некоторое количество ростовых факторов, способных заменять недостающие факторы роста из сыворотки [10, 12, 15]. Однако наши исследования кинетики роста клеточных культур на средах с разным содержанием сыворотки показали, что простое добавление сыворотки изменяет кривые роста совсем по-другому, чем это делает ЭРСО. По-видимому, ЭРСО, кроме ростовых факторов (наличие которых в рогах оленя вполне объяснимо с учетом того, что они всего за 7—8 мес могут достигать очень большой величины, причем этот процесс повторяется каждый год!), содержит и некоторые другие биологически активные вещества, способные уменьшать «биологический возраст» клеток и замедлять их «стационарное старение».

Необходимо заметить, что обычно ученые, исследовавшие биологическую активность препаратов из рогов оленей на разных клетках, обращали внимание только на их митогенное действие, не интересуясь возможными геронтологическими аспектами такой активности. В частности, в работе [12] было показано, что водный экстракт измельченных кончиков рогов оленей вапити содержит ростовой(ые) фактор(ы), стимулирующий размножение культивируемых кожных фибробластов коровы. Сходные результаты [15] были получены и при исследовании влияния полипептидных препаратов из пантов оленей на пролиферацию *in vitro* предшественников хондроцитов (из эмбрионов кролика и человека) и остеобластов (из куриных эмбрионов). К сожалению, ни в одной из этих работ не изучалась геропротекторная активность указанных препаратов.

На рисунке, *б* приведены данные о влиянии ЭРСО в другой концентрации (100 мкл/мл) на кинетику роста и гибели в результате «стационарного старения» культивируемых клеток *HeLa*. В этом случае налицо очевидное снижение насыщающей плотности культуры, свидетельствующее об увеличении «биологического возраста» клеток. При этом и гибель клеток начинается раньше, что приводит к уменьшению «средней продолжительности жизни» клеточной культуры. Таким образом, увеличение концентрации ЭРСО в 10 раз привело к полной «реверсии» выявляемых на нашей модели эффектов. Как мы полагаем, это может быть связано с тем, что ЭРСО содержит как вещества, обладающие геропротекторным действием, так и какие-либо геропромоторы или ингибиторы клеточной пролиферации. При более низкой концентрации ЭРСО в ростовой среде содержание соединений второго типа недостаточно для проявления их эффекта, поэтому мы наблюдаем явное «омоложение» исследуемой клеточной культуры. При повышении концентрации до 100 мкл/мл содержание в среде геропромотора(ов) достигает «работоспособной» величины, и он не только маскирует действие геропротектора(ов), но и приводит к «постарению» клеток.

Несомненно, что для прояснения ситуации необходимо изучение более широкого спектра концентраций ЭРСО. Именно на это будут направлены наши дальнейшие исследования. Кроме того, мы планируем изучить влияние ЭРСО на кинетику роста и «стационарного старения» нормальных фи-

бробластов человека, а также на эффективность образования колоний как нормальными, так и трансформированными клетками человека. Последний метод, использованный нами ранее, в частности для сравнительной оценки действия холестерина и 7-кетохолестерина на культивируемые клетки [9], позволяет выявить клеточные субпопуляции с разной чувствительностью к изучаемым препаратам и оценить их соотношение в изучаемой клеточной культуре.

## Литература


1. *Хохлов А. Н.* Цитогеронтология в начале третьего тысячелетия: от «коррелятивных» к «сущностным» моделям // Онтогенез. 2003. Т. 34. № 5. С. 382–389.

2. *Хохлов А. Н.* Пролиферация и старение // Итоги науки и техники ВИНИТИ АН СССР. Сер. «Общие пробл. физ.-хим. биологии». Т. 9. М., 1988.

3. *Хохлов А. Н., Головина М. Э., Чиркова Е. Ю., Наджарян Т. Л.* Анализ некоторых кинетических закономерностей роста культивируемых клеток. III. Влияние плотности посева, геропротектора-антиоксиданта, «стационарного старения» // Цитология. 1987. Т. 29. № 3. С. 353–357.

4. *Чиркова Е. Ю., Головина М. Э., Наджарян Т. Л., Хохлов А. Н.* Клеточно-кинетическая модель для изучения геропротекторов и геропромоторов // Докл. АН СССР. 1984. Т. 278. № 6. С. 1474–1476.

5. *Crigel M. H., Balligand M., Heinen E.* Les bois de cerf: revue de littérature scientifique // Ann. Med. Veterin. 2001. Vol. 145. № 1. P. 25–38.

6. *Dalefield R. R., Oehme F. W.* Deer velvet antler: some unanswered questions on toxicology // Vet. Hum. Toxicol. 1999. Vol. 41. № 1. P. 39–41.

7. *Khokhlov A. N.* Stationary cell cultures as a tool for gerontological studies // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1992. Vol. 663. P. 475–476.

8. *Khokhlov A. N.* The cell kinetics model for determination of organism biological age and for geroprotectors or geropromoters studies // Biomarkers of Aging: Expression and Regulation. Proceeding (Ed. by F. Licastro and C. M. Caldarera). CLUEB, Bologna. 1992. P. 209–216.

9. *Khokhlov A. N., Prokhorov L. Yu., Ivanov A. S., Archakov A. I.* Effects of cholesterol- or 7-ketocholesterol-containing liposomes on colony-forming ability of cultured cells // FEBS Lett. 1991. Vol. 290. № 1–2. P. 171–172.

**10.** *Ko K. M., Yip T. T., Tsao S. W.* et al. Epidermal growth factor from deer (Cervus elaphus) submaxillary gland and velvet antler // Gen. Comp. Endocr. 1986. Vol. 63. № 3. P. 431–440.

