

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Геронтология *in silico*

Молекулярные и физиологические
механизмы старения

Факторы окружающей среды и
старение

Патогенез и терапия заболеваний
у пожилых

Профилактика преждевременного
старения

Социальная геронтология

Advances in Gerontology

2007 № 1
Том 20
Volume 20

**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2007

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

ADVANCES in GERONTOLOGY

V o l u m e 2 0, № 1

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:

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

Published since 1997

Indexed in Index Medicus / MEDLINE

St.PETERSBURG • 2007

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 2 0, № 1

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет:

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

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

Успехи геронтологии.—Санкт-Петербург: Эскулап, 2006, Т. 20, № 1, 144 с., илл.

**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 01.03.2007 г. Формат бумаги 60×90¹/₈. Печать офсетная. Печ. л. 18.

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Яшин А.И., Романюха А.А., Михальский А.И., Новосельцев В.Н., Украинцева С.В., Халыавкин А.В., Анисимов В.Н.

Геронтология *in silico*: становление новой дисциплины

Мамаев В.Б., Царин А.А.

Историческая динамика возрастной смертности: 2. Половой диморфизм и методические вопросы вычислений

Березкин В.Г., Буляница А.Л.

О некоторых демографических характеристиках членов Российской академии наук в XX веке

Шапошников М.В., Москалев А.А.

Влияние дисгенной стерильности на половой диморфизм по продолжительности жизни у *Drosophila Melanogaster*

Полякова В.О.

Экспрессия серотонина и эндотелина-1 в тимусе человека при старении

Чалисова Н.И., Закуцкий А.Н., Анискина А.И., Филиппов С.В., Зеэюлин П.Н.

Влияние аргинина и его метаболитов на органотипическую культуру тканей молодых и старых крыс

Чалисова Н.И., Рыжак Г.А., Войтон Е.В.

Модулирующее действие пептидов на развитие эксплантатов кожи в органотипической культуре

Терешина Е.В.

Роль жирных кислот в развитии возрастного окислительного стресса. Гипотеза

Виноградова И.А., Илюха В.А., Федорова А.С., Хижкин Е. А., Унжаков А.Р., Юнаш В.Д.

Возрастные изменения физической работоспособности и некоторых биохимических показателей мышц крыс под влиянием световых режимов и препаратов эпифиза

Коркушко О.В., Лапин Б.А., Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б., Венгерин А.А., Антонюк-Щеглова И.А., Магдич Л.В.

Нормализующее влияние пептидов эпифиза на суточный ритм мелатонина у старых обезьян и людей пожилого возраста

Лабунец И.Ф.

Влияние биологически активных факторов тимуса на мелатонин-образующую функцию эпифиза у животных разного возраста: возможные механизмы

7 Yashin A.I., Romanioukha A.A., Mikhalski A.I., Novoseltsev V.N., Ukraintseva S.V., Khalyavkin A.V., Anisimov V.N.

Gerontology *in silico*: the emergence of a new discipline

20 Mamaev V.B., Tsarin A.A.

Historical dynamics of age-related mortality: 2. Sexual dimorphism and calculation issues

29 Berezkin V.G., Bulyanitsa A.L.

On some demographic characteristics of the members of the Russian Academy of Sciences in the 20th century

40 Shaposhnikov M.V., Moskalev A.A.

The influence of dysgenic sterility on sexual dimorphism of life span in *Drosophila Melanogaster*

47 Polyakova V.O.

Serotonin and endothelin-1 expression in human thymus in aging

52 Chalisova N.I., Zakutski A.N., Aniskina A.I., Filippov S.V., Zezyulin P.N.

The arginine and its metabolites effect on the rat myocardium in organotypic tissue culture in young and old rats

56 Chalisova N.I., Ryzhak G.A., Voiton E.V.

Modulating effect of peptides on the development of skin explants in the organotypical culture

59 Tereshina H.V.

A role of fatty acids in the development of oxidative stress in aging. A hypothesis

66 Vinogradova I.A., Ilyukha V.A., Fedorova A.S., Chizhkin E.A., Unzhakov A.R., Yunash V.D.

Age-related changes of exercise capacity and some biochemical indices of rat muscles under influence of different light conditions and pineal preparations

74 Korkushko O.V., Lapin B.A., Goncharova N.D., Khavinson V.Kh., Shatilo V.B., Vengerin A.A., Antonuk-Scheglova I.A., Magdich L.V.

Normalizing effect of the pineal gland peptides on the daily melatonin rhythm in old monkeys and elderly people

86 Labunets I.F.

Thymic factors influence on melatonin-producing pineal function in mice of different age: the possible mechanisms

<i>Губина-Вакулук Г.И., Бондаренко Л.А., Сотник Н.Н.</i>	92	<i>Gubina-Vackulyk G.I., Bondarenko L.A., Sotnyk N.N.</i>
Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения пинеальной железы		Long round-the-clock illumination as a factor of accelerated ageing of pineal gland
<i>Алишев Н.В., Вашкевич А.А., Драбкин Б.А., Королева Т.М., Косицкая Л.С., Шубик В.М.</i>	96	<i>Alishev N.V., Vashkevich A.A., Drabkin B.A., Koroleva T.M., Kosickaja L.S., Shubik V.M.</i>
Ускоренное старение иммунной системы у ветеранов подразделений особого риска		Accelerated aging of immune system of the veterans of special risk subdivisions
<i>Мякотных В.С., Ямпольская В.В., Самойлова В.Н., Бальберт А.А., Боровкова Т.А., Мещанинов В.Н., Матвеева О.Н.</i>	112	<i>Myakotnykh V.S., Yampolskaya V.V., Samoilova V.N., Balbert A.A., Borovkova T.A., Meschaninov V.N., Matveyeva O.N.</i>
Ускоренное старение участников современных вооруженных конфликтов с последствиями боевой закрытой черепно-мозговой травмы и алкогольной зависимостью		Accelerated senescence of armed conflicts participants suffering from the consequences of war cranial-cerebral trauma and alcoholism
<i>Ткаченко Т.Б., Бобров А.П., Рыжак Г.А.</i>	118	<i>Tkachenko T.B., Bobrov A.P., Ryzhak G.A.</i>
Возрастные особенности слизистой оболочки полости рта		Age-related oral mucosa alterations
<i>Ботабаев Б.К.</i>	121	<i>Botabaev B.K.</i>
Оптимизация остеоинтеграции при дентальной имплантации у лиц пожилого возраста		Optimizing osteointegration in dental implantation to elderly patients
<i>Карпов А.В.</i>	125	<i>Karpov A.V.</i>
Комплексное лечение атеросклеротических поражений абдоминального сегмента аорты, периферических артерий с критической ишемией нижних конечностей у больных преклонного и старческого возраста		Complex treatment of atherosclerotic lesions of the aorta abdominal segment and of the peripheral arteries, with critical ischemia of the lower extremities in senior patients
<i>Карпов А.В.</i>	130	<i>Karpov A.V.</i>
Сочетанные операции при критической ишемии нижних конечностей у больных преклонного и старческого возраста с генерализованным атеросклерозом		Combined operations in cases of critical ischemia of the lower extremities in senior patients with generalized atherosclerosis
<i>Ильницкий А.Н., Процаев К.И.</i>	135	<i>Ilitski A.N., Prashchayev K.I.</i>
Кинезотерапия при хронической терапевтической патологии в пожилом возрасте		Physical training in chronic therapeutical diseases in aged patients
<i>Козлова Т.З.</i>	140	<i>Kozlova T.Z.</i>
Сравнительный анализ самоактуализации и самооценок пенсионеров		Comparative analysis of self-actualization and self-esteem of pensioners

*А.И. Яшин¹, А.А. Романюха², А.И. Михальский³, В.Н. Новосельцев³,
С.В. Украинцева¹, А.В. Халявкин⁴, В.Н. Анисимов⁵*

ГЕРОНТОЛОГИЯ *IN SILICO*: СТАНОВЛЕНИЕ НОВОЙ ДИСЦИПЛИНЫ*

¹ Университет Дюка, Дюрам, Северная Каролина, 27708 США; e-mail: yashin@cds.duke.edu;

² Институт вычислительной математики РАН, 119991 Москва, ул. Губкина, 8; e-mail: eburg@inm.ras.ru;

³ Институт проблем управления РАН, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 65;

⁴ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, 119991 Москва, ул. Косыгина, 4; e-mail: ab3711@mail.sitek.ru;

⁵ НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Росздрава, 197758 Санкт-Петербург, Песочный-2; e-mail: aging@mail.ru

В статье изложены современные представления о месте математического моделирования старения и возрастной патологии в настоящем и будущем геронтологии. Дается обзор перспективных направлений в исследованиях старения, включая анализы демографических процессов, молекулярных, клеточных и физиологических механизмов старения, роли повреждений и репарации ДНК, пролиферации и апоптоза, в которых применение математического моделирования имеет большие перспективы. Особое внимание уделено результатам и перспективам математического моделирования в экспериментальной геронтологии, включая моделирование старения лабораторных животных (червей, мух, мышей, крыс) и человека.

Ключевые слова: геронтология, математические и компьютерные модели, эксперимент.

Применение моделей к анализу данных в биологии, медицине, демографии, здравоохранении, геронтологии, как, впрочем, и в других науках, направлено на решение конкретных проблем, связанных с объяснением этих данных, проверкой гипотез о механизмах соответствующих явлений, выявлением новых связей и эффектов и др. Формулировка проблем, которые, с одной стороны, имели бы научную или прикладную значимость, а с другой допускали возможность эффективного решения средствами математического моделирования, является одним из важнейших этапов этой работы. На этом этапе необходим активный диалог между теми, кто генерирует данные (или, во всяком случае, в них разбирается, например, экспериментаторами), и специалистами, имеющими опыт и владеющими средствами моделирования и математической обработки данных. Необходимость такого диалога начинают понимать организаторы науки. Ради этого иницируются междисциплинарные исследования и проекты, проводятся научные совещания и тематические конференции с участием представителей разных областей знаний. Эти меры отражают

понимание необходимости выработки единой платформы, на основе которой можно было бы реализовать потенциал системных междисциплинарных исследований. Постепенно выкристаллизовываются и средства для объединения этих усилий: вычислительные системы, использующие базы данных и знаний для реализации математических моделей соответствующих явлений. Следует отметить, что даже при наличии необходимой базы и встречных интересов у представителей разных дисциплин, реализация такого потенциала требует значительных усилий, времени и адекватной финансовой поддержки.

Старение живых организмов невозможно изучать, оставаясь в рамках одной дисциплины. Исследование этого важнейшего явления ведется в самых разных областях современной науки, начиная с биохимии, молекулярной биологии, генетики и заканчивая демографией и здравоохранением [1, 2, 39, 48–50]. При этом возможности системных исследований процесса старения только начинают проявлять себя и требуют дальнейшего развития. Междисциплинарные барьеры ограничивают возможность систематизации и адекватного использования накопленных данных и знаний о механизмах и факторах, влияющих на этот процесс. Часто неожиданные демографические тренды, необъяснимые эпидемиологические явления, загадочные, парадоксальные выводы из результатов экспериментальных исследований являются следствиями отсутствия системности в исследованиях. Ниже будет описан ряд ситуаций и проблем в демографии и биологии старения, а также результатов экспериментальных исследований, для решения которых может быть полезным применение методов математического моделирования. Приводятся ссылки на работы, в которых методы математического моделирования были успешно применены к задачам обработки данных

* Работа поддержана грантами НШ-5054-2006.4 Президента РФ, РФФИ (04-01-00579-а), Института демографических исследований общества им. Макса Планка (Росток, Германия).

о старении, с понятным биологам и врачам объяснением использованных методов и полученных результатов.

Популяционные тренды продолжают удивлять демографов

Несмотря на тот факт, что тренды состояния здоровья и долголетия человеческой популяции были в центре внимания многочисленных исследований в течение прошлого столетия и продолжают оставаться важными объектами изучения в настоящее время, многие демографические тенденции оказались неожиданными и продолжают удивлять демографов. Ожидаемая продолжительность жизни в большинстве развитых и развивающихся стран увеличивается [96], несмотря на пессимистические прогнозы ряда специалистов [97]. Процесс «ректангуляризации» функции дожития (типичный тренд снижения смертности в первой половине прошлого столетия) неожиданно сменился на почти параллельный сдвиг всей кривой дожития вправо во второй половине XX в. [129], породив беспрецедентный рост доли столетних в популяциях развитых стран [120, 136]. Примечательно, что эти изменения не только не были предсказаны, но и оставались незамеченными в течение десятков лет после их реализации.

Неожиданным также оказался и рост заболеваемости аллергическими и аутоиммунными болезнями населения развитых стран [85]. Во второй половине прошлого века заболеваемость и распространенность астмы в развитых странах увеличилась в несколько раз [51, 108, 110, 111]. Причины, порождающие подобные тренды, остаются пока неизвестными. Рост заболеваемости болезнью Альцгеймера напоминает эпидемию и остается необъясненным [106, 118]. Несмотря на то, что, начиная с 1990 г. в некоторых странах (США, Дания, Швеция) обозначилась тенденция к уменьшению общего риска заболеть злокачественными новообразованиями [73, 74, 88, 102, 116], в большинстве других стран этот риск продолжает увеличиваться [21, 33, 73, 116]. Это происходит на фоне повсеместного уменьшения риска рака, связанного с инфекционными причинами [72, 73, 116, 117], и тенденции в снижении риска заболеть рядом распространенных форм рака (рак легких и рак простаты у мужчин, рак яичника у женщин, рак кишечника и лейкемия у обоих полов) [73, 102]. Для целого ряда других форм рака (рак кожи, почек, печени, щитовидной железы) этот риск продолжает увеличиваться [73, 102]. Какие силы и механизмы стоят за этими изменениями? Насколько можно предвидеть такие изменения? Можно ли их контролировать, и если да, то до какой степени?

Специального анализа и обсуждения требует демографическая ситуация в России. Кризис смертности, проявившийся в последние десятилетия существования СССР, продолжается до настоящего времени. Смертность в РФ достигла пика в 1994 г., и ее отно-

сительное снижение пока не привело к кардинальному улучшению ситуации. В результате ожидаемая продолжительность жизни при рождении в России составила в 2003 г. 58,5 лет у мужчин и 71,8 лет у женщин. В 1965 г. эти цифры составляли 64,5 и 73,3 года [7, 31, 32, 37]. В сочетании с постоянно снижающейся рождаемостью это ведет к уменьшению населения России, в которой уже сейчас число смертей превышает число рождений.

Утверждения о свершившемся эпидемическом переходе могут оказаться преждевременными

Возврат многих «побежденных» инфекционных заболеваний и появление новых подвергает сомнению простой необратимый переход от эпохи инфекционных патологий к эпохе дегенеративных хронических заболеваний и «болезней цивилизации» [98]. Недавний анализ показал рост заболеваемости, вызванной более 175 уже «побежденными» патогенами (более 12% известных), и что с 1973 г. зарегистрировано 37 новых болезней [113]. В настоящее время человечество не располагает надежным инструментом для предсказания будущих изменений спектра инфекционной заболеваемости и оценки опасности, связанной с возможностью новых эпидемий, вызванных мутантными бактериями и вирусами, адаптированными к имеющимся антибиотикам и другим лекарствам. Стала осознаться необходимость экспозиции организма к патогенам для стимуляции развития инфраструктуры системы иммунной защиты. Однако delicate динамические соотношения между качественным составом и уровнями антигенной нагрузки и адекватным развитием иммунной системы еще недостаточно изучены [34–36]. Большой потенциал для решения подобных задач имеет изучение скрытых компонент эпидемиологического процесса, в частности эпидемии СПИД/ВИЧ [16], эффектов воздействия малых доз радиации на население и специальные контингенты [10, 11]. Для решения описанных проблем могут успешно применяться принципы, методы и модели, развитые в теории и практике автоматического управления [17–19].

Механизмы пластичности кривой смертности неясны

Экспериментальные и демографические данные обнаруживают высокую пластичность кривой смертности в популяциях лабораторных животных и человека (т. е. широкий диапазон ее изменений в зависимости от факторов внешней среды или генетических манипуляций) [6, 46, 47, 68, 78]. Возможно, что изменения темпа старения организма под влиянием внешних факторов [45, 68, 75, 78] или генетических изменений является одной из причин этого явления [68, 76, 77]. Однако ни диапазон, ни биологические механизмы таких из-

менений не изучены в той степени, которая позволила бы определить причину. Известно также, что в ряде случаев старение оказывается ни при чем. Например, модификация распределения индивидуальной уязвимости к факторам риска в популяции, а также изменение характера стрессовых воздействий на организм могут внести существенный вклад в изменение формы кривых смертности, не меняя темпа индивидуального старения [121, 122, 135]. Как надо правильно поставить популяционный эксперимент и провести обработку полученных данных, чтобы выявить факторы, влияющие на скорость старения организма? Математическое моделирование, вероятно, поможет в поисках ответов на подобные вопросы [8, 19, 22, 24, 29, 90].

Кривая смертности не всегда может служить адекватной мерой индивидуального старения

Многие исследователи, изучающие старение живых организмов, ассоциируют наклон логарифма кривой смертности со скоростью индивидуального старения. В работе [135] показано, что такая интерпретация не всегда уместна. Она может приводить к парадоксальным выводам, например о том, что увеличение средней продолжительности жизни, без соответствующего увеличения максимальной (случай ректангуляризации кривой дожития в популяции) соответствует увеличению скорости индивидуального старения. В действительности эта скорость может не меняться вообще, а изменение формы кривой смертности (или кривой дожития) полностью определяться изменениями факторов внешней среды [135] либо изменением состава популяции вследствие естественной селекции и выбывания из популяции в первую очередь наиболее слабых ее представителей [15, 20, 137].

Ряд допущений, традиционно используемых при анализе популяционных данных, нуждается в пересмотре

Традиционные демографические и эпидемиологические методы анализа данных о старении и продолжительности жизни населения основаны на допущении о независимости показателей, характеризующих состояние отдельных индивидуумов. В то же время хорошо известно, что индивидуальное время жизни, возрастные характеристики начала заболеваний, а также многие другие показатели индивидуальных историй жизни людей в семьях и других группах индивидуумов, объединенных по разным признакам общности, оказываются коррелированными. Учет такой корреляции открывает широкие возможности для генетического анализа демографических данных [125, 126, 131] методами статистического моделирования. При этом подходе идеи, принципы и методы, разработанные в разных дисциплинах, таких как генети-

ческая эпидемиология, генетика поведения, биостатистика и демография, взаимно обогащают друг друга, что повышает эффективность исследований и позволяет получить новые интересные результаты [124, 127].

Моделирование является основой совместного анализа данных, собранных в разных исследованиях и традиционно изучаемых отдельно друг от друга. Объединение их позволяет получить ответы на вопросы, которые невозможно было исследовать, анализируя эти данные по отдельности. Так, например, совместный анализ генетических и демографических данных позволяет получить оценки кривых смертности для групп индивидуумов, являющихся носителями выделенных генетических аллелей или генотипов [133, 134]. Статистическое моделирование становится также основой обработки данных, собранных в продольных исследованиях [128].

Старение сопровождается снижением устойчивости к стрессу

Индивидуальное старение организма может пониматься как возрастное снижение его устойчивости к стрессовым воздействиям, в то время как смертность характеризует шансы его гибели. Чтобы понять, как связаны между собой старение и смертность, нужно, в первую очередь, определить наиболее вероятные механизмы индивидуальной устойчивости к стрессовым воздействиям. Можно выделить три главных стратегии защиты организма от стресса [48, 114]:

- а) первая несет ответственность за восприимчивость организма к стрессу (обеспечивает робастность, т.е. устойчивость);
- б) вторая характеризует его способность быстро восстанавливать минимально необходимые функции (т.е. отвечает за скорость восстановления);
- в) третья обеспечивает полноту и качество восстановления до исходного, дострессового, состояния, путем ремонта поврежденных систем и молекул, а также компенсации их функций.

Наклон логарифма кривой смертности может меняться как в результате стрессовых воздействий, так и в результате изменения стратегий защиты от стресса. Кроме того, этот наклон зависит от распределения индивидуальных характеристик уязвимости индивидуумов по отношению к факторам внешней среды [109, 135].

Среди медиков и геронтологов растет понимание того, что снижение сопротивляемости организма стрессовым воздействиям является универсальным и наиболее важным с точки зрения заболеваемости и смертности проявлением старения. Это снижение имеет три главных фенотипических проявления согласно трем перечисленным выше стратегиям защиты от стресса в организме: (а) организм становится более уязвим к малым стрессам (например, повреждается от воздействий, ранее

не оказывавших эффекта, таких как изменения в питании); (б) организм, после той же самой нагрузки, медленнее восстанавливается до функциональной нормы; (в) некоторые из воздействий, после которых молодой организм полностью восстанавливается, в старости не компенсируются совсем, даже по прошествии долгого времени, и могут привести к возникновению хронической патологии или даже оказаться фатальными [48, 114, 115]. Количественный анализ механизмов стрессоустойчивости и ее снижения с возрастом может быть проведен методами математического моделирования.

Стратегия защиты от стресса может влиять на скорость старения

Чтобы избежать разрушительных последствий воздействия стресса, организм может проявлять гибкость, используя различные стратегии и комбинируя методы защиты. Одна из них связана с изменением робастности (устойчивости) организма. При высокой робастности только стрессовые воздействия большой амплитуды могут проникнуть в организм и произвести разрушения. Другая компонента связана с полнотой ликвидации и компенсации последствий стресса. Качество систем обезвреживания чужеродных агентов, проведения репарации и компенсации неустраняемых дефектов в клетке играют важную роль в предотвращении последующего развития хронической патологии. Наконец, способность к *быстрому* восстановлению (т.е. скорость защитных реакций) может быть определяющей в способности организма выжить сразу после воздействия стресса. В зависимости от природы стресса, та или иная комбинация этих стратегий защиты оказывается наиболее предпочтительной [48, 136].

В добавление к внешним стрессовым воздействиям, некоторые собственные молекулы организма постоянно производят внутренние стрессы, например, вследствие окислительных процессов. Они связаны с постоянным присутствием в организме свободных радикалов — побочных продуктов производства энергии, функционирования иммунной системы, а также химически активных молекул, играющих важную роль в сигнальной системе организма [12, 40, 41]. Свободные радикалы способны повреждать белки, ДНК и другие важные биомолекулы организма. Наличие потенциала регенерации, адекватного этим повреждениям, поддерживает всю систему в работающем состоянии [12]. Недостаточная их компенсация и неполное устранение приводит к ускоренному старению организма [1, 4, 112]. Ресурс, распределяемый на адаптивную компоненту защиты от внешнего стресса, может быть частично использован для устранения окислительных повреждений, а следовательно для замедления процесса старения. Таким образом, внешний стресс способен как ускорять, так и замедлять старение. Все зависит от того, какая комбинация стратегий

защиты соответствует природе конкретного стресса. Математическая модель распределения ресурсов, минимизирующая последствия стрессовых воздействий на организм выбором подходящей комбинации стратегий, позволила бы лучше понять роль стресса в старении и развитии хронических заболеваний.

Роль стрессоустойчивости отдельных клеток в старении организма

Реакция организма на стресс может сопровождаться неблагоприятными изменениями межклеточной среды, например, недостаточным питанием и потреблением кислорода. Нехватка питания или кислорода может повредить клетку и даже дать сигнал к ее самоуничтожению (апоптозу). Уменьшение числа соматических клеток стимулирует деление и последующую дифференцировку стволовых клеток (при наличии таковых), с целью замещения утраченных. В результате увеличивается пропорция молодых, нормально функционирующих клеток. В этом случае стресс способствует обновлению органов и тканей. «Гормезис долголетия» может быть результатом такой реакции. То есть, в пролиферирующей ткани решающую роль для старения всего организма скорее всего играет не накопление повреждений в отдельных клетках, а адекватность механизма замены поврежденных клеток на новые, которая в значительной мере определяется балансом между скоростями апоптоза и производства новых клеток.

В то же время апоптоз клеток в тканях, в которых функционирование стволовых клеток ослаблено (или они отсутствуют вовсе), приводит к снижению возможности ткани выполнять свои функции, а, следовательно, к патологии органа или системы, а затем и к гибели организма [112].

Аллостатическая нагрузка и развитие заболеваний

При повышенной уязвимости или длительном повышении стрессовой нагрузки функционирование организма в новых условиях обеспечивается напряженной работой адаптивных механизмов. Такая нагрузка приводит к систематическому отклонению показателей, характеризующих функционирование физиологических систем от их нормальных значений, наблюдаемых при отсутствии стресса. В результате накапливаются побочные эффекты такой хронической адаптации, которые называют «аллостатической нагрузкой». Накопление побочных эффектов может привести к развитию патологии. Снижение стрессоустойчивости организма в результате старения, при той же самой нагрузке приводит к накоплению побочных эффектов адаптации и возникновению хронических заболеваний. Таким образом, один из механизмов, регулирующих старение и

здоровье, связан с действием стрессовых факторов на организм. В частности, последние исследования [19] показали, что среди женщин старше 65 лет процент лиц с ослабленным здоровьем выше, чем среди мужчин того же возраста. Принимая во внимание, что женщины живут дольше мужчин, можно сделать предположение о разных адаптационных стратегиях защиты организма. Стратегия женского организма заключается в защите жизни ценой частичной потери здоровья, а стратегия мужского организма заключается в защите здоровья даже ценой потери жизни. Количественные аспекты связи старения и здоровья требуют дополнительного исследования с помощью соответствующих математических и компьютерных моделей. Выяснение биологических механизмов реализации этих стратегий позволит повысить эффективность мер по сохранению здоровья в пожилом возрасте, увеличивая продолжительность здоровой и активной жизни человека.

Предупредить рак — ускорить старение?

Исследования последних лет показали, что в регуляции старения и рака участвуют одни и те же гены [1, 52, 54, 55]. Продукты определенных генов (например, гена *p53*) предохраняют организм от развития раковой опухоли. Эта защита, однако, имеет побочные эффекты, приводящие к ускорению процессов старения организма. Мутантные мыши с более высокой активностью *p53* характеризуются повышенной устойчивостью к раку и одновременно признаками раннего старения [67]. В противоположность этому носителям мутаций, уменьшающих экспрессию гена *p53*, свойственна повышенная заболеваемость и смертность от рака. Однако максимальная продолжительность жизни среди носителей таких генотипов может быть существенно выше, чем среди тех, кто имеет генотип, соответствующий нормальному уровню продукции белка *p53* [119]. Возможной причиной является неоднозначное влияние апоптоза на риск смертности от распространенных заболеваний. Так, при более активном апоптозе можно ожидать снижения шансов умереть от онкологического заболевания, но повышения шансов смерти в результате перенесенного инсульта или инфаркта миокарда, а при апоптозе менее активном — наоборот. В последнем случае позитивное влияние на смертность от инсульта или инфаркта может быть связано с тем, что пониженная активность апоптоза в постмитотических тканях (например, мозга или сердца) способствует лучшей выживаемости клеток в поврежденных ишемией тканях, благодаря повышенной устойчивости таких клеток к апоптозу, индуцируемому острой ишемией при инсульте или инфаркте. Это, в свою очередь, будет способствовать лучшей выживаемости больных, что, при высокой частоте инсультов и инфарктов среди пожилых, может

обеспечивать преимущество в общей выживаемости носителям таких генотипов, даже с учетом их увеличенных шансов смерти от рака [115, 116].

Замедление старения может значительно увеличить продолжительность активной жизни

Заметим, что механизмы, связывающие старение с возникновением и развитием хронических заболеваний человека, с количественной точки зрения еще совершенно не изучены. Даже гипотетические проработки этого вопроса, с учетом имеющихся экспериментальных данных, полученных на лабораторных животных [1], могут внести существенный вклад в понимание происходящих процессов.

Эксперименты с популяциями мутантных круглых червей *C. elegans* позволили более чем в пять раз увеличить среднюю продолжительность жизни этих животных [69, 82, 83, 99]. Два недавних исследования зафиксировали среднюю продолжительность жизни мутантов, в шесть раз превышающую этот показатель у аналогичных животных дикого типа [71]. В данных экспериментах отмечено сохранение до глубокой старости высокой активности и функционального статуса у представителей долгоживущей популяции, притом, что продолжительность их жизни возростала в шесть раз [63]. Это важное наблюдение показывает, что увеличение продолжительности жизни может сопровождаться увеличением ее активного периода. Сводки генов, мутация или изменение экспрессии которых проявляются заметным увеличением продолжительности жизни лабораторных животных, приведены в обзорах [1, 76, 77]. В экспериментах на мышах и крысах при применении миметиков ограниченной по калорийности диеты, например, антидиабетических средств (фенформина, метформина, диабенола), а также пептидных препаратов эпифиза (эпиталамина и эпиталона), наблюдали не только увеличение продолжительности жизни животных, но и замедление старения репродуктивной системы и уменьшение частоты развития спонтанных новообразований [1, 43, 44, 53, 60, 61, 101].

Экспериментальные исследования связи между процессами старения и развития злокачественных новообразований в популяции трансгенных HER-2/*neu* мышей (предрасположенных к развитию рака молочной железы) позволило установить, что введение умеренных доз мелатонина (гормона шишковидной железы) или метформина увеличивает среднюю продолжительность жизни этих мышей [58–60]. Причем оказалось, что возрастная кривая смертности от рака молочной железы сдвигается вправо вместе с ростом средней продолжительности жизни. Поскольку практически все животные этой линии заболевают раком молочной железы, данный результат предполагает более медленное прогрессирование опухоли в организме с замедленным старением.

Это наблюдение открывает перспективы для разработки и исследования методов одновременной профилактики рака (а также других заболеваний) и старения.

Гормезис и тренировка

Малые дозы стрессовых нагрузок могут приводить к малым повреждениям в организме или не создавать их вовсе. В то же время такие нагрузки могут играть важную сигнальную роль. Так, в экспериментах с червями *C. elegans* непродолжительное нагревание в начале жизни увеличивает среднюю продолжительность жизни на 10%, не причиняя организму вреда [89, 132]. Такие малые дозы могут играть роль сигналов, активируя резервы организма в масштабах, превышающих возникшие повреждения, и увеличивая его устойчивость к последующим стрессам. В результате организм, с активированными таким образом механизмами защиты, оказывается способным сформировать более адекватный отклик на сильный стресс, чем организм без предварительной активации. Это приводит к эффекту гормезиса, характеризующегося относительным увеличением индивидуальной сопротивляемости большему стрессу в результате малого стимула. Яркий пример «поставленного на поток» гормезиса в человеческом обществе — это вакцинации против опасных инфекций, когда малая доза антигена формирует защитную реакцию против опасного уровня экспозиции к тому же антигену в организме. Частые (но не чрезмерные) стрессовые воздействия могут стимулировать развитие «инфраструктуры», обеспечивающей надежную защиту путем формирования более мощного отклика на стрессовый сигнал. Биологические механизмы, вовлеченные в указанные процессы, требуют более детального изучения.

Эффекты тренировки в формировании адаптивного иммунитета

Антигенные факторы, такие как бактерии и вирусы, индуцируют иммунный отклик, который, в свою очередь, стимулирует развитие «иммунологического пространства» (например, объема лимфоидной ткани в организме [103]). Этот объем определяет общее число лимфоцитов в организме. Из этих соображений регулярное стимулирование иммунной системы, особенно в ходе развития организма, может иметь последствия, благоприятные для функционирования иммунной системы в будущем. Аналогично, регулярная творческая деятельность сопровождается прохождением через нейроны интенсивных электрических сигналов, необходимых для записи мозгом новой информации. Этот процесс может стимулировать пролиферацию шванновских клеток, улучшающих изоляционные свойства материала, покрывающего нейронные волокна, тем самым замедляя нейродегенеративные процессы в ходе старения организма. Определение количественной меры такой

стимуляции требует разработки математической модели, описывающей динамические взаимодействия между соответствующими переменными.

Подвергается ли тренировке система обезвреживания чужеродных агентов?

Проникновение в организм чужеродных химических агентов, включая лекарства и пищевые добавки, индуцирует в клетках стрессовый отклик системы детоксикации (обезвреживания), регулируемый семейством генов, принадлежащих семейству цитохромов P450. Удаление нежелательных химических веществ обычно происходит в два этапа. На первом химический агент (который сам по себе не обязательно токсичен) расщепляется до нескольких метаболитов. На втором этапе эти метаболиты реагируют со специальными детоксицирующими ферментами, синтезируемыми клетками организма, после чего конечные продукты выводятся из системы. Некоторые промежуточные продукты, характерные для первой фазы, могут оказаться токсичными и повреждать окружающие макромолекулы (ДНК, РНК, белки), клетки, ткани и органы. Размер повреждений определяется концентрацией промежуточного продукта, степенью его агрессивности, а также скоростью, с которой он выводится из организма. Некоторые из таких продуктов могут быть канцерогенными и увеличивать риск возникновения рака [1, 33], другие могут влиять на скорость старения организма и развития хронических заболеваний.

Исследователи отмечают эффекты гормезиса малых доз токсических веществ [66]. Можно предположить, что молекулярный механизм детоксикации, так же как и механизм иммунной защиты, может наращивать «инфраструктуру» систем обезвреживания под влиянием соответствующих стимулов, т. е. проявлять адаптивные свойства. Исследования указывают на наличие у людей наследуемых различий в чувствительности к химическим агентам. Изучение указанных явлений может оказать существенную помощь в расчетах адекватных стандартов качества окружающей среды, регламентирующих допустимые уровни ее загрязнения. Количественные аспекты описанных явлений требуют детального анализа имеющихся данных, с использованием моделей соответствующих явлений.

Мера сложности биологических систем и здоровье организма

Закономерности функционирования живого организма отражаются в сложном динамическом поведении его физиологических индексов. Изменения многих переменных содержат регулярные колебания — биологические ритмы. Эти колебания происходят в результате биохимических и биофизических процессов, лежащих в основе жизни многоклеточных организмов. Спектр

таких колебаний отражает фундаментальные свойства биологической организации живой особи. Старение и изменения состояния здоровья сопровождаются изменениями этого спектра и могут быть использованы для диагностики заболеваний и преждевременного старения. С другой стороны, некоторые факторы окружающей среды, например, экспозиция к постоянному освещению или химическим канцерогенам, могут нарушать биологические ритмы и сопровождаться ускоренным старением организма [56, 57, 62].