11. *Suh J. S., Eun J. S., So J. N.* et al. Phagocytic activity of ethyl alcohol fraction of deer antler in murine peritoneal macrophage // Biol. Pharm. Bull. 1999. Vol. 22. № 9. P. 932–935.

12. *Sunwoo H. H., Nakano T., Sim J. S.* Effect of water-soluble extract from antler of wapiti (Cervus elaphus) on the growth of fibroblasts // Canad. J. Anim. Sci. 1997. Vol. 77. P. 343–345.

13. *Wang B. X., Zhao X. H., Qi S. B.* et al. Effects of repeated administration of deer antler extract on biochemical changes related to aging in senescence-accelerated mice // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). 1988. Vol. 36. № 7. P. 2587–2592.

14. *Wang B. X., Zhao X. H., Qi S. B.* et al. Stimulating effect of deer antler extract on protein synthesis in senescence-accelerated mice in vivo // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). 1988. Vol. 36. № 7. P. 2593–2598.

15. *Zhou Q. L., Guo Y. J., Wang L. J.* et al. Velvet antler polypeptides promoted proliferation of chondrocytes and osteoblast precursors and fracture healing // Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1999. Vol. 20. № 3. P. 279–282.


Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 503–506

*A. N. Khokhlov, L. Yu. Prokhorov, A. A. Klebanov, T. A. Gorbacheva, D. S. Esipov*

**INVESTIGATION OF POTENTIAL GEROPROTECTOR PROPERTIES OF THE EXTRACT OF REINDEER ANTLER POWDER IN EXPERIMENTS ON CULTURED CELLS**

School of Biology, Moscow State University, Leninskiye gory, 1, corp.12, Moscow 119992, Russia; e-mail: khokhlov@genebee.msu.su

Preparations from deer antlers are well known by their multiple medicinal properties. In particular, their health-giving effect on senescing organism has been repeatedly shown. In the study we investigated effect of water extract of reindeer mature antler powder (ERAP) on the kinetics of growth and «stationary phase aging» of HeLa (clone 11) cell line. Cell suspension was placed in the wells of 24-well plastic tissue culture plates with seeding density of 15 $10^3/cm^2$. The growth medium contained ERAP at 0, 10 or 100 µl/ml. In every 1–3 days microscopic evaluation of live cell number in the wells has been made. It turned out, that ERAP at 10 µl/ml increased proliferation rate of HeLa cells as well as their saturation density, i.e. acted as a geroprotector. The result was also confirmed by the observed «stationary phase aging» slowing down leading to increase of the «average life span» of cell culture. However, effect of ERAP at 100 µl/ml was different. In that case the evident decrease of cell culture saturation density was observed indicating increase of the culture «biological age». Besides, the cell death began earlier leading to decrease of the «average life span» of the cell culture. We think that ERAP contains some compounds with geroprotector activity as well as some geropromoters, or cell proliferation inhibitors. At the lower ERAP concentration in growth medium content of geropromoter(s) is too low for its effect manifestation and the evident «rejuvenation» of the cell culture is observed. At the higher concentration of ERAP (100 µl/ml) the content of geropromoter(s) reaches the «working» value and this not only masks the effect of geroprotector(s) but also leads to the cell culture «senescence».

***Key words****: reindeer antler, extract, HeLa cell culture, proliferation, stationary phase, cell viability, senescence*

© М. В. Шапошников, 2008
УДК 577.73:577.86

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 507–509

*М. В. Шапошников*

# ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ ПО ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ*

Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Республика Коми, 167982 Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28;
e-mail: shaposhnikov@ib.komisc.ru

**У большинства изученных организмов самки имеют большую продолжительность жизни, чем самцы. Это связано с повышенным уровнем смертности самцов как от внешних (связанных с поведением), так и от внутренних (обусловленных старением) причин. Эволюционная теория старения предсказывает ускорение темпов старения самцов в связи с высокими темпами смертности от внешних причин. Поскольку в большой степени внешняя смертность самцов обусловлена поведенческими особенностями, предполагается, что правильность эволюционной теории можно проверить в экспериментах на мутантных линиях дрозофилы с измененным половым поведением. Внутренними причинами старения самцов могут быть гормональные сигналы со стороны гонад, которые пол-специфично изменяют инсулиновый/*IGF*-1 сигнальный путь. Исследование продолжительности жизни у стерильных мух с мутациями в генах инсулинового/*IGF*-1 пути передачи сигнала может способствовать выяснению механизма формирования половых различий по данному признаку.**

***Ключевые слова: продолжительность жизни, половой диморфизм, репродукция***

Различия по продолжительности жизни между особями противоположного пола известны для всех изученных организмов [5]. В большинстве случаев самки живут дольше самцов [21], хотя известны виды с большей продолжительностью жизни самцов [15]. Эволюционные и молекулярные механизмы формирования таких различий пока не выяснены, но благодаря открытиям последних лет можно предположить основные направления исследований.

Половой диморфизм по продолжительности жизни обусловлен повышенным уровнем как внешней (обусловленной условиями среды), так и внутренней (связанной со старением) смертности самцов [18]. Основной внешней причиной повышенного уровня смертности самцов является поведенческая составляющая платы за репродукцию [19]. Благодаря особенностям поведения, самцы подвержены большей опасности стать жертвой хищника или погибнуть в результате брачных ритуалов [19]. Экспериментально установлено, что предупреждение полового поведения у самцов *Caenorhabditis elegans* значительно увеличивает продолжительность жизни и превращает их из маложивущего в долгоживущий пол [8]. У *Drosophila melanogaster* медианная продолжительность жизни нескрещивающихся стерильных самцов увеличивается почти на 50 %, что также доказывает весомый вклад поведенческих затрат на репродукцию в повышенный уровень смертности самцов [2].