Кроме биологических ритмов, изменения многих физиологических переменных содержат хаотические компоненты, часто интерпретируемые как побочные эффекты взаимодействия факторов и не содержащие полезной информации. Недавние исследования показали, что «хаотическая» составляющая может быть результатом функционирования фундаментальных нелинейных механизмов, регулирующих метаболические и информационные процессы в живом организме. Более того, характеристики таких процессов могут содержать информацию о состоянии организма. Медицинские воздействия, стиль жизни, внешние и внутренние факторы могут влиять на состояние организма, меняя свойства этих нелинейностей. Этот факт открывает новые возможности для лучшего понимания этиологии многих хронических заболеваний, разработки и применения новых лекарственных препаратов и процедур лечения хронических патологий путем изменения нелинейных характеристик соответствующих механизмов. Изучение роли нелинейных зависимостей в процессах старения и развития хронических заболеваний требует разработки соответствующих математических моделей, вычислительных методов и статистических процедур анализа данных. Некоторые результаты исследований в этом направлении представлены в работах [5, 13, 14, 28, 30, 42, 65, 70, 79–81, 84, 93, 100, 123, 130].

Что препятствует развитию междисциплинарного подхода к изучению старения?

Индивидуальное здоровье людей ухудшается с возрастом. Этот факт частично отражен в росте повозрастных рисков заболеваемости и смертности населения, которые являются результатом влияния тысяч внешних и внутренних факторов, меняющихся со временем и возрастом. Многие дисциплины, включая медицину, генетику, эпидемиологию, демографию, биостатистику и др., изучают разнообразные аспекты биологических, физиологических, и популяционных механизмов, формирующих отклик организма на такие воздействия. Быстро накапливающиеся данные и знания в указанных областях уже превышают возможности человеческого мозга (не вооруженного средствами современной биоинформатики) абсорбировать, систематизировать и использовать эту информацию. Междисциплинарные ба-

рьеры создают дополнительные трудности для анализа и синтеза многочисленных результатов исследований, возникновения новых идей и теоретических концепций, способствующих формированию представлений о реальных механизмах, действующих *in vivo*. Эти обстоятельства препятствуют эффективному использованию имеющейся информации о старении организма и его подсистем для создания новых лекарств, развития адекватных стратегий профилактики и лечения, а также разработки адекватных рекомендаций для режима питания и стиля жизни. В результате ограничиваются возможности предвидеть последствия индустриального развития, климатических и других изменений окружающей среды для развития общества. Эти проблемы могут быть решены, если междисциплинарные исследования биологических и физиологических механизмов старения и развития заболеваний будут объединены на основе общей методологической платформы, основанной на развитии взаимосвязанных систем проблемно-ориентированных математических и компьютерных моделей и статистических методов.

Центральная роль геронтологии *in silico* в междисциплинарных исследованиях старения

Поддержание высоких стандартов здоровья населения в меняющихся условиях внешней среды, так же как и их дальнейшее улучшение, требует детальной информации о биологических и физиологических механизмах, регулирующих индивидуальное старение и развитие хронических патологий. Для получения этой информации продолжается сбор и анализ продольных и других данных о динамике индивидуальных изменений состояния здоровья, старении и факторах, оказывающих влияние на эти процессы. Чтобы более подробно прояснить механизмы старения и развития заболеваний, проводятся опыты с лабораторными животными, физиологическими органами и тканями, клеточными культурами, изучаются свойства генов, механизмы их экспрессии и свойства производимых белков.

Важнейшие компоненты этого процесса — систематизация результатов исследований, установление зависимостей между физиологическими переменными и индикаторами здоровья, выяснение подробностей функционирования соответствующих биологических и физиологических механизмов — остаются в значительной степени прерогативой эпидемиологов-аналитиков и экспертов в области специфических патологий (см., например, [1, 9, 40, 41, 107]). Следует отметить, что знания, опыт и интуиция этих людей вносят существенный вклад в решение текущих проблем медицины и практики здравоохранения. В то же время аналитические способности любых специалистов ограничены и не позволяют в полной мере использовать имеющиеся данные и теоретические концепции. Экспертиза позволяет

получить в основном качественные, субъективные оценки. Для обоснования решений о направлении ресурсов в здравоохранение или исследовательские проекты, для разработки и оценки эффективности новых лекарств, процедур лечения и профилактических мер желательны количественные оценки реальных ситуаций, тенденций и фундаментальных механизмов. Таким образом, для формулирования и проверки гипотез о механизмах, порождающих наблюдаемые тренды, оценки объективных тенденций в изменениях эпидемиологических и демографических показателей, а также формулирования направлений развития исследований в области старения и развития хронических и острых патологий в человеческом организме требуются качественно новые подходы к организации и использованию результатов мультидисциплинарных исследований. Указанные проблемы могут быть решены путем построения и использования систем взаимосвязанных математических и компьютерных моделей, способных вычислять количественные оценки процессов старения и развития заболеваний на основе информации, полученной в разных областях исследований. Заметим, что моделирование специфических явлений в биологии, медицине и здравоохранении уже активно используется для выяснения механизмов наблюдаемых явлений, прогнозирования тенденций, объяснения результатов экспериментов, определения приоритетных направлений исследований и пр. [1, 2, 18, 22, 44]. Однако эти модели и разработки не полностью используют имеющуюся междисциплинарную информацию и не имеют целью создание объединяющей методологической и компьютерной платформы для реализации синергетического потенциала междисциплинарных исследований. Создание нового инструмента требует объединения усилий математиков, биостатистиков, специалистов в области вычислительной математики и других исследователей, стремящихся осмыслить и систематизировать знания, имеющиеся в области старения и связанных с ним процессов, с усилиями эпидемиологов, генетиков, биологов, физиологов и других специалистов, изучающих механизмы старения и развития патологических процессов в человеческом организме, организмах животных, а также в популяционных сообществах.

Развитие и старение системы иммунитета: анализ механизмов и возможности управления

Клинические данные показывают, что старение системы иммунитета является одним из ключевых процессов, определяющих продолжительность жизни современного человека. Согласно результатам современных исследований, старение иммунитета определяется двумя основными процессами: сокращением длины теломеров в лимфоцитах, что приводит к потере ими способности делиться при антигенной стимуляции, и значительным

уменьшением количества наивных лимфоцитов, способных распознавать и элиминировать новые патогены, особенно вирусы. Оба эти процесса приводят к тому, что в старшем возрасте нарастают частота и тяжесть инфекционных заболеваний [1, 3, 38, 64]. Это повышает общую активность воспалительных процессов, что, в свою очередь, ускоряет старение сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма. Приведенную схему подтверждают результаты анализа клинических данных. Показано, что у 50–60-летних пациентов с более короткими теломерами в лимфоцитах вероятность погибнуть от сердечно-сосудистых или инфекционных заболеваний в течение следующих 5 лет достоверно выше, чем у пациентов с нормальной или увеличенной длиной теломеров в лимфоцитах [138, 139].

Следовательно, замедление старения иммунной системы позволит увеличить продолжительность жизни, в том числе за счет снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Для исследования возможных методов замедления старения иммунитета и их последствий была разработана математическая модель старения иммунитета [34]. Вычислительные эксперименты с этой моделью показали неоднозначные последствия для большинства возможных методов замедления старения иммунитета. Так, замедление старения тимуса и сохранение его функции улучшает защиту в старшем возрасте, но вызывает снижение иммунной защиты в среднем возрасте. Кроме этого, нельзя исключить, что высокая активность тимуса может снизить репродуктивный потенциал и понизить рождаемость. Снижение антигенной нагрузки благоприятно в юношеском возрасте, однако может повысить уязвимость индивида в среднем и старшем возрасте из-за недостаточного спектра клеток памяти [35, 36]. Например, низкая вирусная нагрузка в детском возрасте приведет к тому, что иммунное пространство (лимфатические узлы) будут заполняться клетками памяти, реагирующими на бактериальные и пищевые антигены. Следствием этого является рост частоты аллергических заболеваний.

Эффективным методом омоложения иммунитета может быть пересадка в старшем возрасте собственных молодых и размноженных стволовых клеток. Однако из-за необходимости сформировать новые клетки памяти такое воздействие приведет к росту частоты инфекционных заболеваний, что опасно для людей старших возрастных групп. Альтернативой инфекционным болезням может стать сложная и длительная программа вакцинаций в условиях стационара.

Реалистичным решением проблемы управления старением иммунитета является разработка схем периодических воздействий, учитывающая естественные ритмы активности различных систем и процессов организма, периоды перестроек гормональной и метаболической регуляции. Очевидно, что такие воздействия должны

включать периодическое изменение режима питания, физической активности, при необходимости воздействия на гормональный статус индивида. Развитие математических моделей, учитывающих такие процессы, является задачей исследований.

Не менее интересным и перспективным является исследование методами математического моделирования влияния антигенной нагрузки на развитие как иммунной системы, так и организма в целом. В работе [105] приводятся результаты моделирования динамики роста массы тела ребенка и его иммунной системы в зависимости от величины и сроков антигенной нагрузки. Эти результаты подтверждают необходимость тщательного учета всех последствий изменений окружающей среды для здоровья и продолжительности жизни индивида. В частности видно, что и избыточная, и пониженная антигенная нагрузка в детстве и особенно в младенчестве могут существенно снижать или увеличивать массу взрослого индивида и уровень его иммунной защиты. Эпидемиологические данные показывают, что такие отклонения уменьшают продолжительность жизни.

Как уже отмечалось, скорость снижения с возрастом иммунной защиты зависит от нескольких внутренних и внешних факторов. В частности, уровень антигенной нагрузки зависит от качества воды, пищи. На скорость уменьшения размеров тимуса влияет качество питания матери во время развития плода и вскармливания [87]. Математическое моделирование позволяет оценить вклад этих процессов в старение иммунитета. В качестве популяционной характеристики старения иммунитета может быть использована смертность от пневмонии, так как причиной этого заболевания и, тем более, летального исхода является значительное ослабление иммунной защиты. В работе [34] приведены результаты описания трендов когортных и поперечных данных по смертности от пневмонии в Италии на протяжении нескольких десятков лет. В частности показано, что эти тренды могут быть описаны только одновременным снижением скорости сокращения длины теломер в стволовой клетке и внешней антигенной нагрузки. Выявленные различия в трендах у мужчин и женщин также допускают биологическую интерпретацию [87]. Результатом такого анализа демографических данных является гипотеза о биологической природе наблюдаемых демографических трендов. Настроенная на конкретные данные модель позволяет построить прогноз изменения скорости старения иммунитета при различных изменениях в окружающей среде, образе жизни, возможных терапевтических вмешательствах.

Моделирование позволяет объединить старые теории старения

Вплоть до настоящего времени среди теорий старения называются теория темпа жизни и пороговая теория;

в обеих суждение о старении делается на основании витальности — «наиболее интегрированной физиологической функции» [104]. Поскольку для витальности так и не найден физиологический эквивалент, был предложен вполне реалистический ее аналог, а именно гомеостатическая способность [26, 33]. Под этим понимается способность организма превращать внешние источники топлива и окислителя во внутриклеточные потоки энергии [23, 25]. Гомеостатическую способность, в отличие от витальности, легко оценить по экспериментальным данным.

Снижение с возрастом витальности, согласно теории темпа жизни, зависит от условий среды. Смерть наступает, когда витальность опускается ниже постоянного порога. Пороговая теория предполагает, что темп снижения с возрастом витальности не зависит от условий среды, но в зависимости от этих условий меняется порог. Как в теории темпа жизни, так и в пороговой теории снижение витальности предполагается линейным. В гомеостатической модели снижение гомеостатической способности (витальности) в каждый момент времени зависит от накопленного оксидативного ущерба. Но и порог также зависит от условий среды [27, 94]. На примере анализа жизненных циклов самца дрозофилы *D. subobscura* в условиях эксперимента [86] было показано, что гомеостатическая модель, основанная на свободнорадикальной теории старения, позволяет обобщить и объединить обе ранние теории старения, теорию темпа жизни и пороговую теорию [91, 92, 95].

Заключение

Таким образом, одним из центральных направлений исследований в современной геронтологии, интенсивно развивающимся параллельно с использованием модельных организмов, является математическое моделирование процессов старения и разработка вычислительных методов анализа индивидуального и популяционного старения. Для описания этого направления оказалось удобным применить термин «*in silico*» — изучение процессов «в кремнии», т.е. на компьютерных моделях. Существовавший до недавнего времени в экспериментальной биологии старения известный скептицизм в отношении математических и компьютерных моделей заменяется растущим интересом экспериментаторов-геронтологов к возможностям новых методов и перспективам проведения комплексных биологических и вычислительных экспериментов. Есть все основания полагать, что математическое моделирование может и должно стать рутинным и удобным для биологов средством формулирования биологически обоснованных и математически корректных гипотез относительно различных аспектов старения и их экспериментальной проверки. Об этом свидетельствует устойчивая тенденция

к совместному проведению лабораторных и вычислительных экспериментальных исследований.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. — СПб.: Наука, 2003.—468 с.
2. Анисимов В.Н. Приоритетные направления фундаментальных исследований в геронтологии: вклад России // Успехи геронтол.—2003.—Т. 12.—С. 9–27.
3. Анисимов В.Н., Соловьев М.В. Эволюция концепций в геронтологии.—СПб.: Эскулап, 1999.—130 с.
4. Бутов А.А., Волков М.А., Анисимов В.Н. Математическая имитационная модель ускоренного старения, индуцированного 5-бромо-2'-дезоксигуанидином // Успехи геронтол.—2001.—Т. 8.—С. 70–76.
5. Бутов А.А., Johnson T., Хрусталева С.А., Яшин А.И. Вопросы применения методов анализа экспрессии генов при изучении процессов старения // Успехи геронтол.—2003.—Вып. 11.—С. 54–66.
6. Голубев А.Г. Численное моделирование идеальных когорт стареющих организмов при соблюдении закона Гомпертца — Мэйкхэма и корреляции Стрелера — Милдвана // Успехи геронтол.—2004.—Т. 15.—С. 36–50.
7. Демографическая модернизация России, 1900–2000 / Под ред. А.Г. Вишневого.—М.: Новое издательство, 2006.—608 с.
8. Демьянов В.Ф. Математическая модель развития и старения // Успехи геронтол.—2005.—Т. 17.—С. 18–28.
9. Дильман В.М. Четыре модели медицины.—Л.: Медицина, 1987.—288 с.
10. Иванов В.К., Цыб А.Ф., Максютюв М.А. и др. Оценка медицинских последствий Чернобыля // Радиация и риск.—2005.—Спец. вып. 3.
11. Иванов В.К., Цыб А.Ф., Панфилов А.П. и др. Оптимизация радиационной защиты: «Дозовая матрица».—М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2006.
12. Кольтовер В.К. Надежность электронного транспорта в биологических системах и роль свободных радикалов кислорода в старении // Пробл. управл.—2004.—№ 4.—С. 40–45.
13. Кременцова А.В. Сходство и различие в закономерности смертности людей и животных // Успехи геронтол.—2004.—Т. 15.—С. 7–13.
14. Крутько В.Н., Славин М.Б., Смирнова Т.М. Математические основы геронтологии / Под ред. д.т.н. В.Н. Крутько (Пробл. геронтол.; Вып. 4).—М.: Едиториал УРСС, 2002.—384 с.
15. Михальский А.И. Методы анализа гетерогенных структур в популяции.—М.: Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, 2002.—64 с.
16. Михальский А.И. Оценка числа ВИЧ инфицированных лиц в населении по наблюдаемой динамике числа выявленных случаев СПИД.—В кн.: Население и кризисы (Демография ВИЧ) / Под ред. Б.П. Денисова.—М.: МГУ, 2005.—№ 11.—С. 75–99.
17. Михальский А.И., Новосельцев В.Н. Количественный анализ и моделирование старения, заболеваемости и смертности // Успехи геронтол.—2005.—Т. 17.—С. 117–129.
18. Михальский А.И., Яшин А.И. Биологическая регуляция и продолжительность жизни // Пробл. управл.—2003.—№ 3.—С. 61–65.
19. Михальский А.И., Яшин А.И. Управление старением и продолжительностью жизни // Пробл. управл.—2004.—№ 4.—С. 46–53.
20. Михальский А.И., Петровский А.И., Яшин А.И. Теория оценивания неоднородных популяций.—М.: Наука, 1989.—128 с.
21. Напалков Н.П. Рак и демографический переход // Вопр. онкол.—2004.—Т. 50.—С. 127–144.
22. Новосельцев В.Н. Моделирование естественных технологий организма для исследования процессов управления его жизнедеятельностью // Автоматика и телемеханика.—1992.—№ 12.—С. 96–105.
23. Новосельцев В.Н. Математическое моделирование организма // Наука в России.—2003.—№ 1.—С. 52–58.
24. Новосельцев В.Н. Механизмы управления процессами старения и продолжительности жизни // Пробл. управл.—2004.—№ 4.—С. 16–18.
25. Новосельцев В.Н., Яшин А.И. Почему мы стареем: математические модели истории жизни // Инф. технол. в здравоохран.—2002.—№ 5–7.—С. 2–11.
26. Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А., Яшин А.И. Старение насекомых. II. Гомеостатическая модель // Успехи геронтол.—2000.—Т. 4.—С. 132–140.
27. Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А., Яшин А.И. Математические модели истории жизни и баланса ресурсов // Успехи геронтол.—2001.—Т. 7.—С. 52–64.
28. Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А., Яшин А.И. Математическое моделирование в геронтологии — стратегические перспективы // Успехи геронтол.—2003.—Т. 12.—С. 149–165.
29. Новосельцев В.Н., Аркин Р., Новосельцева Ж.А., Яшин А.И. Междисциплинарное моделирование системных механизмов управления репродукцией и старением // Пробл. управл.—2004.—№ 4.—С. 27–40.
30. Овсянников Л.Л. Эволюционно оптимальный темп развития организма. Возраст наступления половой зрелости и видоспецифическая продолжительность жизни как параметры, оптимизируемые в эволюции // Журн. общей биол.—1992.—Т. 53.—С. 92–107.
31. Пирожков С.И., Сафарова Г.Л. Тенденции старения населения России и Украины // Успехи геронтол.—2000.—Т. 4.—С. 14–20.
32. Пожилые люди в Российской Федерации: положение, проблемы, перспективы / Национальный доклад.—М.: Права человека, 2002.—56 с.
33. Рак у пожилых / Под ред. Анисимова В.Н., Моисеенко В.М., Хансона К.П.—СПб.: Издательство Н-Л, 2004.—336 с.
34. Романюха А.А. Марчук Г.И., Яшина А.И. Математическая модель возрастных изменений в популяции периферических Т лимфоцитов. Анализ данных и математическое моделирование.—В кн.: Геронтология in silico / Под ред. Марчука Г.И., Анисимова В.Н., Романюхи А.А., Яшина А.И.—М.: изд-во Бином, 2007.—В печати.
35. Санникова Т.Е., Марчук Г.И., Романюха А.А., Яшин А.И. Старение системы иммунитета и динамика смертности. Анализ роли антигенной нагрузки // Успехи геронтол.—2003.—Т. 12.—С. 91–98.
36. Санникова Т.Е., Романюха А.А., Яшин А.И. Старение иммунитета и смертность от респираторных инфекций // Труды междунар. конф. «Продолжительность жизни, старение и модели надежности в здравоохранении, медицине и биологии».—СПб., 2004.—С. 256–262.
37. Сафарова Г.Л., Косолапенко Н.Г., Арутюнов В.А. Региональная дифференциация показателей старения населения России // Успехи геронтол.—2005.—Т. 16.—С. 7–13.
38. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека.—М.: Медицина, 1996.—304 с.
39. Сидоренко А.В., Михайлова О.Н., Анисимов В.Н. Осуществление Мадридского международного плана действий по вопроам старения: роль научных исследований // Успехи геронтол.—2006.—Т. 18.—С. 15–20.
40. Скулачев В.П. Старение организма — особая биологическая функция, а не результат поломки сложной живой системы: биохимическое обоснование концепции Вейсмана // Биохимия.—1997.—Т. 62.—С. 1369–1399.
41. Скулачев В.П. Старение как атавистическая программа, которую можно попытаться отменить // Вестник РАН.—2005.—Т. 75.—С. 831–843.