Эволюционная теория старения предсказывает, что повышенный уровень гибели самцов от внешних факторов должен способствовать отбору на ускоренное старение [22]. Действительно, с возрастом у самцов происходит более быстрое увеличение темпов смертности, по сравнению с самками [19]. Однако высокие темпы смертности не всегда свидетельствуют об ускоренном старении организма. Так, возрастзависимое снижение некоторых физиологических показателей у мужчин происходит медленнее, чем у женщин [11]. Согласно Фишеру, снижение скорости старения самцов можно объяснить их репродуктивной ценностью для популяции в старом возрасте [10], что подтверждается экспериментальными данными [19]. Следовательно, при оценке скорости старения самцов недостаточно использовать только показатели возрастной интенсивности смертности. В качестве дополнительного параметра нужно учитывать физиологические показатели (стрессоустойчивость, плодовитость, двигательную активность). Справедливость эволюционной теории старения можно проверить в экспериментах с использованием мутантов с измененным половым поведением самцов. Если изменение поведения приведет к низкому уровню смертности от внешних причин, то можно ожидать усиление отбора против старения и повышения продолжительности жизни самцов.

Кроме того, половой диморфизм по продолжительности жизни может определяться гормональ-

* Работа поддержана грантом «Фонда содействия отечественной науке» и программой президиума РАН по фундаментальным наукам.

ным влиянием со стороны гонад [1]. Этому есть ряд экспериментальных подтверждений. Например, у самцов видов с ускоренным старением, таких как тихоокеанский лосось [20] и сумчатая мышь [7], кастрация приводит к значительному удлинению срока жизни. Согласно медицинским данным, кастрация увеличивает продолжительность жизни умственно неполноценных мужчин, по сравнению с интактными мужчинами, на 13,5 лет [12]. Также наблюдается увеличение продолжительности жизни кастрированных мужчин по сравнению с интактными женщинами [12]. Овариэктомия обладает противоположным эффектом. У крыс наблюдается снижение продолжительности жизни овариэктомированных самок, при этом исчезают различия по данному показателю с самцами [4]. Пересадка яичников от молодых самок к старым овариэктомированным приводит к повышению продолжительности жизни реципиенток [6]. Индукция гибридным дисгенезом стерильности у самцов и самок *Drosophila melanogaster* устраняет половые различия по продолжительности жизни [1]. Эти данные свидетельствуют о противоположном вкладе яичников и семенников в продолжительность жизни самцов и самок [1]. Возможно, что семенники определяют механизм, сокращающий продолжительность жизни самцов, а яичники являются источником сигнала, увеличивающего продолжительность жизни самок [1].

Есть основания предполагать, что на уровне молекулярных механизмов продолжительность жизни и гонады взаимосвязаны через инсулиновый/*IGF*-1 сигнальный путь. Однако экспериментально это показано только на нематоде, у которой отсутствует раздельнополость. Пролиферирующие половые клетки нематоды выделяют липофильный гормон, изменяющий продолжительность жизни посредством своего ядерного рецептора *DAF*-12 и связанного с ним транскрипционного фактора *DAF*-16/FOXO, задействованного в инсулин/*IGF*-1 сигнальном механизме [3, 13]. В свою очередь, многие мутации в генах инсулинового пути имеют зависимый от пола эффект. Мутация в гене *daf-12* слегка уменьшает продолжительность жизни *daf-2*$^{(+)}$ гермафродитов, но не влияет на продолжительность жизни самцов. У гермафродитов на фоне слабой мутации *daf-2* снижена продолжительность жизни *daf-12* мутантов, но на фоне сильной мутации *daf-2* продолжительность жизни *daf-12* мутантов увеличена [17]. Мутация *daf-2* (гомолог инсулин/*IGF*-1 рецептора) у *Caenorhabditis elegans* в 2 раза увеличивает продолжительность жизни гермафродитов [14], но не влияет на продолжительность жизни самцов [8]. У *Drosophila melanogaster* мутация в гене инсулин/*IGF*-1 рецептора *Inr* на 85 % увеличивает продолжительность жизни самок и снижает у самцов [16]. Мутация *daf-16* (гомолог FOXO) ведет к снижению продолжительности жизни и стрессоустойчивости самцов *Caenorhabditis elegans* [8]. Сверхэкспрессия dFOXO в жировом теле *Drosophila melanogaster* увеличивает продолжительность жизни и снижает плодовитость самок, но не оказывает эффекта на продолжительность жизни самцов [9].

Таким образом, инсулиновый/*IGF*-1 путь передачи сигнала имеет выраженный половой диморфизм, что может быть связано с модифицирующим гормональным влиянием со стороны гонад и отвечать за различия продолжительности жизни самок и самцов. Исследование половых различий по продолжительности жизни у стерильных мух с мутациями в генах инсулинового/*IGF*-1 пути передачи сигнала будет способствовать получению ответов на имеющиеся вопросы.

## Литература


1. *Шапошников М. В., Москалев А. А.* Влияние дисгенной стерильности на половой диморфизм по продолжительности жизни у *Drosophila melanogaster* // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 1. С. 40–46.

2. *Шапошников М. В., Москалев А. А., Турышева Е. В.* Влияние индуцированной стерильности и виргинности на продолжительность жизни самцов и самок *Drosophila melanogaster* // Экол. генетика. 2007. Т. V. № 3. С. 13–18.

3. *Arantes-Oliveira N., Apfeld J., Dillin A.* et al. Regulation of life-span by germ-line stem cells in *Caenorhabditis elegans* // Science. 2002. Vol. 295. № 5554. P. 502–505.

4. *Borras C., Gambini J., Vina J.* Mitochondrial oxidant generation is involved in determining why females live longer than males // Front Biosci. 2007. Vol. 12. P. 1008–1013.

5. *Carey J. R., Judge D. S.* Longevity records: Life spans of mammals, birds, amphibians, reptiles, and fish. Monographs on population aging. Odense: Odense University Press, 2000.

6. *Cargill S. L., Carey J. R., Muller H. G.* et al. Age of ovary determines remaining life expectancy in old ovariectomized mice // Aging Cell. 2003. Vol. 2. № 3. P. 185–190.

7. *Diamond J. M.* Big-bang reproduction and ageing in male marsupial mice // Nature. 1982. Vol. 298. № 5870. P. 115–116.

8. *Gems D., Riddle D. L.* Genetic, behavioral and environmental determinants of male longevity in *Caenorhabditis elegans* // Genetics. 2000. Vol. 154. № 4. P. 1597–1610.

9. *Giannakou M. E., Goss M., Junger M. A.* et al. Long-lived *Drosophila* with overexpressed dFOXO in adult fat body // Science. 2004. Vol. 305. № 5682. P. 361.

10. *Graves B. M.* Sexual selection effects on the evolution of senescence // Evolutionary Ecology. 2007. Vol. 21. № 5. P. 663–668.

11. *Graves B. M., Strand M., Lindsay A. R.* A reassessment of sexual dimorphism in human senescence: Theory, evidence, and causation // Amer. J. hum. Biol. 2006. Vol. 18. № 2. P. 161–168.

12. *Hamilton J. B., Mestler G. E.* Mortality and survival: comparison of eunuchs with intact men and women in a mentally retarded population // J. Geront. 1969. Vol. 24. № 4. P. 395–411.

13. *Hsin H., Kenyon C.* Signals from the reproductive system regulate the lifespan of *C. elegans* // Nature. 1999. Vol. 399. № 6734. P. 362–366.

14. *Kenyon C., Chang J., Gensch E.* et al. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type // Nature. 1993. Vol. 366. № 6454. P. 461–464.

15. *Liker A., Szekely T.* Mortality costs of sexual selection and parental care in natural populations of birds // Evolution. 2005. Vol. 59. № 4. P. 890–897.

16. *Magwere T., Chapman T., Partridge L.* Sex differences in the effect of dietary restriction on life span and mortality rates in female and male *Drosophila melanogaster* // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2004. Vol. 59. № 1. P. 3–9.

17. *McCulloch D., Gems D.* Sex-specific effects of the DAF-12 steroid receptor on aging in *Caenorhabditis elegans* // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 1119. P. 253–259.

18. *Olshansky S. J., Carnes B. A.* Ever since Gompertz // Demography. 1997. Vol. 34. № 1. P. 1–15.

19. *Promislow D.* Mate choice, sexual conflict, and evolution of senescence // Behav. Genet. 2003. Vol. 33. № 2. P. 191–201.

20. *Robertson O. H.* Prolongation of the life span of kokanee salmon (*Oncorhynchus nerka kennerlyi*) by castration before beginning of gonad development // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1961. Vol. 47. № 4. P. 609–621.

21. *Smith D. W.* Is greater female longevity a general finding among animals? // Biol. Rev. Camb. Philos. Soc. 1989. Vol. 64. № 1. P. 1–12.

22. *Williams P. D.* Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence // Evolution. 1957. Vol. 11. № 4. P. 398–411.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 507–509

*M. V. Shaposhnikov*

**LIFE SPAN SEXUAL DIMORPHISM**

Institute of Biology of Komi Science Centre, Ural Division of RAS, 28 Kommunisticheskaya ul., Syktyvkar 167982, Russia; e-mail: shaposhnikov@ib.komisc.ru

The most of the studied species have extended life span of females compared to males. This is due to increased extrinsic (behavioral-independent) and intrinsic (age-related) mortality ratio of males. Evolutionary theory predicts that high rate of extrinsic mortality should increase the rate of aging. We suggest testing the evolutionary theory by estimation of male life span in Drosophila sex behavioral mutants. The intrinsic mortality ratio may be affected by hormonal signals from gonads, which modify insulin/IGF-1 signaling by sex-specific mode. Investigation of life span in flies mutant in insulin/IGF-1 signaling pathway may help to understand the molecular mechanism of sex differences in lifespan.

***Key words***: *life span, sexual dimorphism, reproduction*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 612.015.32-053:599.323.4

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 510–512

*О. Г. Шевченко[1], Н. Г. Загорская[1], Л. Н. Шишкина[2]*

# ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ТКАНЯХ МЫШЕВИДНЫХ ГРЫЗУНОВ ПРИРОДНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ

[1] Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Республика Коми, 167982 Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28; e-mail: shevchenko@ib.komisc.ru; [2] Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4

**Проведен сравнительный анализ состава фосфолипидов и физико-химических характеристик липидов селезенки, эритроцитов крови и печени полевок-экономок (**Microtus oeconomus **Pall.) разного возраста, отловленных в естественной среде обитания. Показана взаимосвязь между возрастными изменениями в составе фосфолипидов селезенки и/или антипероксидной активностью и содержанием в липидах пероксидов. Масштаб и направленность возрастных изменений состава фосфолипидов зависят от типа ткани, исходного уровня антиокислительной активности липидов и пола животных. Степень выраженности возрастных изменений изученных показателей модифицируется популяционными факторами.**

***Ключевые слова: перекисное окисление липидов, полевки-экономки, фосфолипиды, пероксиды, старение***

Начиная с 50-х гг. прошлого века и до настоящего времени, в литературе широко обсуждается предположение о ключевой роли свободнорадикальных повреждений в механизмах старения организмов [1, 4–6, 8]. Эффективность защитных систем снижается с возрастом, создавая возможность интенсификации свободнорадикальных повреждений макромолекул. В то же время, анализ данных литературы позволяет сделать вывод, что значения отдельных показателей, характеризующих интенсивность перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных систем, часто не коррелируют со средней продолжительностью жизни, а в пределах одного вида — с возрастом особей. В связи с этим остается актуальным более детальное изучение взаимосвязей между отдельными параметрами системы регуляции перекисного окисления липидов в процессе старения организма.