42. Терехин А.Т., Будилова Е.В. Эволюция жизненного цикла: модели, основанные на оптимизации распределения энергии // Журн. общей биол.—2001.—Т. 62.—С. 286–295.
43. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение.—СПб.: Наука, 2003.—223 с.
44. Хавинсон В.Х., Шатаева Л.К., Бондарев И.Э. Модель взаимодействия регуляторных пептидов с двойной спиралью ДНК // Успехи соврем. биол.—2003.—Т. 123.—С. 467–474.
45. Халявкин А.В. Взаимодействие «организм — среда» и причины старения // Успехи геронтол.—1998.—Т. 2.—С. 43–48.
46. Халявкин А.В., Яшин А.И. Средовая и генетическая модификация картины старения. Границы пластичности // Пробл. старения и долголетия.—2003.—№ 4.—С. 422–425.
47. Халявкин А.В., Яшин А.И. Нормальное старение как следствие реакции управляющих систем организма на внешние сигналы, не способствующие его полному самоподдержанию. I. Биологические предпосылки // Пробл. управл.—2004.—№ 4.—С. 57–61.
48. Яшин А.И., Украинцева С.В. Новые идеи, методы, проблемы в моделировании демографических и эпидемиологических проявления старения // Пробл. управл.—2004.—№ 4.—С. 18–26.
49. Andrews G.R., Sidorenko A., Andrianova L.F., Anisimov V.N. et al. The United Nation Research Agenda on Ageing for the 21st century // Успехи геронтол.—2001.—Т. 7.—С. 7–25.
50. Andrews G.R., Sidorenko A.V., Gutman G. et al. Research on ageing: priorities for the European region // Успехи геронтол.—2006.—Т. 18.—С. 7–14.
51. Akinbami L.J., Schoendorf K.C. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality // Pediatrics.—2002.—Vol. 110.—P. 315–322.
52. Anisimov V.N. Aging and cancer in transgenic and mutant mice // Front. Biosci.—2003.—Vol. 8.—P. S883–902.
53. Anisimov V.N. Insulin/IGF-1 signaling pathway driving aging and cancer as a target for pharmacological intervention // Exp. Gerontol.—2003.—Vol. 38.—P. 1041–1049.
54. Anisimov V.N. The relationship between aging and carcinogenesis: a critical appraisal // Crit. Rev. Oncol. Hematol.—2003.—Vol. 45.—P. 277–304.
55. Anisimov V.N. Biological interactions of aging and carcinogenesis // Cancer Treat. Res.—2005.—Vol. 124.—P. 17–50.
56. Anisimov V.N. Carcinogenic aging.—In: Hormones, Age and Cancer / L.M. Berstein, ed.—St.Petersburg: Nauka, 2005.—P. 112–140.
57. Anisimov V.N. Light pollution, reproductive function and cancer risk // Neuroendocrinol. Lett.—2006.—Vol. 27.—P. 35–52.
58. Anisimov V.N., Alimova I.N., Baturin D.A. et al. The effect of melatonin treatment regimen on mammary adenocarcinoma development in HER-2/neu transgenic mice // Int. J. Cancer.—2003.—Vol. 103.—P. 300–305.
59. Anisimov V.N., Berstein L.M., Egorin P.A. et al. Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice // Exp. Gerontol.—2005.—Vol. 40.—P. 685–693.
60. Anisimov V.N., Berstein L.M., Popovich I.G. et al. Central and peripheral effects of insulin/IGF-1 signaling in aging and cancer. Antidiabetic drugs as geroprotectors and anticarcinogens // Ann. N.Y. Acad. Sci.—2005.—Vol. 1057.—P. 220–234.
61. Anisimov V.N., Semenchenko A.V., Yashin A.I. Insulin and longevity: antidiabetic biguanides as geroprotectors // Biogerontology.—2003.—Vol. 4.—P. 297–307.
62. Anisimov V.N., Ukraintseva S.V., Yashin A.I. Cancer in rodents: Does it tell us about cancer in humans? // Nature Rev. Cancer.—2005.—Vol. 5.—P. 807–819.
63. Arantes-Oliveira N., Berman J.R., Kenyon C. Healthy animals with extreme longevity // Science.—2003.—Vol. 302.—P. 611.
64. Aspinall R. Longevity and the immune response // Biogerontology.—2000.—Vol. 1.—P. 273–278.
65. Bagdonavicius V., Hafdi M.A., Nikulin M. Analysis of survival data with cross-effects of survival function // Biostatistics.—2004.—Vol. 5.—P. 415–425.
66. Calabrese E.J., Baldwin L.A. Hormesis: a generalizable and unifying hypothesis // Crit. Rev. Toxicol.—2001.—Vol. 4—5.—P. 353–424.
67. Donehower L. Does p53 affect organismal aging? // J. Cellular Physiol.—2002.—Vol. 192.—P. 23–33.
68. Finch C.E. Comparative perspectives on plasticity in human aging and life spans.—In: Between Zeus and the Salmon. The Biodemography of Aging / Ed. by K.W. Wachter and C.E. Finch.—Washington: Natl. Acad. Press, 1997.—P. 245–268.
69. Gems D., Sutton A.J., Sundermeyer M.L. et al. Two pleiotropic classes of daf-2 mutation affect larval arrest, adult behavior, reproduction and longevity in *Caenorhabditis elegans* // Genetics.—1998.—Vol. 150.—P. 129–155.
70. Gillespie C.S., Proctor C.J., Boys R.J. et al. Mathematical model of ageing in yeast // J. Theor. Biol.—2004.—Vol. 229.—P. 189–196.
71. Houthoofd K., Braeckman B.P., Johnson T.E., Vanfleteren J.R. Life extension via dietary restriction is independent of the Ins/IGF-1 signaling pathway in *Caenorhabditis elegans* // Exp. Gerontol.—2003.—Vol. 38.—P. 947–954.
72. Howe H.L., Wingo P.A., Thun M.J. et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends // J. Natl. Cancer Inst.—2001.—Vol. 93.—P. 824–842.
73. IARC (The International Agency for Research on Cancer). (1965–2003) Cancer Incidence in Five Continents. Volumes I–VIII.—IARC Sci. Publ. Lyon: IARC Press, 2003.
74. Jemal A., Clegg L.X., Ward E. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2001, with a special feature regarding survival // Cancer.—2004.—Vol. 101.—P. 3–27.
75. Khalyavkin A.V. Influence of environment on the mortality pattern of potentially non-senescent organisms. General approach and comparison with real populations // Успехи геронтол.—2001.—Т. 7.—С. 46–49.
76. Khalyavkin A.V., Yashin A.I. How the analysis of genetic mutations can help us to solve basic problems in gerontology? I. Life-extending genetic modifications in round worm *C. elegans* // Успехи геронтол.—2003.—Т. 11.—P. 34–42.
77. Khalyavkin A.V., Yashin A.I. How the analysis of genetic mutations can help us to solve basic problems in gerontology? II. Life-extending genetic modifications in budding yeast *S. cerevisiae*, fruit fly *D. melanogaster* and laboratory mice *M. musculus* // Успехи геронтол.—2003.—Вып. 12.—С. 45–54.
78. 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.
79. Kirkwood T.B., Proctor C.J. Somatic mutations and ageing in silico // Mech. Ageing Dev.—2003.—Vol. 124.—P. 85–92.
80. Kirkwood T.B.L., Boys R.J., Gillespie C.S. et al. Computer modeling in the study of aging.—In: Handbook of The Biology of Aging, 6th ed. / Masoro E.J., Austad S.N., ed.—Amsterdam: Elsevier Inc., 2006.—P. 334–357.
81. Koltov V.K. Reliability concept as a trend in biophysics of aging // J. Theor. Biol.—1997.—Vol. 184.—P. 157–163.
82. Lakowski B., Hekimi S. Determination of life-span in *Caenorhabditis elegans* by four clock genes // Science.—1996.—Vol. 272.—P. 1010–1013.
83. Larsen P.L., Albert P.S., Riddle D.L. Genes that regulate both development and longevity in *Caenorhabditis elegans* // Genetics.—1995.—Vol. 139.—P. 1567–1583.
84. Longevity, Aging and Degradation Models in Reliability, Public Health, Medicine and Biology. LAD'2004. Vols. 1 and 2/ Antonov V., Huber C., Nikulin M., Polischuk V., eds.—St.Petersburg: State Polytechnical Univ., 2004.—367 p.; 344 p.

85. Mascie-Taylor N., Karim E. The burden of chronic diseases // *Science*.—2003.—Vol. 302.—P. 1567–1570.
86. Maynard Smith J. Temperature and the rate of aging in poikilotherms // *Nature*.—1963.—Vol. 4891.—P. 400–402.
87. McDade T.W. Life history theory and the immune system: steps toward a human ecological immunology // *Am. J. Phys. Anthropol.*—2003.—Vol. 46.—P. 100–125.
88. McKean-Cowdin R., Feigelson H.S., Ross R.K., Pike M.C., Henderson B.E. Declining cancer rates in the 1990s // *J. Clin. Oncol.*—2000.—Vol. 18.—P. 2258–2268.
89. Michalski A.I., Johnson T.E., Cypser J.R., Yashin A.I. Heating stress patterns in *Caenorhabditis elegans* longevity and survivorship // *Biogerontology*.—2001.—Vol. 2.—P. 35–44.
90. Michalski A.I., Yashin A.I. Detection of hormesis effect in longevity: simulation approach for heterogeneous population // *Math. Biosci.*—2002.—Vol. 175.—P. 57–66.
91. Novoseltsev V.N., Arking R., Carey J.R. et al. How an individual fecundity pattern looks in *Drosophila* and medflies // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*—2004.—Vol. 1019.—P. 577–580.
92. Novoseltsev V.N., Arking R., Carey J.R. et al. Individual fecundity and senescence in *Drosophila* and medfly // *J. Gerontol. Biol. Sci.*—2005.—Vol. 60.—P. 953–962.
93. Novoseltsev V.N., Carey J., Liedo P. et al. Anticipation of oxidative damage decelerates aging in virgin female medflies: a hypothesis tested by statistical modeling // *Exp. Gerontol.*—2000.—Vol. 35.—P. 971–987.
94. Novoseltsev V.N., Novoseltseva J.A., Yashin A.I. A homeostatic model of oxidative damage explains paradoxes observed in earlier aging experiments: a fusion and extension of older theories of aging // *Biogerontology*.—2001.—Vol. 2.—P. 127–138.
95. Novoseltsev V.N., Novoseltseva J.A., Boyko S.I., Yashin A.I. What fecundity patterns indicate about aging and longevity: Insights from *Drosophila* studies // *J. Gerontol. Biol. Sci.*—2003.—Vol. 58A.—P. 484–494.
96. Oeppen J., Vaupel J.W. Broken limits to life expectancy // *Science*.—2002.—Vol. 296.—P. 1029–1031.
97. Olshansky S.J., Carnes B.A., Cassel C. In search of Methuselah: estimating the upper limits to human longevity // *Science*.—1990.—Vol. 250.—P. 634–640.
98. Omran A.R. The epidemiologic transition. A theory of the Epidemiology of population change. 1971 // *Bull. World Health Organ.*—2001.—Vol. 79.—P. 161–170.
99. Partridge L., Gems D. Mechanisms of ageing: public or private? // *Nat. Rev. Genet.*—2002.—Vol. 3.—P. 165–175.
100. Pompei F., Wilson R. A quantitative model of cellular senescence influence on cancer and longevity // *Toxicol. Ind. Health*.—2002.—Vol. 18.—P. 365–376.
101. Popovich I.G., Zabezhinski M.A., Egormin P.A. et al. Insulin in aging and cancer: new antidiabetic drug Diabenol as geroprotector and anticarcinogen // *Int. J. Biochem. Cell Biol.*—2005.—Vol. 37.—P. 1117–1129.
102. Ries L.A.G., Harkins D., Krapcho M. et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003, National Cancer Institute. Bethesda, MD; http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/, based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2006.
103. Romanyukha A.A., Yashin A.I. Age related changes in population of peripheral T-cells: Towards a model of immunosenescence // *Mech. Ageing Dev.*—2002.—Vol. 124.—P. 433–445.
104. Rose M.R. *Evolutionary Biology of Aging*.—Oxford: Oxford Univ. Press, 1991.
105. Rudnev S.G., Romanyukha A.A., Yashin A.I. Linking immune life history, ontogenesis and infection burden: A modeling approach // *В печати*.
106. Sadik K., Wilcock G. The increasing burden of Alzheimer disease // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*—2003.—Vol. 17.—P. S75–S79.
107. Sapolsky R.M. Organismal stress and telomeric aging: an unexpected connection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.—2004.—Vol. 101.—P. 17323–17324.
108. Selnes A., Bolle R., Holt J., Lund E. Cumulative incidence of asthma and allergy in north-Norwegian schoolchildren in 1985 and 1995 // *Pediatr. Allergy Immunol.*—2002.—Vol. 3.—P. 58–63.
109. Semenchenko A.V., Anisimov V.N., Yashin A.I. Stressors and antistressors: How do they influence life span in HER-2/neu transgenic mice? // *Exp. Gerontol.*—2004.—Vol. 39.—P. 1499–1511.
110. Senthilselvan A., Lawson J., Rennie D.C., Dosman J.A. Stabilization of an increasing trend in physician-diagnosed asthma prevalence in Saskatchewan, 1991 to 1998 // *Chest*.—2003.—Vol. 124.—P. 438–448.
111. Soriano J.B., Kiri V.A., Maier W.C., Strachan D. Increasing prevalence of asthma in UK primary care during the 1990s // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*—2003.—Vol. 7.—P. 415–421.
112. Terman A., Brunk U.T. Oxidative stress, accumulation of biological «garbage», and aging // *Antioxid. Redox Signal.*—2006.—Vol. 8.—P. 197–204.
113. Ukraintseva S.V., Yashin A.I. Economic progress as cancer risk factor.—In: Proceedings of the 12 AEK Cancer Congress, March 25–28, 2003, W rzburg, Germany, 2003.
114. Ukraintseva S.V., Yashin A.I. Individual aging and cancer risk: How are they related? // *Demogr. Res.*—2003.—Vol. 9–8.—P. 163–196.
115. Ukraintseva S.V., Yashin A.I. Opposite phenotypes of cancer and aging arise from alternative regulation of common signaling pathways // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*—2003.—Vol. 1010.—P. 489–492.
116. Ukraintseva S.V., Yashin A.I. Economic progress as cancer risk factor: Part I. Puzzling facts of cancer epidemiology // WP-2005-021 (2005). <http://www.demogr.mpg.de/papers/working/wp-2005-021.pdf>.
117. Ukraintseva S.V., Yashin A.I. Economic progress as cancer risk factor: Part II. Why is overall cancer risk higher in more developed countries? WP-2005-022 (2005). <http://www.demogr.mpg.de/papers/working/wp-2005-022.pdf>.
118. Ukraintseva S., Sloan F., Arbeev K., Yashin A. Increasing rates of dementia at time of declining mortality from stroke // *Stroke*.—2006.—Vol. 37.—P. 1155–1159.
119. van Heemst D., Mooijaart S.P., Beekman M. et al. Long Life study group. Variation in the human TP53 gene affects old age survival and cancer mortality // *Exp. Gerontol.*—2005.—Vol. 40.—P. 11–15.
120. Vaupel J.W., Jeune B. The emergence and proliferation of centenarians.—In: *Experimental Longevity: from Prehistory to the Present* / Jeune B., Vaupel J.W., ed.—Odense, Denmark: Odense University Press, 1995.—P. 109–116.
121. Vaupel J.W., Manton K.G., Stallard E. The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality // *Demography*.—1979.—Vol. 16.—P. 439–454.
122. Vaupel J. W., Yashin A. I. Heterogeneity's ruses: some surprising effects of selection on population dynamics // *American Statistician*.—1985.—Vol. 39.—P. 176–185.
123. Yakovlev A.Yu., Tsodikov A.D., Anisimov V.N. A new model of aging: specific versions and their application // *Biometrical J.*—1995.—Vol. 37.—P. 435–448.
124. Yashin A.I., Iachine I.A. Genetic analysis of durations: correlated frailty model applied to survival of Danish twins // *Genetic Epidemiology*.—1995.—Vol. 12.—P. 529–538.
125. Yashin A.I., Iachine I.A. How frailty models can be used for evaluating of mortality and longevity limits: taking advantage of an interdisciplinary approach // *Demography*.—1997.—Vol. 34.—P. 1–18.
126. Yashin A.I., Iachine I.A. Dependent hazards in the problem of multivariate survival // *J. Multivariate Analysis*.—1999.—Vol. 71.—P. 241–261.
127. Yashin A.I., Iachine I.A. What difference does the dependence between durations make? // *Life Time Data Analysis*.—1999.—Vol. 5.—P. 5–22.
128. Yashin A.I., Manton K.G. Effects of unobserved and partially observed covariate processes on system failure: a review

of models and estimation strategies // *Statistical Sci.*—1997.—Vol. 12.—P. 20–34.

129. Yashin A.I., Begun A.S., Boiko S.I. et al. The new trends in survival improvement require a revision of traditional gerontological concepts // *Exp. Gerontol.*—2001.—Vol. 37.—P. 157–167.

130. Yashin A.I., Begun A.S., Boiko S.I. et al. New age pattern of survival improvement in Sweden: Does it characterize changes in individual aging? // *Mech. Aging Dev.*—2002.—Vol. 123.—P. 637–647.

131. Yashin A.I., Begun A.Z., Iachine I.A. Genetic factors in susceptibility to death: comparative analysis of bivariate survival models // *J. Epidemiol. Biostatistics.*—1999.—Vol. 4.—P. 53–60.

132. Yashin A.I., Cypser J.W., Johnson T.E., Michalski A.I. et al. Heat shock changes the heterogeneity distribution in populations of *Caenorhabditis elegans*: Does it tell us anything about the biological mechanism of stress response? // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*—2002.—Vol. 57.—P. B83–B92.

133. Yashin A.I., De Benedictis G., Vaupel J.W., et al. Genes, demography, and life span: The contribution of demographic data in genetic studies on aging and longevity // *Am. J. Hum. Genet.*—1999.—Vol. 5.—P. 1178–1193.

134. Yashin A.I., De Benedictis G., Vaupel J.W. et al. Genes and longevity: lessons from studies of centenarians // *J. Gerontol. Biol. Sci.*—2000.—Vol. 55.—P. B319–B328.

135. Yashin A.I., Ukraintseva S.V., Boiko S.I., Arbeeve K.G. Individual aging and mortality rate: How are they related? // *Social Biology.*—2002.—Vol. 49.—P. 206–217.

136. Yashin A.I., Ukraintseva S.V., De Benedictis G. et al. Have the oldest old adults ever been frail in the past? A hypothesis that explains modern trends in survival // *J. Gerontol. Biol. Sci.*—2001.—Vol. 56A.—P. B432–B442.

137. Yashin A.I., Vaupel, J.W., Iachine I.A. Correlated individual frailty: An advantageous approach to survival analysis of bivariate data // *Mathematical Population Stud.*—1995.—Vol. 5.—P. 145–159.

138. Zhu J., Quyyumi A.A., Norman J.E. et al. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels // *Am. J. Cardiol.*—2000.—Vol. 85.—P. 140–146.

139. Zhu J., Nieto F.J., Horne B.D. et al. Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death // *Circulation.*—2001.—Vol. 103.—P. 45–51.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 7–19

*A.I. Yashin¹, A.A. Romanioukha², A.I. Michalski³, V.N. Novoseltsev³, S.V. Ukraintseva¹,
A.V. Khalyavkin⁴, V.N. Anisimov⁵*

GERONTOLOGY IN SILICO: THE EMERGENCE OF A NEW DISCIPLINE

¹ Duke University, Durham, NC, USA; e-mail: yashin@cds.duke.edu; ² Institute of Numerical Mathematics, RAS, Moscow; e-mail: eburg@inm.ras.ru; ³ Institute of Control Sciences, RAS, Moscow; ⁴ N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, RAS, Moscow; ⁵ NN. Petrov Research Institute of Oncology, Pesochny-2, St. Petersburg 197758, Russia; e-mail: aging@mail.ru

In this paper the modern views concerning the place of mathematical and computer modeling of aging and aging related pathologies in the current state and in future developments of gerontology are discussed. The review of most perspective directions of research including analyses of demographic, molecular, cellular, and physiological mechanisms of aging, the roles of damage and reparation of DNA, cell proliferation and apoptosis, where application of mathematical modeling is promising is given. Special attention is paid to the results and perspectives of mathematical modeling in experimental gerontology including modeling of aging and longevity in laboratory animals (nematode worms, fruit flies, mice, rats) and humans.

Key words: gerontology, mathematical and computer modeling, experimental studies of aging.

В.Б. Мамаев, А.А. Царин

ИСТОРИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА ВОЗРАСТНОЙ СМЕРТНОСТИ: 2. ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ И МЕТОДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ВЫЧИСЛЕНИЙ

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, 117997, Москва, ул. Косыгина, 4

В работе исследовалась историческая динамика возрастной смертности мужчин и женщин Финляндии, Швеции, Нидерландов, Дании, Англии, Франции, Италии, Японии, Норвегии, Испании, Швейцарии, США. Показано, что мужская сверхсмертность претерпевает с течением времени закономерные изменения. Во всех изученных странах в последние полвека обнаружена единая закономерность — существенный рост мужской сверхсмертности с последующим спадом. Показано, что незначительное изменение границ аппроксимации при расчете параметров уравнения Гомперца может качественно изменить динамику параметров и, тем самым, повлиять на корреляцию Стрелера–Милдвана.

Ключевые слова: старение, смертность, половой диморфизм, мужская сверхсмертность, историческая динамика, методика, границы аппроксимации, корреляция Стрелера — Милдвана.

Исследователи всегда уделяли пристальное внимание анализу полового различия распределения продолжительности жизни и смертности [2, 5, 7]. Действительно, два почти одинаковых организма, живущие в одинаковых условиях, имеющие небольшие биологические различия, часто совершенно по-разному откликаются на одно и то же воздействие. Поскольку основополагающие биохимические различия полов хорошо изучены, это наводит на мысль о возможности выявления биологических механизмов и смысла реальных различий демографических показателей.

Так как смертность имеет высокую степень зависимости от возраста, можно надеяться, что исследование параметров возрастной смертности позволит количественно оценить процесс старения. Действительно, на экспериментальных животных легко выявить изменение распределения продолжительности жизни под влиянием геронпротекторов [8]. Когда же мы переходим к анализу возрастной смертности человека, задача осложняется постоянно изменяющимися условиями реальной жизни.

Отдельное внимание следует уделить методическим особенностям вычисления параметров возрастной смертности. Отсутствие общепринятого метода расчета параметров аппроксимирующих уравнений порождает огромное разнообразие значений и их интерпрета-

ций. Вопрос о методике вычислений в последнее время встал особенно остро ввиду того, что за последние полвека привычные закономерности смертности стали меняться, а вычисленные значения параметров никак не вписываются в теоретические модели [6], считавшиеся ранее универсальными, такие как теория Стрелера–Милдвана [9].

Материалы и методы

Сведения о смертности были получены из базы данных The Human Mortality Database (<http://www.mortality.org>). Изучались следующие страны и исторические интервалы.

Таблица 1

Страны и исторические интервалы

№	Страна	Исторический интервал, годы
1	Англия	1841–1998
2	Дания	1921–2000
3	Испания	1908–2002
4	Италия	1872–2001
5	Нидерланды	1850–2003
6	Норвегия	1846–2002
7	США	1959–1999
8	Финляндия	1878–2002
9	Франция	1899–2002
10	Швейцария	1876–2002
11	Швеция	1751–2002
12	Япония	1950–1999

Во всех расчетах в настоящей работе использовались поперечные данные о смертности. Кроме того, сюда вошли результаты наших предыдущих исследований, в которых использованы сведения о смертности населения Швеции с 1951 по 1999 г. и Финляндии с 1952 по 2000 гг. из базы данных Всемирной Организации Здравоохранения (WHO Mortality Database, <http://www3.who.int/whosis/>).

Возрастные зависимости смертности аппроксимировали уравнениями Гомперца (1) и Гомперца — Мейкхема (2):

$$m_x = Re^{Ax} \quad (1)$$

$$m_x = C + Re^{Ax}, \quad (2)$$

где x — возраст, m_x — интенсивность смертности в возрасте x , C — фоновая компонента смертности, Re^{Ax} — возрастная компонента смертности, R и A — параметры возрастной смертности, как было описано ранее [6].

Обсуждение результатов

Половой диморфизм возрастной смертности

Со времен Дарвина сверхсмертность самцов рассматривали как «естественное конституционное свойство, обусловленное только полом» [1, 3, 4]. Однако при внимательном анализе такого явления у самцов различных видов животных были выявлены некоторые исключения из этого правила [1, 4]. Еще заметнее неоднозначность этого утверждения видна при исследовании исторической динамики мужской сверхсмертности человека. С течением времени во всех странах сверхсмертность мужчин претерпевает закономерные изменения, а иногда совершенно отсутствует; можно наблюдать периоды ее монотонного нарастания и падения. Очевидно, что на биологические механизмы, приводящие к мужской сверхсмертности, оказывают сильное влияние экологические и социальные факторы.

В исторической динамике смертности и мужской сверхсмертности можно выделить два класса явлений: постепенные изменения (тренды) и быстрые изменения (вспышки или выбросы). В данной работе нас, в основном, интересовали глобальные исторические тенденции. Поэтому сначала оговорим ярко выраженные вспышки, а дальше не будем их принимать во внимание. Как правило, эти вспышки объясняются сильными социальными факторами, которые короткое время воздействуют на всю или большую часть популяции, такие как войны, эпидемии или голод. Во время войны видны вспышки смертности мужчин призывного возраста. При других неблагоприятных явлениях смертность повышена во всех возрастных группах. Но иногда война сопровождается эпидемией, и тогда демографическая картина усложняется. Например, в Швеции хорошо прослеживается связь выбросов сверхсмертности с историческими событиями, указанными в табл. 2.

Таблица 2

Резкие вспышки смертности в Швеции

Годы	Историческое событие
1788–1790	Русско-шведская война
1809	Русско-шведская война
1918	1) Эпидемия «испанки» 2) Финская гражданская война за независимость от России. Шведский полк добровольцев участвовал на стороне Финляндии

В Финляндии вспышки сверхсмертности совпадают со следующими историческими событиями (табл. 3).

Таблица 3

Резкие вспышки смертности в Финляндии

Годы	Историческое событие
1918	1) Эпидемия «испанки» 2) Финская гражданская война за независимость от России Особенно высокая мужская сверхсмертность наблюдается в возрастных группах 15–60 лет. В других возрастных группах этот пик тоже прослеживается, но не так отчетливо
1940–1941	Война с СССР Высокая мужская сверхсмертность в группах 15–45 лет
1944	Война с СССР Высокая мужская сверхсмертность в группах 15–40 лет

Анализируя глобальные тренды исторической динамики сверхсмертности мужчин Швеции с 1751 по 2002 г., можно выделить 8 характерных этапов (табл. 4).

Календарные границы этих интервалов немного отличаются для различных возрастных групп, иногда на 5–10 лет. Реальная картина исторической динамики сверхсмертности мужчин Швеции для отдельных возрастных групп показана на рис. 1. Ясно видно, что первый отчетливый максимум мужской сверхсмертности для возрастных групп 30–34, 40–44, 50–54, 60–64 года появляется в 1830–1850 гг. В 1890–1935 гг. — второй минимум. Затем наступает этап значительного увеличения сверхсмертности, который заканчивается в 1970–1980 гг., и начинается этап глобального снижения сверхсмертности мужчин. Средние значения и стандартные отклонения в указанных исторических этапах во всех возрастных группах мужчин Швеции представлены в табл. 5.

Аналогичные данные для населения Финляндии указаны в табл. 6. Следует отметить более высокие значения коэффициента сверхсмертности мужчин Финляндии в 1970–1985 гг.

Исследуемый для Финляндии исторический диапазон более чем на 100 лет короче, чем в случае с Швецией, и историческая динамика начинается с этапа, соответствующего второму минимуму в Швеции. С 1930 г. начинается этап увеличения сверхсмертности более значительной, чем в Швеции (табл. 6). Мужская сверхсмертность в группах 10–40 лет держится на низком уровне до 1940 г. Затем начинается этап увеличения сверхсмертности, при этом значительно увеличивается вариабельность ее значения, т.к. это происходит на фоне снижения смертности до очень низких величин.

Основные этапы глобальных изменений сверхсмертности мужчин Швеции

Годы	Описание этапа
1751–1800	Во многих возрастных группах мужская сверхсмертность минимальна
1800–1830	В возрастных группах с 25 до 84 лет наблюдается рост мужской сверхсмертности
1830–1850	Наблюдается относительно высокая мужская сверхсмертность
1850–1890	Мужская сверхсмертность во всех возрастных группах снижается
1890–1935	Период с низкой мужской сверхсмертностью во всех возрастных группах, иногда мужская смертность даже ниже, чем женская
1935–1970	Рост мужской сверхсмертности во всех возрастных группах. Чем старше группа, тем позже начинается и заканчивается данный этап. В группе 10–15 лет границы этого периода — 1935–1950 гг., тогда как в группе 80–85 лет — 1960–1990 гг.
1970–1989	Период с высокой мужской сверхсмертностью
1990–2002	Начиная с возраста 45 лет, в этот период мужская сверхсмертность заметно падает. В младших возрастных группах динамика различается. В некоторых группах незначительно падает, в некоторых остается на достигнутом значении; в группе 30–35 лет мужская сверхсмертность даже немного растет. Но общего в этих группах то, что сильно увеличиваются колебания значений от года к году. Это объясняется низким общим уровнем смертности, что приводит к сильным вариациям отношения мужской смертности к женской

Значение сверхсмертности мужчин Швеции на основных исторических этапах

Возраст, лет	Средний показатель ($m_m/m_{ж}$)				
	годы				
	1751–1800	1830–1850	1890–1935	1970–1989	1990–2002
10–14	1,10±0,10	1,06±0,05	0,92±0,08	1,48±0,34	1,18±0,34
15–19	1,10±0,12	1,02±0,06	1,00±0,06	2,22±0,22	1,96±0,34
20–24	1,29±0,15	1,25±0,07	1,18±0,10	2,71±0,31	2,69±0,49
25–29	1,18±0,18	1,28±0,08	1,07±0,06	2,34±0,21	2,41±0,27
30–34	1,05±0,16	1,27±0,08	1,03±0,07	2,04±0,20	2,10±0,24
35–39	1,12±0,17	1,32±0,06	1,04±0,06	1,83±0,14	1,86±0,17
40–44	1,11±0,10	1,37±0,08	1,08±0,06	1,76±0,11	1,71±0,12
45–49	1,30±0,11	1,47±0,11	1,17±0,08	1,76±0,14	1,54±0,08
50–54	1,31±0,09	1,43±0,08	1,20±0,08	1,83±0,11	1,58±0,09
55–59	1,27±0,09	1,34±0,06	1,24±0,07	1,95±0,09	1,65±0,14
60–64	1,15±0,08	1,26±0,05	1,21±0,05	2,00±0,09	1,78±0,11
65–69	1,13±0,06	1,20±0,05	1,16±0,04	1,99±0,09	1,85±0,09
70–74	1,05±0,07	1,13±0,04	1,12±0,04	1,84±0,11	1,84±0,07
75–79	1,05±0,06	1,13±0,04	1,10±0,04	1,64±0,12	1,74±0,05
80–84	1,06±0,06	1,15±0,05	1,10±0,04	1,46±0,09	1,56±0,03

С 1970 г. начинается последний этап снижения сверхсмертности, который раньше и отчетливее происходит в возрастных группах 40–45, 45–49, 50–54, 55–59, 60–64 года. В более молодых и старших группах снижения менее очевидны или вообще отсутствуют.

Подобную картину исторической динамики сверхсмертности мужчин наблюдали и для Нидерландов (рис. 2). Интересно отметить, что для возрастной группы 45–49 лет сверхсмертность мужчин с 1905 по 1932 гг. была ниже единицы, т.е. в этот момент, наоборот, зарегистрирована сверхсмертность женщин. Кроме того, совершенно отчетливо видна зависимость времени

наступления максимальной сверхсмертности от возраста группы (чем старше группа, тем позднее наступает максимум). Причем эту зависимость нельзя объяснить движением когорт по линии жизни. Когорты опережают движение максимума в календарном времени.