В данной работе проведен сравнительный анализ состава фосфолипидов и физико-химических характеристик липидов тканей полевок-экономок (*Microtus oeconomus* Pall.) разного возраста, отловленных в естественной среде обитания.

Животных отлавливали живоловушками в июле—августе в разные фазы популяционного цикла и разделяли по полу и возрасту на группы: неполовозрелые сеголетки, половозрелые сеголетки (самцы и самки), перезимовавшие (самцы и самки). После декапитации животных печень и селезенку помещали на лед. Эритроциты отделяли от плазмы двойным центрифугированием. Для выделения липидов использовали метод Фолча в модификации Кейтса. Разделение фосфолипидов (ФЛ) на отдельные фракции осуществляли методом тонкослойной хроматографии. Оценку содержания пероксидов проводили по разнице их концентрации в растворе липидов в метилолеате и самом метилолеате, отнесенной к 1 г липидов. О способности липидов разлагать пероксиды, то есть их антипероксидной активности (АПА), судили на основании снижения концентрации пероксидов при добавлении липидов в метилолеат [7].

В таблице представлены результаты анализа характеристик липидов селезенки полевок-экономок, отловленных в фазу пика численности. Как видно, липиды старых (перезимовавших) животных обладают антипероксидными свойствами: из 11 исследованных образцов лишь один содержал незначительное количество пероксидов. Липиды молодых зверьков, напротив, преимущественно содержали пероксиды, АПА обладала только одна проба из семи.

Проведенный корреляционный анализ показал, что существует положительная линейная зависимость между процентным содержанием ФЛ в составе общих липидов селезенки старых самок и величиной АПА их липидов, в то время как аналогичная взаимосвязь в липидах селезенки самцов является экстремальной. Аналогичные закономерности выявлены и при анализе взаимосвязей между АПА липидов селезенки старых животных и сум-

**Антипероксидная активность и содержание пероксидов в липидах селезенки полевок-экономок разных возрастных групп**

| Возраст | Пол | АПА, ммоль/г×г липидов | [ROOH], ммоль/г×г липидов |
|---|---|---|---|
| Неполовозрелые | – | 4,74 (1/4) | 1,87±0,51 (3/9) |
| Половозрелые сеголетки | самцы | – | 0,233 (1/3) |
| | самки | – | 4,65±2,56 (2/2) |
| Перезимовавшие | самцы | 3,43±1,67 (5/6) | – |
| | самки | 2,61±0,76 (5/7) | 0,634 (1/1) |

*Примечание.* В скобках — число проб/число животных

марной долей кардиолипина (КЛ) и фосфатидной кислоты (ФК) в составе ФЛ.

Кроме того, липиды старых животных, обладающие АПА, содержат в своем составе незначительное количество КЛ+ФК, тогда как липиды молодых зверьков, содержащие пероксиды, характеризуются достаточно высокой долей этих фракций. Высокая доля КЛ и ФК в липидах селезенки молодых зверьков может быть обусловлена интенсивными окислительными процессами в митохондриях этой кроветворной ткани, ее высокими энергетическими затратами и активным катаболизмом. КЛ преимущественно локализуется во внутренних мембранах митохондрий и облегчает взаимодействие между комплексами, которые участвуют в окислительном фосфорилировании. При связывании с КЛ резко возрастает пероксидазная активность Цит *c*, который катализирует окисление пероксидом водорода органических субстратов, включая липиды с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот [2], что может способствовать накоплению липидных пероксидов. Действительно, нами обнаружено существование тесной положительной корреляции между содержанием пероксидов в липидах селезенки и суммарной долей КЛ+ФК в составе ФЛ ($R$=0,95±0,04). Таким образом, способность липидов селезенки разлагать либо накапливать пероксиды взаимосвязана с составом ФЛ, которые одновременно являются и субстратом окисления, и могут обладать АПА. Несмотря на то, что между самцами и самками имеются различия в содержании отдельных фракций ФЛ селезенки, возрастные изменения у самцов и у самок идентичны. Они характеризуются увеличением доли фосфатидилэтаноламина (в 1,7—2,1 раза) и лизоформ ФЛ, снижением содержания фосфатидилхолина и, особенно, метаболически активных анионных ФЛ.

Модифицирующее влияние на характер возрастных изменений состава ФЛ оказывает и величина антиокислительной активности липидов ткани. По убыванию данного параметра ткани молодых полевок-экономок располагаются в следующей последовательности [3]: печень > эритроциты крови > селезенка. Масштаб и направленность изменений состава ФЛ эритроцитов крови у самцов и самок совпадают не всегда, однако рост доли лизоформ в ФЛ эритроцитов отмечен у старых зверьков обоего пола. У перезимовавших самцов показано снижение доли кислых ФЛ, играющих важную роль в поддержании ионного гомеостаза эритроцитов, уменьшение суммарного содержания ФЛ и снижение способности липидов к окислению в 1,5 раза. В составе ФЛ старых самок наблюдали замещение основного структурного ФЛ внешней поверхности мембраны эритроцита фосфатидилхолина на сфингомиелин, что, как известно, способствует увеличению вязкости мембраны и снижению способности эритроцита к деформации. Эти изменения отразились и на обобщенных показателях состава ФЛ.