В проанализированных выше данных по Швеции, Финляндии и Нидерландам видна общая закономерность, заключающаяся в росте мужской сверхсмертности к 1980 г. с последующим спадом. Для того чтобы выяснить, насколько глобальна эта тенденция, дополнительно были изучены статистические данные о населении следующих стран: Дания, Англия, Франция,

Таблица 6

Значение сверхсмертности мужчин Финляндии на основных исторических этапах

Возраст, лет	Средний показатель ($m_m/m_{ж}$)		
	годы		
	1878–1900	1970–1985	1990–2002
10–14	0,93±0,06	1,81±0,37	1,46±0,44
15–19	0,90±0,07	2,83±0,29	2,71±0,54
20–24	1,17±0,07	3,50±0,39	3,29±0,46
25–29	1,06±0,07	3,11±0,34	3,43±0,56
30–34	0,97±0,05	3,02±0,38	2,90±0,42
35–39	1,03±0,07	2,89±0,26	2,67±0,39
40–44	1,13±0,05	2,80±0,25	2,50±0,23
45–49	1,33±0,06	2,99±0,22	2,40±0,18
50–54	1,34±0,07	3,02±0,22	2,38±0,14
55–59	1,29±0,06	2,89±0,15	2,54±0,15
60–64	1,23±0,04	2,67±0,14	2,50±0,16
65–69	1,14±0,03	2,33±0,13	2,36±0,10
70–74	1,15±0,05	1,93±0,13	2,08±0,07
75–79	1,11±0,05	1,60±0,14	1,76±0,05
80–84	1,17±0,08	1,38±0,10	1,51±0,05

Италия, Япония, Норвегия, Испания, Швейцария, США.

Как оказалось, рост мужской сверхсмертности с последующим спадом в диапазоне 1960–2000 гг. наблюдается во всех рассмотренных странах. Границы и положение максимума для разных стран различаются. Величина отношения мужской смертности к женской также различна для разных стран. Запаздывание максимума в старших возрастных группах по сравнению с младшими наблюдается во всех странах. Наиболее четко данное явление наблюдается в старших возрастных группах, начиная с 40–50 лет. В различных возрастных группах и в различных странах встречаются несколько типов динамики самих коэффициентов смертности в этот период. Женская смертность во всех случаях, за редким исключением, монотонно снижается. Мужская же смертность может или снижаться медленнее женской, или сохранять постоянное значение, или даже расти. После достижения максимума мужской сверхсмертности значение коэффициента мужской смертности начинает снижаться, приближаясь к значению коэффициента женской смертности, но, пока, не достигая его (как видно на рис. 1 и 2).

Пытаться объяснить найденные явления нам представляется преждевременным. Необходимо дальнейшее исследование в нескольких направлениях: 1) анализ географических закономерностей для выявления роли географических и этнографических особенностей, 2) анализ социальных изменений в исследуемых странах в эти периоды, 3) анализ вклада различных причин смерти в общий коэффициент смертности.

Возрастные зависимости сверхсмертности мужчин

Возрастные зависимости значения сверхсмертности мужчин Финляндии представлены на рис. 3. Вероятно, их максимумы отражают различные причины смерти в различные возрастные периоды. Первый (в младших возрастных группах) — смертность от несчастных случаев. Второй (в старших возрастных группах) — от болезней системы кровообращения. Продолжая рассмотрение исторической динамики (рис. 3), можно видеть, как росла сверхсмертность до 1980 г., особенно в младших группах, и ее снижение к 2002 г. При этом также происходит перемещение второго максимума с 52,5 лет до 62,5 лет. Причем эти перемещения происходят на фоне постоянного снижения смертности у мужчин и женщин во всех возрастных группах.

Возрастная кинетика смертности мужчин и женщин

Совершенно очевидно, что не только сверхсмертность мужчин, но и сама величина смертности мужчин и женщин имеют сильную зависимость от возраста, причем процесс старения оказывает определяющую роль. Анализ полового диморфизма возрастной динамики смертности является необходимым базисом для решения проблемы взаимовлияния половых гормонов и старения. Однако кажущаяся простота интерпретации кинетических параметров возрастной смертности осложняется целым рядом методических вопросов их вычисления.

При вычислении кинетических параметров возрастной смертности необходимо определиться с возрастным диапазоном аппроксимации и аппроксимирующим уравнением. Диапазон аппроксимации и используемое уравнение тесно связаны друг с другом, поскольку, выбрав диапазон аппроксимации, мы вынуждены выбрать то уравнение, которое описывает этот диапазон, и, наоборот, выбрав уравнение, мы должны принять тот диапазон, в котором данное уравнение хорошо согласуется с реальными данными.

Так как увеличение возрастной смертности начинается в возрастном интервале 10–14 лет, то примем его как минимальный возраст, который имеет смысл исследовать для наших целей. Но, как известно, участок кривой смертности, наиболее близкий к экспоненциальной зависимости, начинается приблизительно в 30–40 лет, в зависимости от страны и исторического периода. Мы исследуем чувствительность конечного результата к положению нижней границы аппроксимации, проведя две серии расчетов. Максимальный возраст определяется наличием соответствующей статистики в доступных базах данных и достоверностью данных для этого воз-

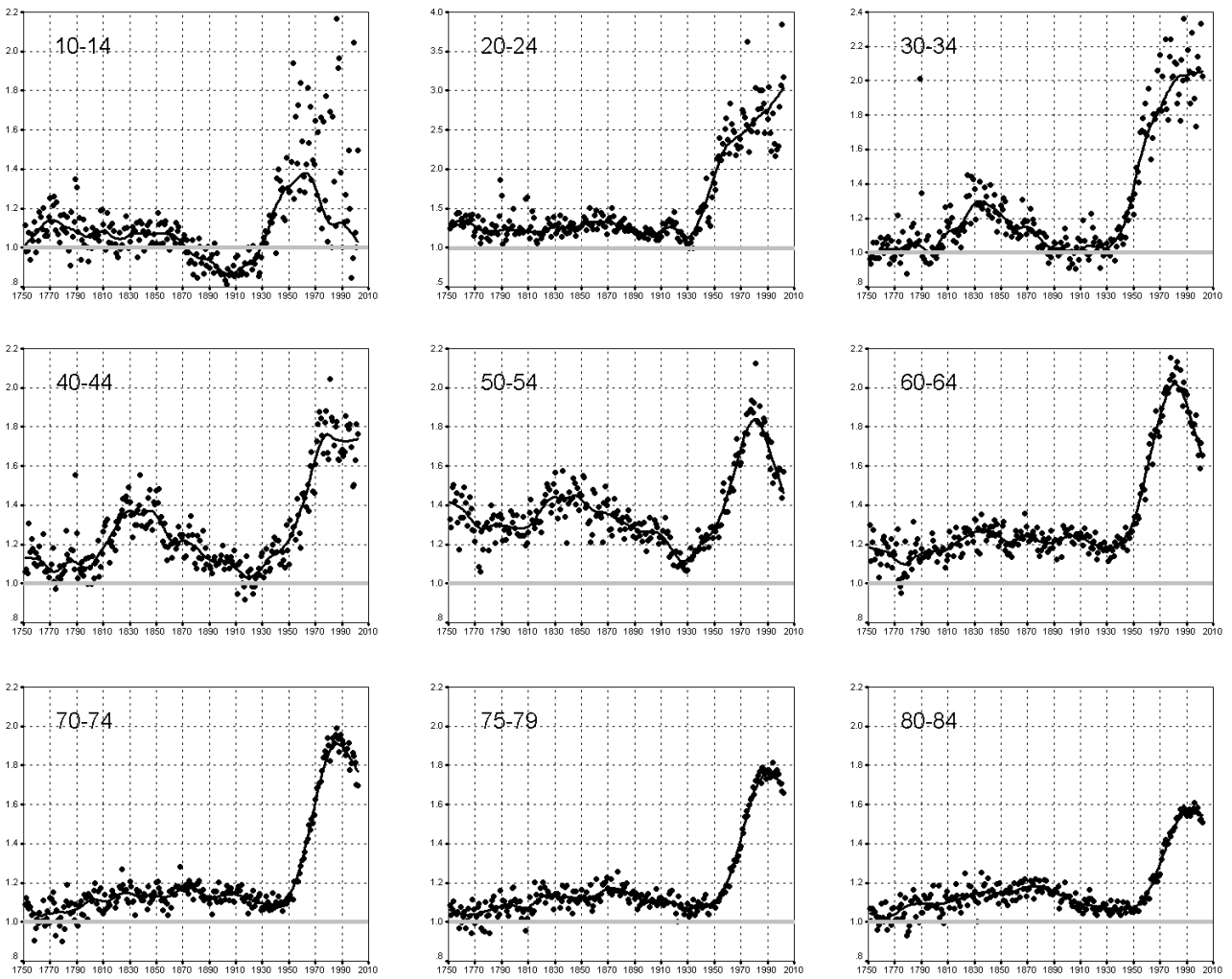


Рис. 1. Историческая динамика отношения мужской смертности к женской для различных возрастных групп (10–14, 20–24, 30–34, 40–44, 50–54, 60–64, 70–74, 75–59, 80–84 года). Швеция. 1751–2002 гг.

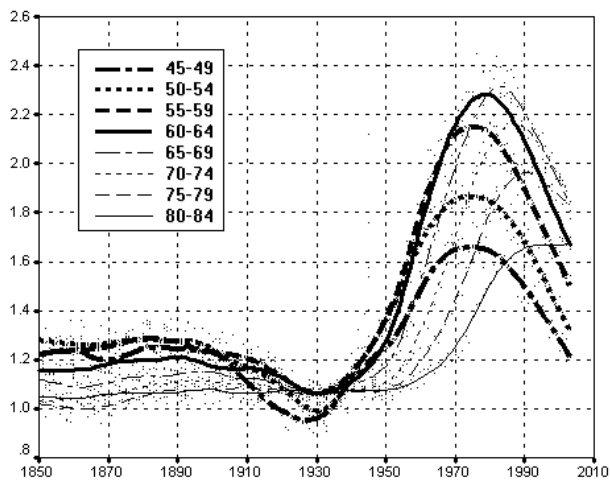


Рис. 2. Историческая динамика с 1850 по 2003 гг. сверхсмертности мужчин Нидерландов для старших возрастных групп (45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–69, 70–74, 75–79, 80–84 года).

раста. Следует помнить, что в самых старших группах остается в живых небольшое количество людей, что приводит к сильным колебаниям динамики смертности и недостоверным результатам. Учитывая эти замечания, в настоящее время разумно выбрать максимальную возрастную группу 80–84 года. Лишь для исследования каких-либо специальных целей имеет смысл брать более старшие возрастные группы.

Для того чтобы оценить влияние различных особенностей метода расчета на конечный результат, были проведены все вычисления для мужчин и женщин Финляндии и Швеции в следующих вариантах:

1. Аппроксимация уравнением (1) в возрастном интервале 10–79 лет.
2. Аппроксимация уравнением (1) в возрастном интервале 10–84 года.
3. Аппроксимация уравнением (1) в возрастном интервале 40–79 лет.
4. Аппроксимация уравнением (1) в возрастном интервале 40–84 года.
5. Аппроксимация уравнением (2) в возрастном интервале 10–79 лет.

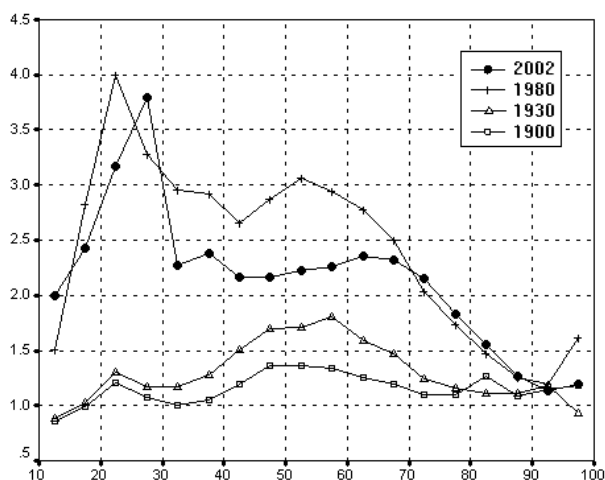


Рис. 3. Возрастная зависимость сверхсмертности мужчин Финляндии в исторической динамике (в 1900, 1930, 1980, 2002 г.).

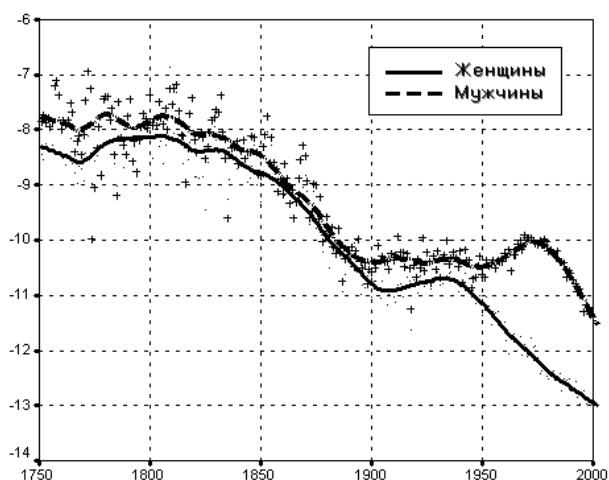


Рис. 4. Историческая динамика параметра $\ln R$. Швеция. 1751–2002 гг.

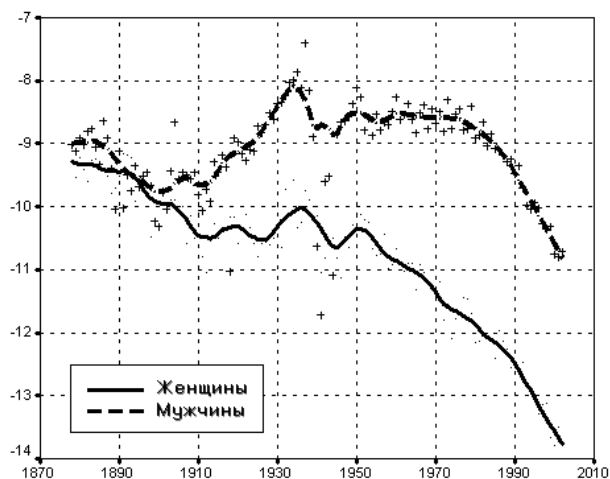


Рис. 5. Историческая динамика параметра $\ln R$. Финляндия. 1878–2002 гг.

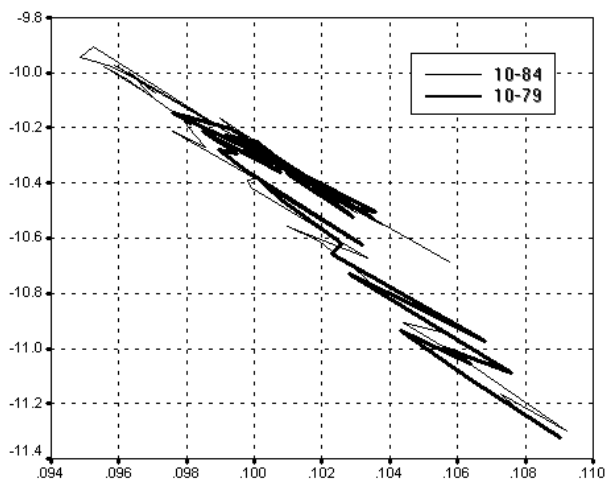


Рис. 6. Зависимость $\ln R$ от A для двух аппроксимирующих интервалов. Мужчины. Швеция. 1951–1999 гг.

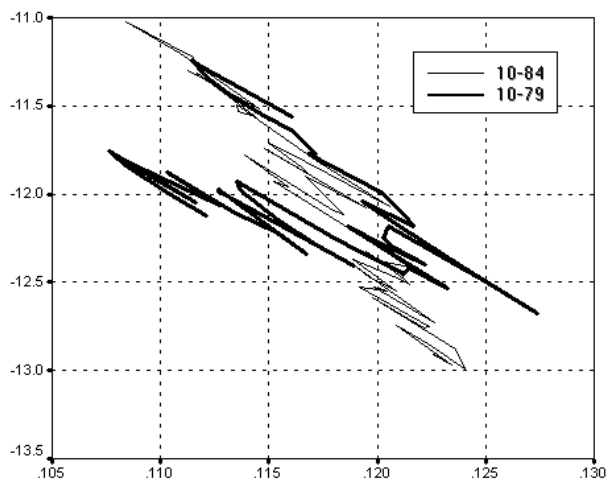


Рис. 7. Зависимость $\ln R$ от A для двух аппроксимирующих интервалов. Женщины. Швеция. 1951–1999 гг.

6. Аппроксимация уравнением (2) в возрастном интервале 10–84 года.

7. Аппроксимация уравнением (2) в возрастном интервале 40–79 лет.

8. Аппроксимация уравнением (2) в возрастном интервале 40–84 года.