Масштаб наблюдаемых возрастных изменений зависел не только от анализируемой ткани, но и от фазы популяционного цикла, в которой проводили отлов животных. В фазу пика численности изменения в составе ФЛ в той или иной степени были выявлены во всех изученных клетках и тканях (селезенка, эритроциты, печень). В период спада численности наиболее существенные изменения обнаружены в липидах эритроцитов крови, в то время как возрастные изменения в липидах печени полевок на этой стадии популяционного цикла были выражены слабо.

Таким образом, у полевок-экономок, отловленных в природной среде, выявлены возрастные изменения в составе ФЛ липидов разных тканей, которые имеют существенное значение для антиоксидантно-прооксидантного баланса в клетках и тканях. Масштаб и направленность возрастных изменений зависел от типа тканей, исходного уровня антиокислительной активности ее липидов и пола животных. В естественных условиях обита-

ния степень выраженности возрастных изменений в тканях модифицируется популяционными факторами. При обсуждении динамики показателей антиоксидантной системы в онтогенезе следует избегать экстраполяции данных об изменениях ее компонентов в какой-либо ткани на целый организм. Кроме того, отдельно взятый показатель, очевидно, не может служить объективным критерием для всего организма.

## Литература


1. *Бурлакова Е. Б., Молочкина Е. М., Пальмина Н. П., Слепухина Л. В.* Изменение антиокислительной активности липидов при старении // Вопр. мед. химии. 1976. Т. 22. № 4. С. 541–546.

2. *Владимиров Ю. А., Проскурина Е. В., Измайлов Д. Ю.* и др. Механизм активации пероксидазной активности цитохрома с кардиолипином // Биохимия. 2006. Т. 71. Вып. 9. С. 1215–1224.

3. *Кудяшева А. Г., Шишкина Л. Н., Загорская Н. Г., Таскаев А. И.* Биохимические механизмы радиационного поражения природных популяций мышевидных грызунов. СПб.: Наука, 1997.

4. *Обухова Л. К., Измайлов Д. М., Соловьева А. С.* Академик Н. М. Эмануэль и становление принципов управления процессом старения живых организмов // В кн.: Химическая и биологическая кинетика. Новые горизонты. Т. 2. Биологическая кинетика. М.: Химия, 2005. С. 471–495.

5. *Скулачев В. П.* Попытка биохимиков атаковать проблему старения: «мегапроект» по проникающим ионам. Первые итоги и перспективы // Биохимия. 2007. Т. 72. Вып. 12. С. 1700–1714.

6. *Тодоров И. Н., Тодоров Г. И.* Стресс, старение и их биохимическая коррекция. М: Наука, 2003.

7. *Шишкина Л. Н., Хрустова Н. В.* Кинетические характеристики липидов тканей млекопитающих в реакциях автоокисления // Биофизика. 2006. Т. 51. Вып. 2. С. 340–346.

8. *Эмануэль Н. М.* Антиоксиданты в пролонгировании жизни. Биология старения. Л.: Наука, 1982. С. 569–586.


Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 510–512

*O. G. Shevchenko*[1], *N. G. Zagorskaya*[1], *L. N. Shishkina*[2]

**THE AGE PECULIARITIES OF THE LIPID PEROXIDATION PROCESSES IN TISSUES OF WILD RODENTS**

[1] Institute of Biology of Komi Scientific Center, Ural Division of RAS, 28 Kommunisticheskaya ul., Syktyvkar 167982, Russia; e-mail: shevchenko@ib.komisc.ru; [2] N. M. Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS, Kosygina 4, Moscow 119991, Russia

The comparative analysis of the phospholipid composition and the physics-chemical characteristics of the spleen, blood erythrocytes and liver lipids of wild rodents of different age (*Microtus oeconomus* Pall.) was carried out. The interrelation between the age changes of the phospholipid composition in spleen and/or the antiperoxide activity and the content of peroxides in lipids was shown. The scale and direct of the age changes of the phospholipid composition depend on the tissue type, basic level of the lipid antioxidative activity and the animal sex. The scale of the age changes of studied parameters is modified by population factors.

***Key words***: *lipid peroxidation, Microtus oeconomus Pall., phospholipids, peroxides, aging*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 612.015.32:612.67:599.323.4

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 3. С. 513–515

*Л. Н. Шишкина, М. А. Смотряева, М. А. Климович, М. В. Козлов, В. В. Урнышева*

# ИЗМЕНЕНИЕ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ТКАНЯХ ГРЫЗУНОВ РАЗНЫХ ВИДОВ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ

Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4; e-mail: shishkina@sky.chph.ras.ru

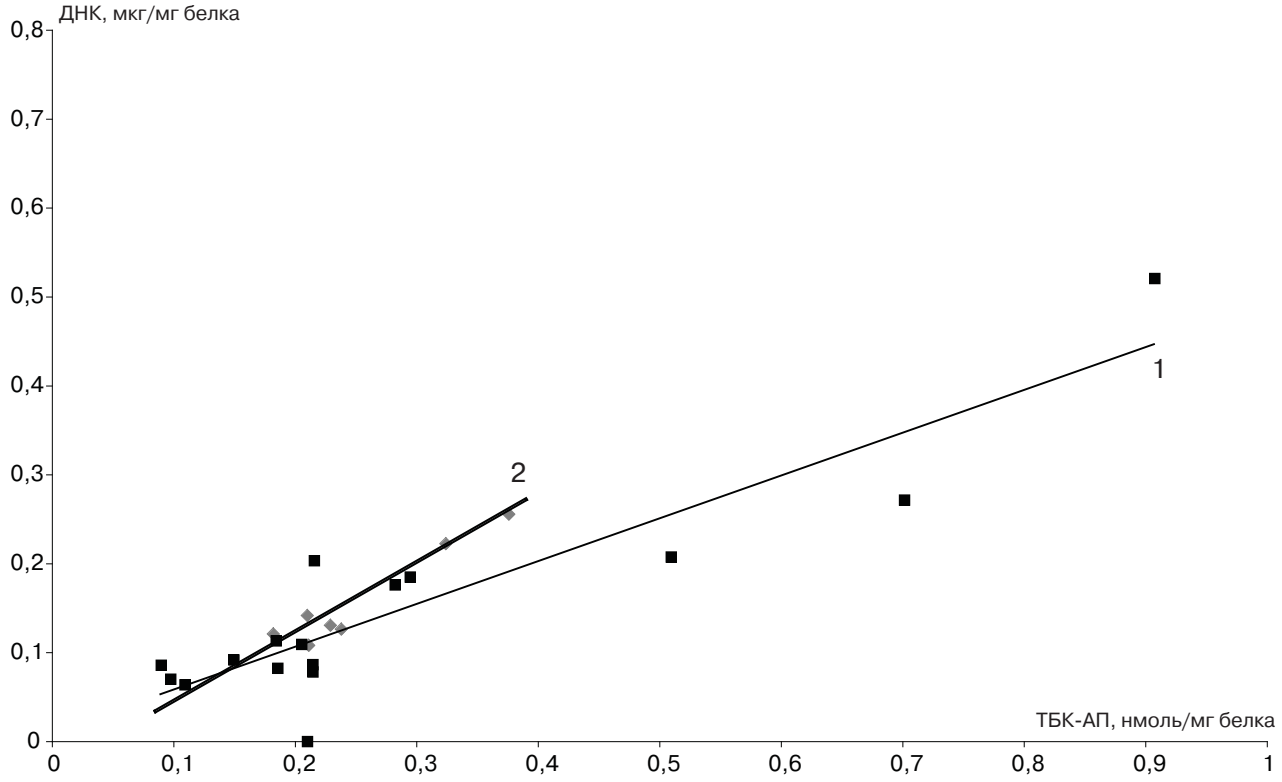
**Проведено сравнительное исследование параметров физико-химической системы регуляции перекисного окисления липидов (ПОЛ) в печени, селезенке и компонентах крови лабораторных грызунов 5 видов и линий. Показана взаимосвязь интенсивности ПОЛ с содержанием внеклеточной ДНК в плазме крови мышей. Показано отсутствие однотипных и однонаправленных изменений параметров системы регуляции ПОЛ в процессе старения. Это обусловлено модифицирующим влиянием на липидный обмен таких факторов, как сезон, обеспеченность липидов антиоксидантами, пол и вид грызунов, диета.**

***Ключевые слова: лабораторные грызуны, перекисное окисление липидов, регуляция, внеклеточная ДНК***

Бурное развитие мембранологии позволило обосновать биологическую важность свободнорадикальных реакций, протекающих в разных компартментах клетки, в регуляции клеточного метаболизма в норме [2, 11, 12]. Работами школы академика Н. М. Эмануэля была экспериментально исследована их роль и в процессе естественного старения [5]. Синтетические антиоксиданты оказались эффективными геропротекторами, однако результат их воздействия на процесс старения зависел от дозы препарата, линии, пола и возраста лабораторных животных [5]. Способность липидов принимать участие в реакциях автоокисления при физиологических температурах на стадиях зарождения радикалов и продолжения цепи окисления [7, 8] позволяет предположить их участие в формировании биологических изменений в тканях животных в процессе старения. Именно наличием у синтезируемого в организме мелатонина выраженных антиоксидантных свойств, как предполагают, обусловлен его геропротекторный эффект [10].

Целью работы явилось сравнительное исследование параметров физико-химической системы регуляции перекисного окисления липидов (ПОЛ) в печени, селезенке и компонентах крови мышей SHK, беспородных мышей и крыс, мышей линий CBA и Balb/c в процессе старения. Липиды выделяли по методу Блая и Дайера в модификации Кейтса [3]. 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]; степень ненасыщенности (диеновые конъюгаты, ДК) и окисленности (кетодиены, КД) липидов из УФ-спектров поглощения растворов липидов в гексане при длинах волн 230±2 и 270±2 нм, соответственно; качественный и количественный состав фосфолипидов (ФЛ) методом ТСХ [1]. Содержание внеклеточной ДНК определяли флуориметрически по образованию комплекса с DAPI [9].