В случае женщин Швеции особенно хорошо видно, насколько могут отличаться результаты при различных методах расчета (рис. 7). У женщин наблюдаются два типа исторической динамики:

- (Варианты вычислений 1, 3, 5, 7) С 1951 по 1967 г. кривая движется в сторону увеличения A и уменьшения $\ln R$, потом, совершая параллельные колебания, опускается и движется в обратном направлении в сторону уменьшения A и увеличения $\ln R$;

- (Варианты вычислений 2, 4, 6, 8) С 1951 по 1962 г. кривая движется в сторону увеличения A и

уменьшения $\ln R$, потом продолжает движение в том же направлении, но изменяется характер движения — дрейф частых колебаний, что приводит к общему увеличению угла наклона. У мужчин Швеции качественных различий в исторической динамике для различных вариантов расчета нет (рис. 6), но по диапазонам изменений параметров в определенные исторические периоды и по характеру колебаний кривой также можно отделить варианты расчетов 1, 3, 5, 7 от вариантов 2, 4, 6, 8. У мужчин и женщин Финляндии наблюдаются аналогичные закономерности.

Приведенные результаты показывают, что выбор возрастного интервала аппроксимации может в некоторых случаях полностью изменить историческую динамику зависимости $\ln R$ и A . Кроме того, использование упрощенного уравнения (1) вместо уравнения (2) также сказывается на результатах. Правда, следует отметить, что выбор верхней границы интервала аппроксимации изменяет картину качественно, тогда как выбор нижней границы интервала аппроксимации и даже выбор уравнения аппроксимации изменяют ее лишь количественно. Такое влияние на результаты перечисленных вариантов расчетов становится понятным, если вспомнить, что параметры R и A определяются, в основном, самыми старшими группами. То есть, добавляя новые возрастные группы к верхней границе интервала аппроксимации, мы уже исследуем совсем другую теоретическую кривую, которая может качественно отличаться от прежней.

Из вышеизложенных рассуждений можно сделать

вывод, что до тех пор, пока смертность на верхней границе интервала аппроксимации остается постоянной, корреляция Стрелера—Милдвана должна хорошо выполняться. Хорошо видно, что тенденция к переходу зависимости на новую прямую происходит лишь в последние полвека, когда изменение возрастной смертности добралось до старших возрастных групп.

Следует также еще один вывод — если взять верхнюю границу аппроксимации выше, где изменения смертности еще не так заметны, как в предыдущих группах, то точки на корреляционном поле $\ln R(A)$ должны по-прежнему лежать на одной прямой. В табл. 7 и 8 показаны коэффициенты регрессии $\ln R$ по A для различных исторических периодов и различных возрастных интервалов аппроксимации. Действительно, чем выше граница интервала аппроксимации, тем меньше колебания коэффициента регрессии, причем при интервале аппроксимации 10—104 года коэффициент регрессии практически постоянен, т.е. в этом случае никаких нарушений корреляции Стрелера — Милдвана не наблюдается.

Становится понятным, почему коэффициент регрессии $\ln R$ по A своей величиной и стабильностью в определенные исторические периоды так похож на видовую постоянную, которую даже предлагали назвать видовой продолжительностью жизни [1]. Метод вычисления этого параметра приводит к тому, что он определяется, в основном, смертностью на верхней границе возрастного интервала аппроксимации, т.е. характеризует самые

Таблица 7

Коэффициент регрессии $\ln R$ по A в различные исторические периоды при аппроксимации в различных возрастных диапазонах. Швеция, мужчины

Исторический период, годы	Возрастной интервал, лет		
	10–84	10–94	10–104
	Коэффициент регрессии \pm стандартная ошибка		
1880–1909	-82,4 \pm 4,6	-87,5 \pm 1,8	-93,8 \pm 0,4
1910–1939	-74,5 \pm 2,3	-81,7 \pm 2,2	-93,9 \pm 0,5
1940–1969	-70,4 \pm 2,0	-75,8 \pm 3,4	-94,8 \pm 0,6
1970–1999	-101,2 \pm 1,4	-96,3 \pm 1,1	-92,4 \pm 0,8

Таблица 8

Коэффициент регрессии $\ln R$ по A в различные исторические периоды при аппроксимации в различных возрастных диапазонах. Швеция, женщины

Исторический период, годы	Возрастной интервал, лет		
	10–84	10–94	10–104
	Коэффициент регрессии \pm стандартная ошибка		
1880–1909	-86,5 \pm 2,8	-86,5 \pm 2,4	-92,2 \pm 0,6
1910–1939	-80,4 \pm 3,7	-85,4 \pm 3,8	-90,9 \pm 0,7
1940–1969	-94,0 \pm 3,6	-96,0 \pm 5,1	-90,8 \pm 0,9
1970–1999	-122,4 \pm 7,7	-99,8 \pm 0,8	-95,3 \pm 1,4

старшие из исследуемых возрастных групп — группы, максимально отражающие «нормальный» процесс старения, смертность в которых очень мало изменяется в связи с достижениями цивилизации.

В современных работах часто упоминается о нарушении корреляции Стрелера—Милдвана на современных демографических данных (в том числе в нашей работе [6]). Теперь можно подвести итог данной теме. Корреляция Стрелера—Милдвана объясняется тем, что рано или поздно все кривые смертности стягиваются к одной точке, поскольку различные методы продления жизни или улучшения здоровья уменьшают смертность в средних возрастных группах и почти не влияют на смертность в самых старших группах, где процесс старения уже набрал силу. Параметры R и A определяются, в основном, значениями на верхней границе интервала аппроксимации. Если верхнюю границу интервала аппроксимации брать достаточно высоко, где смертность еще не меняется, то корреляция сохраняется. Если же границу взять низко, там, где смертность уже существенно меняется, то и корреляция нарушается. В начале века для этого было достаточно ограничиться возрастом 70 лет. Сейчас же эта граница в развитых странах уже переходит за 100 лет.

Половой диморфизм в динамике параметров $\ln R$ и A

Хорошо известный факт о большей смертности мужчин проявляется в координатах $\ln R$ — A в расположении кривой. У женщин наблюдаются большие значения параметра A и меньшие значения $\ln R$, у мужчин — наоборот, что соответствует представлению о том, что при большей исходной смертности (связанной с $\ln R$) скорость ее нарастания (т.е. параметр A) должна быть меньше.

Что не столь очевидно, так это последовательность изменения кривой. На рис. 6 и 7 хорошо заметно, что в случае женщин кривая переходит на новую стадию из правой нижней части, тогда как в случае мужчин — из левой верхней. Аналогичная ситуация наблюдается и в Финляндии. Если вспомнить, что в исторических масштабах (100—200 лет) динамика продолжительности жизни приводит к увеличению A и снижению $\ln R$, то получается, что перед переходом в новую стадию у мужчин происходит небольшой возврат к уже прошедшим значениям. Эта закономерность является отражением явления, описанного в первой части статьи. Рост мужской смертности с последующим спадом и отставание этого явления в старших возрастных группах приводят к соответствующему изменению кривой смертности в области верхней границы диапазона аппроксимации и к соответствующему изменению параметров R и A .

Следующая особенность динамики параметров $\ln R$ и A заключается в отставании изменений у мужчин по сравнению с изменениями у женщин (рис. 4, 5), что естественным образом повторяет запаздывание изменений самой смертности у мужчин. В статье приведены графики для $\ln R$. Динамика параметра A , вследствие корреляции Стрелера—Милдвана, зеркально повторяет динамику $\ln R$. Значение $\ln R$ начинает снижаться у женщин, и лишь через 30—40 лет оно начинает снижаться у мужчин.

Выводы

1) Соотношение мужской и женской смертности в исторической динамике претерпевает закономерные изменения, что проявляется в следующем:

а) можно выделить интервалы, внутри которых величина мужской сверхсмертности колеблется вблизи некоторого значения с переходными периодами между этими интервалами;

б) величина мужской сверхсмертности для разных возрастных групп подчиняется единой закономерности, в то же время имея и возрастные особенности.

2) Для большого количества развитых стран наблюдается единая тенденция:

а) рост мужской сверхсмертности приблизительно в 1960—2000 гг. с последующим спадом. Границы этого периода и положение максимума различаются для разных стран;

б) положение максимума в исторической динамике для старших возрастных групп наблюдается позже по сравнению с младшими возрастными группами, т.е. максимум мужской сверхсмертности, если рассматривать возрастную зависимость, смещается в более старшие возрастные группы;

в) стоит отметить, что для некоторых стран в старших возрастных группах снижение мужской сверхсмертности еще не началось, но его можно ожидать по аналогии с другими рассмотренными странами;

г) снижение смертности мужчин в данный период запаздывает по сравнению со снижением смертности женщин, а в некоторых случаях сначала даже происходит рост мужской смертности, в отличие от женской.

3) Как выбор диапазона аппроксимации, так и выбор уравнения аппроксимации влияют на динамику зависимости $\ln R$ от A . Причем изменение верхней границы интервала аппроксимации может изменить картину качественно. Отсутствие общепринятого метода расчета порождает большое разнообразие значений и их интерпретаций.

4) При достаточно высоком значении верхней границы возрастного интервала аппроксимации корреляция Стрелера—Милдвана по-прежнему хорошо выполняется.

Литература

1. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни.—М.: Наука, 1991.
2. Геодакян В.А. Половой диморфизм в картине старения и смертности человека // Пробл. биологии старения.—М: Наука, 1983.
3. Дарвин Ч. Происхождение человека и половой отбор. Собрание сочинений.—Т. 5.—М.: АН СССР, 1953.
4. Комфорт А. Биология старения.—М.: Мир, 1967.
5. Мамаев В.Б. Физиологические механизмы старения и исследование возрастной смертности // Изв. АН СССР. Серия биол.—1992.— № 4.—С. 634–637.
6. Мамаев В.Б., Царин А.А., Миненкова Е.А. Историческая динамика возрастной смертности. 1. Эволюция видовой

продолжительности жизни населения Финляндии // Успехи геронтол.—2004.—Вып. 15.—С. 23–29.

7. Мамаев В.Б., Мамаева Е.Ф., Никифоров С.В., Аксютин М.С. Исследование возрастной смертности городского и сельского населения СССР // Урбоэкология. Серия «Современные проблемы биосферы».—М: Наука, 1990.— С. 115–125.

8. Обухова Л.К. Замедление старения антиоксидантами // Итоги науки и техники. Серия «Общие проблемы биологии».—Т. 5.—М: ВИНТИ, 1986.

9. Yashin A.I., Begun A.S., Boiko S.I. et al. The new trends in survival improvement require a revision of traditional gerontological concepts // Exp. Gerontol.—2001.—Vol. 37.—P. 157–167.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 20–28

V.B. Mamaev, A.A. Tsarin

HISTORICAL DYNAMICS OF AGE-RELATED MORTALITY: 2. SEXUAL DIMORPHISM AND CALCULATION ISSUES

Institute of biochemical physics of RAS, 4 ul. Kosygina, Moscow 117997, Russia

Historical dynamics of age-related mortality of men and women in Finland, Sweden, Netherlands, Denmark, England, France, Italy, Japan, Norway, Spain, Switzerland, USA is studied. Men's over-mortality is shown to undergo regular changes in the course of time. A common regularity is found in all the studied countries within the last 50 years: a significant increase of men's over-mortality with a following decrease. A slight change of approximation limits while calculating parameters of the Gompertz equation is shown to be able to result in qualitative changes in dynamics of the parameters, and hence has an influence on the Strehler–Mildvan correlation.

Key words: ageing, mortality, sexual dimorphism, men's over-mortality, historical dynamics, methods, approximation limits, Strehler — Mildvan correlation.

В.Г. Березкин¹, А.Л. Буляница²

О НЕКОТОРЫХ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИКАХ ЧЛЕНОВ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК В XX ВЕКЕ

¹ Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН, 119991 Москва, Ленинский пр., 29; e-mail: berezkin@ips.ac.ru;² Институт аналитического приборостроения РАН, 190103 Санкт-Петербург, Рижский пр., 26; e-mail: lavrovas@yandex.ru

В статье исследуются демографические характеристики жизни российской научной элиты (членов-корреспондентов и действительных членов Академии наук, избранных в XX в.), а также проведен анализ зависимости их даты смерти от даты рождения.

Определены следующие демографические характеристики членов РАН: а) средняя продолжительность жизни действительных членов — 75 лет, членов-корреспондентов — 72,1 года; б) средняя продолжительность жизни действительных членов РАН после избрания — 16,6 лет, членов-корреспондентов — 17 лет; в) средний возраст избрания в Академию составил 58,4 года для действительных членов и 55 лет для членов-корреспондентов. Эти характеристики позволили провести анализ социального статуса группы, составляющей потенциальную академическую элиту, и оценить изменения этого статуса в связи с фактом избрания в Академию.

Отмечено, что средний, максимальный и минимальный возраст избрания в Академию практически совпадают с соответствующими характеристиками лауреатов Нобелевской премии. Однако, продолжительность жизни последних после присуждения премии значительно (более чем на 3 года) превышает продолжительность жизни действительных членов РАН. Была отмечена незначительность доли числа женщин — членов Академии (2%). При этом общее число женщин среди лауреатов Нобелевской премии также является малой величиной (3,2%).

Показано, что недельный интервал — дата рождения ± 3 дня для членов Академии характеризуется существенно более высоким уровнем смертности, примерно на 60% превышающим средний. Ранее [2] аналогичная тенденция отмечалась авторами применительно к выдающимся представителям мирового сообщества в области литературы, науки, бизнеса, политики XVIII–XX вв.

Ключевые слова: Российская академия наук, продолжительность жизни, дата рождения, дата смерти.

Введение

В любом обществе имеется вполне объяснимый интерес к жизни его элиты (политической, научной, деловой и т.д.). Возможно, отчасти этому способствует определенная замкнутость и некоторая закрытость отдельных элитных слоев общества.

В данной статье сделана попытка оценить некоторые демографические характеристики жизни российской научной элиты, а также провести анализ зависимости их даты смерти от даты рождения. Последняя задача также является актуальной, поскольку ранее авторами работы совместно с Д.Б. Архиповым [2] для выдающихся представителей мирового сообщества в области литературы, науки, бизнеса, политики было отмечено значимое возрастание частоты смертности в период, близкий к дням рождения. Поэтому представлялось целесообразным и желательным проверить справедливость этой закономерности также и для научной элиты нашей страны.

Необходимо отметить, что близкое по идее оригинальное исследование было проведено ранее В.Н. Анисимовым и А.Н. Михальским [1], однако, объектом их творческого анализа являлось сообщество нобелевских лауреатов.

Методика получения исходных данных

Существует лишь то, что можно измерить.

М. Планк

Основным источником первичной демографической информации в данной работе явилось справочное издание [13], которое содержит данные обо всех членах Российской академии наук (РАН), избранных в период 1725–1999 гг. Почетные и иностранные члены РАН в данной работе нами не рассматривались. Статус члена Академии, в основном, рассматривался на момент издания справочника.

Проведенное демографическое исследование включало: 1) статистический анализ продолжительности жизни действительных членов и членов-корреспондентов Академии, 2) статистический анализ продолжительности жизни членов Академии после их избрания членами-корреспондентами и действительными членами, 3) анализ роли возраста избрания в Академию (в связи с предыдущими характеристиками), 4) применимость гипотезы о связи дат рождения и смерти к относительно узкой элитной группе научного общества,

составляющей РАН. Экспериментальные выборки при решении каждой из этих задач формировались независимо друг от друга. С одной стороны, это могло подтвердить приемлемую достоверность отбора данных, с другой стороны, критерии отбора не были идентичными. Однозначно не использовались данные об академниках, смерть которых была не только неестественной, но и заведомо насильственной (Вавилов, Бухарин, Горбунов, Вознесенский и т.д.).

В данной статье рассмотрен советский и современный период (1918–1999 гг.) развития РАН, условно названный нами «XX век». Возможно, более естественным было бы принять в качестве хронологической границы начала третьего периода работы Академии 1901 г. Однако, нестандартные события и условия жизни во время Февральской и Октябрьской революций, а также первой мировой и гражданской войн не могли не повлиять на критерии выбора членов Академии, а также на демографические характеристики их жизни. Поэтому в настоящем исследовании рассматриваемый период ограничен этими годами.

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ исследуемых групп проводился с помощью широко известных и достаточно традиционных методов прикладной статистики, с использованием дискриминантного и корреляционного анализа [3, 11, 14]. Соответствующие критерии и пороговые значения для распределений Стьюдента, Фишера и Хи-квадрат были взяты из таблиц справочника [3].

Особенностью применения этих методов можно считать расчеты коэффициентов корреляции (КК) по четырем различным методикам, более детально рассмотренным в работе [4].

Хотя обычно при решении подобных задач применяется однофакторный дисперсионный анализ, детально описанный, например, в классической работе [10], однако, в отличие от авторов работы [5], этот метод нами не был использован, поскольку основной нашей задачей было не доказательство гипотезы о неравенстве частоты смертности в различные периоды циклического года, а количественная оценка значимости возрастания этой частоты по отношению к среднегодовой в период, близкий к дате рождения. Решение данной задачи предполагает использование критерия Стьюдента или его модификации (например, модификации Новицкого — Зограф [11]), которые учитывают ограниченность объема выборки (n) и отличие закона распределения от гауссова путем введения величины коэффициента эксцесса ε . В этом случае пороговое значение t -критерия определяется не по таблицам распределения Стьюдента [3], а по следующей формуле: $t^* = 1,55 + 0,8\sqrt{\varepsilon - 1} \lg(n/10)$ [11].

Некоторые основные характеристики жизни академиков (действительных членов) и членов-корреспондентов Академии наук

(по данным персонального состава Академии, даты избрания 1918–1999 гг. [13])

В науке необходимо одновременно и верить, и сомневаться.
Л. Гиршфельд

Анализ состава АН СССР и РАН в XX веке

В этом разделе нами была также рассмотрена статистика избрания женщин и мужчин действительными членами и членами-корреспондентами АН СССР и РАН за рассматриваемый период. Динамика этого избрания представлена в табл. 1 и иллюстрируется рис. 1.