В норме стационарность ПОЛ на уровне клетки и органа поддерживается физико-химической системой регуляции, среди параметров которой АОА и АПА липидов, количество пероксидов, интенсивность ПОЛ, оцениваемую в сложных системах по содержанию ТБК-активных продуктов, состав липидов и обобщенные показатели состава ФЛ [9]. Высокая лабильность липидного компонента тканей обусловливает значительные различия динамики и масштаба изменения АОА липидов и содержания ТБК-активных продуктов в печени, селезенке и плазме крови лабораторных грызунов в процессе старения в зависимости от АО статуса и интенсивности ПОЛ в тканях, сезона проведения эксперимента, вида и пола животных. В осенний период наиболее существенные возрастные изменения АОА липидов печени найдены у беспородных крыс, а АОА липидов эритроцитов крови — у мышей линии CBA [6]. Выявлено, что уменьшение количества ТБК-АП в плазме крови мышей




*Влияние однократного введения per os оливкового масла на взаимосвязь между содержанием внеклеточной ДНК и количеством продуктов окисления в плазме крови мышей SHK (самки):*
*1 — контроль; 2 — при введении оливкового масла*

SHK (самки) через 1 мес возрастает с ростом исходной величины показателя у молодых мышей. АПА липидов печени беспородных мышей (самки) в процессе старения изменяется экстремально. Наиболее выраженной способностью к образованию пероксидов обладают липиды селезенки мышей линии CBA (самки) [6]. Содержание ДК и КД в липидах печени беспородных мышей (самки, 18 нед) более чем в 3 раза выше относительно величины показателя у мышей в возрасте 11,5–12 нед. Показано, что характеристики липидов печени мышей линии Balb/c (самцы), характеризующихся наиболее низким АО статусом, оказывают влияние на процессы деградации и биосинтеза ФЛ печени [4]. Аналогичные данные выявлены и при изучении взаимосвязи между обобщенными показателями состава ФЛ печени мышей SHK (самцы): коэффициент линейной регрессии обратной корреляции между соотношением сумм более легко- и более труднoокисляемых фракций ФЛ и отношением основных фракций ФЛ печени у мышей в возрасте 16 нед в 2 раза выше аналогичной величины для мышей в возрасте 11,5–12 нед.

Известно, что существенное влияние на характеристики липидов, в том числе и на интенсивность ПОЛ в тканях, оказывает диета. При этом однократное введение *per os* оливкового масла (0,2 мл на 20 г массы мыши) вызывает уменьшение в 1,65 раза коэффициента линейной регрессии корреляционной взаимосвязи между содержанием внеклеточной ДНК и интенсивностью ПОЛ в плазме крови мышей SHK (самки), рисунок.

Таким образом, отсутствие единообразных и однонаправленных изменений параметров системы регуляции ПОЛ в процессе старения грызунов обусловлено модифицирующим действием на липидный обмен таких факторов, как сезон, обеспеченность липидов антиоксидантами, пол и вид животных, диета и т. д. Поскольку физико-химические свойства липидов оказывают влияние на регуляцию биохимических процессов в тканях лабораторных грызунов, то их высокая лабильность не всегда позволяет однозначно трактовать участие свободнорадикальных реакций в механизме старения.

## Литература

1. *Биологические мембраны*. Методы / Под ред. Дж. Б. Финдлея, У. Г. Эванза. М.: Мир, 1990.

2. *Бурлакова Е. Б., Храпова Н. Г.* Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты // Успехи химии. 1975. Т. 54. Вып. 9. С. 1540–1558.

3. *Кейтс М.* Техника липидологии. М.: Мир, 1975. 322 с.

4. *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.

5. *Обухова Л. К., Измайлов Д. М., Соловьева А. С.* Академик Н. М. Эмануэль и становление принципов управления процессом старения живых организмов // Хим. и биол. кинетика. Новые горизонты. Т. 2. Биологическая кинетика. М.: Химия, 2005. С. 471–495.

6. *Урнышева В. В., Гуляева О. Н., Кушнирева Е. В., Шишкина Л. Н.* Влияние антиоксидантного статуса на характеристики липидов в тканях животных после острого облучения в сублетальных дозах // Радиац. биол. Радиоэкология. 2002. Т. 42. № 5. С. 481–487.

7. *Хрустова Н. В., Шишкина Л. Н.* Роль пероксидов в механизме низкотемпературного автоокисления метилолеата и его растворов с липидами // Кинетика и катализ. 2004. Т. 45. № 6. С. 848–858.

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. *Шишкина Л. Н., Кушнирева Е. В., Смотряева М. А.* Новые подходы к оценке биологических последствий воздействия радиации в малых дозах // Радиац. биол. Радиоэкология. 2004. Т. 44. № 3. С. 289–295.

10. *Anisimov V. N., Popovich I. G., Zabezhinskii M. A.* et al. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcirogen // Biochim. biophys. Acta. 2006. Vol. 1757. P. 573–589.

11. *Hensley K., Robinson K. A., Gabbita P.* et al. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury // Free Radic. Biol. & Med. 2000. Vol. 28. № 10. P. 1456–1462.

12. *Membrane Lipid Oxidation* / Eds. C. Vigo-Perfley, B. Raton, A. Arbor. Vol. III. Boston: CRC Press, 1991.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 510–513

*L. N. Shishkina, M. A. Smotryaeva, M. A. Klimovich, M. V. Kozlov, V. V. Urnysheva*

**THE CHANGE OF THE STATE OF THE LIPID PEROXIDATION SYSTEM IN TISSUES OF DIFFERENT SPECIES RODENTS DURING AGING**

N. M. Emanuel Institute of biochemical Physics RAS, 4 ul. Kosygina, Moscow 119334; e-mail: shishkina@sky.chph.ras.ru

The comparative investigation of parameters of the physicochemical regulatory system of the lipid peroxidation (LPO) in liver, spleen and blood components of laboratory rodents of 5 strains and species was carried out. The interrelation between the LPO intensity and the cell-free DNA content in the blood plasma of mice has been shown. The absence of the same type and direct changes of the LPO regulatory system parameters during aging was shown. This is due to modifying effect of those factors as season, the lipid evalability by antioxidants, the species and sex of rodent, diet on the lipid exchange.

***Key words***: *laboratory rodents, lipid peroxidation, regulation, cell-free DNA*