Таблица 1

Динамика избрания женщин в АН СССР и РАН в 1918–1999 гг.

Годы	Действительные члены, чел.		Члены-корреспонденты, чел.	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
1918–1925	25	0	43	0
1926–1930	48	0	55	2
1931–1935	45	0	48	0
1936–1940	55	1	64	3
1941–1945	41	0	33	3
1946–1950	44	0	62	1
1951–1955	50	1	82	1
1956–1960	43	2	68	1
1961–1965	41	0	39	1
1966–1970	114	1	114	2
1971–1975	36	0	31	1
1976–1980	38	0	79	2
1981–1985	97	2	110	1
1986–1990	127	1	192	3
1991–1995	165	3	148	5
1996–1999	63	3	180	9
Итого	1032 (98,66%)	14 (1,34%)	1348 (97,47%)	35 (2,53%)

Общая доля женщин, избранных в Академию за указанный период, составила 49 на 2429 (практически ровно 2%). За постсоветский период (с 1991 г.) доля избранных женщин-академиков возросла примерно вдвое (до 2,55%), а женщин — членов-корреспондентов увеличилась в меньшей степени и достигла 4,10%. На рис. 1 приведена динамика изменения доли женщин, избранных с 1918 г. до настоящего времени членами Академии.

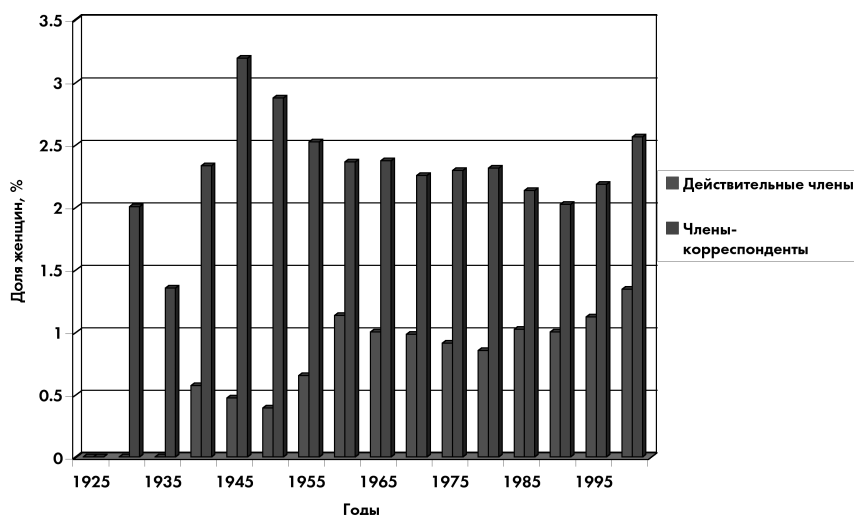


Рис. 1. Динамика доли женщин, избранных в Академию в период 1918–1999 гг.

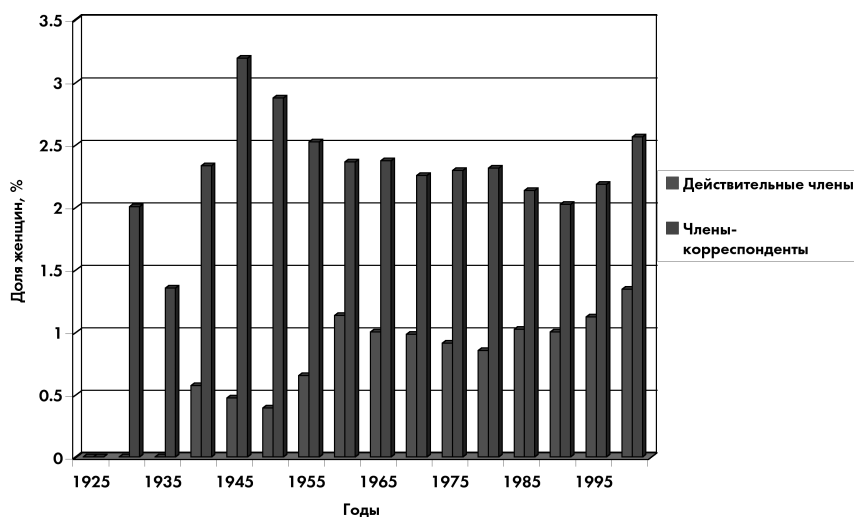


Рис. 2. Гистограмма распределения по продолжительности жизни действительных членов и членов-корреспондентов Академии.

Эти результаты интересно сопоставить со статистикой присуждения женщинам Нобелевской премии. Как указано в [1], общее число женщин — лауреатов Нобелевской премии 21 на 647 (или 3,24%), что существенно превышает долю женщин, избранных в АН СССР и РАН за 1918–1999 гг. (2%), но тоже, конечно, является весьма малым.

Продолжительность жизни действительных членов и членов-корреспондентов Академии, избранных в XX веке

Распределение по продолжительности жизни действительных членов и членов-корреспондентов Академии (рис. 2) приведено ниже в форме гистограмм.

Отметим, что расчеты численных характеристик выборок по продолжительности жизни действительных членов базировалось на объеме исследуемой выборки $N_1=640$ измерений. Математическое ожидание (средний возраст) $M=75,00$; среднеквадратичное отклоне-

ние 10,44; коэффициент асимметрии $-0,2103$ и коэффициент эксцесса 2,7921.

Объем исследуемой выборки для членов-корреспондентов составил $N_2=700$ измерений (после исключения данных о 10 академиков, умерших неестественной смертью). Математическое ожидание $M=72,07$; среднеквадратичное отклонение 11,14; коэффициент асимметрии $-0,0160$ и коэффициент эксцесса 2,497.

Оценка однородности выборки, проведенная по методикам [3, 4, 11], позволила получить для t -критерия значение $t \approx 4,95$. Столь большое значение величины t свидетельствует о значимом различии математических ожиданий (среднего возраста смерти) для академиков и членов-корреспондентов РАН, т.е. о неоднородности выборки.

Однако и для действительных членов Академии, и для членов-корреспондентов средняя продолжительность жизни 75 и 72 года соответственно существенно превосходит среднюю по стране. Так по данным работ [7–9, 12], в XX в. в СССР и России средняя продолжительность жизни не превышала 64–65 лет. Кроме того, если доля долгожителей (лиц старше 100 лет) в среднем по стране составляла 8 человек на 100000 [15], то в данной выборке эта доля на два порядка выше, а именно 4 человека на 1327.

Объяснением значимо большей средней продолжительности жизни действительных членов по сравнению с членами-корреспондентами может явиться, помимо очевидного большого положительного эмоционального заряда, связанного с избранием действительным членом РАН, также формальное и материальное (размер персональной надбавки, льготы и т.п.) различие их статуса и степени государственной поддержки, несмотря на то, что обе рассмотренные категории ученых, бесспорно, принадлежат к высшему научному элитарному сообществу.

Интересно отметить, что в принципе аналогичный вывод был сделан [8] при исследовании существенно отличающегося по специализации, но, безусловно, также элитарного сообщества — номинантов и лауреатов главной мировой кинематографической премии «Оскар». Речь идет об интересном, к сожалению, очень кратком

**Квантили эмпирических распределений
по продолжительности жизни членов Академии**

Группа	Квантиль, %										
	10	20	25	30	40	50	60	70	75	80	90
Действительные члены	61	66	68	70	73	76	78	81	82	84	88
Члены-корреспонденты	58	62	64	67	69	72	75	78	80	82	86

Таблица 3

Квантили по продолжительности длительности жизни после избрания в члены академии

Группа	Квантиль, %										
	10	20	25	30	40	50	60	70	75	80	90
Действительные члены	4	6	8	9	12	14	17	22	23	26	33
Члены-корреспонденты	4	7	9	10	12	14	17	21	24	26	32

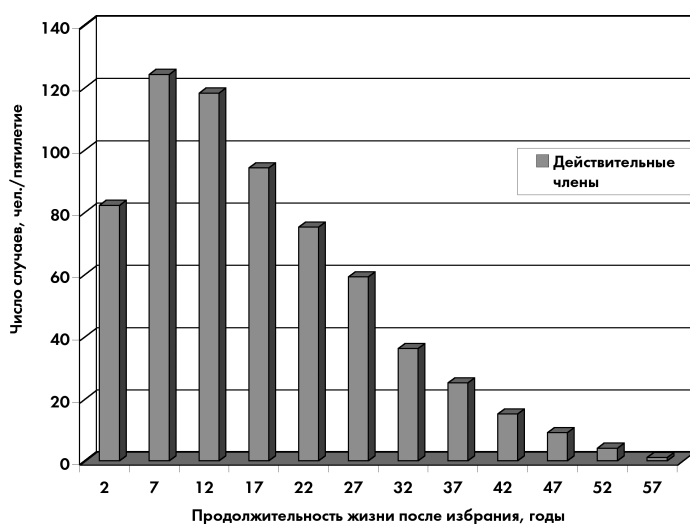


Рис. 3. Гистограмма распределения по продолжительности жизни действительных членов после избрания.

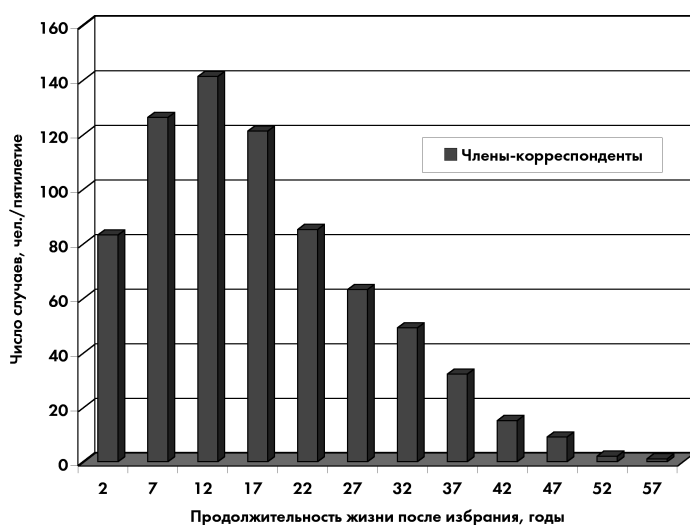


Рис. 4. Гистограмма распределения по продолжительности жизни членов-корреспондентов после избрания.

сообщении в периодической печати об исследовании, проведенном профессором эпидемиологии и членом комиссии ВОЗ Майклом Мармотом [8]. Автор подчеркнул различие социального статуса номинантов и лауреатов, вследствие чего лауреаты живут в среднем на 4 года дольше.

По нашему мнению, важным фактором большей продолжительности жизни членов РАН по сравнению со средней по стране является, помимо материально-социального фактора принадлежности к научной элите, еще и активная интеллектуальная деятельность, которую ученые не прекращают, как правило, в течение всей своей жизни. Эта интеллектуальная работа, которую можно рассматривать как постоянную «зарядку» для мозга, несомненно, оказывает положительное влияние на продолжительность жизни ученых.

Поскольку качественно гистограммы распределений для академиков и членов-корреспондентов по продолжительности жизни достаточно близки, нам представлялось целесообразным проанализировать более детально соответствующие функции распределения, вычислив характерные квантили распределения с интервалами не более 10%. (таб. 2). Особо выделен значимый квантиль 50% (эмпирическая медиана) выборки, равный для академиков 76 годам, а для членов-корреспондентов 72 годам.

**Продолжительность жизни членов Академии
после избрания**

Представлялось также интересным рассмотреть распределение продолжительности жизни действительных членов и членов-корреспондентов Российской академии наук (и Академии наук

СССР) после их избрания. В подгруппе членов-корреспондентов нами рассматривались те ученые, которые впоследствии (по крайней мере, до 1999 г.) не были избраны академиками.

Распределения по продолжительности жизни академиков (рис. 3) и членов-корреспондентов (рис. 4) после их избрания приведены ниже в форме гистограмм.

Объем выборки для действительных членов РАН составил 642 измерения; она формировалась независимо от выборки, описанной в предыдущем разделе. Весьма незначительное расхождение между объемом выборок (2 чел.) можно считать погрешностью эксперимента.

Интегральные характеристики выборки: математическое ожидание $M=16,64$; среднее квадратичное отклонение 11,41; коэффициент асимметрии 0,8151 и коэффициент эксцесса 3,189.

Объем выборки членов-корреспондентов составил 727 измерений, формировался независимо от аналогичной выборки, описанной в предыдущем разделе, и включил в себя всю выборку. В результате обработки этой выборки получены следующие характеристики: математическое ожидание $M=16,97$; среднее квадратичное отклонение 11,04; коэффициент асимметрии 0,724 и коэффициент эксцесса 3,025.

Определение однородности этих выборок на основе критерия Стьюдента дает оценку $t \approx 0,54$. Эта величина столь мала, что свидетельствует о практически незначимом различии математических ожиданий (средней продолжительности жизни после избрания в звании членов Академии наук) для действительных членов и членов-корреспондентов РАН, т.е. об однородности выборки. Квантили распределений продолжительности жизни академиков и членов-корреспондентов РАН приведены в табл. 3.

Отчетливо видно высокое совпадение не только интегральных характеристик выборок (среднее и дисперсия), но и практически всех квантилей. Также обратим внимание на то, что доля академиков и членов-корреспондентов, проживших после избрания менее 1 года,

практически одинакова и составляет, соответственно, 21 случай (3,3%) среди академиков и 24 случая (3,3%) среди членов-корреспондентов.

На основании оценки общей продолжительности жизни и продолжительности жизни после избрания членов Академии можно оценить такую важную характеристику, как средний возраст избрания в Академию. В соответствии с [14], средний возраст избрания вычисляется как разность математических ожиданий общей продолжительности жизни и продолжительности жизни после избрания. Следовательно, средний возраст избрания членами-корреспондентами АН СССР и РАН в XX в. составляет $72,0 - 17,0 = 55,0$ лет, действительными членами — $75,0 - 16,6 = 58,4$ года.

Эти характеристики интересно сравнить с аналогичными характеристиками для лауреатов Нобелевской премии. Результаты исследования соответствующей группы представлены в [1]. Сопоставление данных характеристик приводится далее в табл. 4 и 5.

Таблица 4

Возраст членов РАН на момент избрания

Группа	Возраст, лет		
	средний $\pm \sigma^*$	минимальный	максимальный
Действительные члены (n=640)	58,4 \pm 0,4	31	90
Члены-корреспонденты (n=700)	55,0 \pm 0,4	25	80

Примечание (здесь и в табл. 5 и 6): σ^* — среднее квадратичное отклонение среднего возраста, связанное с дисперсией как $\sigma^* = \sqrt{\sigma^2/n}$.

Наиболее молодыми на момент избрания были академики С.Л. Соболев (31 год) и А.Д. Сахаров (32 года в 1953 г.), а также член-корреспондент АН С.Н. Мергелян (25 лет в 1953 г.). Молодыми были и члены-корреспонденты АН Г.А. Гамов (28 лет в 1932 г.) и Л.Г. Шнирельман (28 лет в 1933 г.). В наиболее зрелом возрасте действительными члена-

Таблица 5

Возраст лауреатов Нобелевской премии на момент избрания

Дисциплина	Число лауреатов	Возраст, лет		
		средний $\pm \sigma^*$	минимальный	максимальный
Физика	171	53,4 \pm 1,0	25	88
Химия	143	55,7 \pm 0,9	35	85
Физиология или медицина	180	56,6 \pm 0,8	32	87
Экономика	53	66,1 \pm 1,0	51	82
Литература	100	64,2 \pm 1,0	42	85
Всего	647	57,5 \pm 0,5	25	88

ми Академии были избраны в 1997 г. Е.Л. Фейнберг (85 лет), Н.Ю. Шведова (81 год) и Б.В. Дерягин (в 1992 г. в возрасте 90 лет). Членами-корреспондентами в возрасте 80 лет были избраны, в частности, С.П. Глазенап (1928 г.) и Н.Ф. Гамалея (1939 г.).

Для сравнения частично воспроизведем таблицу из [1], в которой приведены данные о возрасте лауреатов Нобелевской премии (табл. 5).

Как следует из сравнения табл. 4 и 5, наблюдается очень хорошее качественное совпадение среднего возраста как избрания в Академию, так и присуждения Нобелевской премии; минимальный и максимальный возраст обеих рассматриваемых групп также близки. Средний возраст избрания по Российской академии наук в целом составил 56,6 лет при соответствующем среднеквадратичном отклонении 0,6 года, для лауреатов Нобелевской премии средний возраст избрания $57,5 \pm 0,5$. Разность величин среднего возраста, таким образом, оказалась менее 1 года (0,9 лет). Параметр размаха σ_0 , используемый в соответствующем критерии Стьюдента, будет $\sigma_0 = \sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2} \approx 0,78$. Оценка значимости различия средних по критерию Стьюдента приводит к $t \approx 1,2$, что свидетельствует о крайне малой значимости различий среднего возраста избрания в Академию наук, с одной стороны, и присуждения Нобелевской премии, с другой стороны.

Сравнение продолжительности жизни членов РАН и лауреатов Нобелевской премии после их избрания можно сделать на основе данных табл. 6.

Таблица 6

Продолжительность жизни членов Академии после их избрания

	Возраст, лет		
	средний $\pm \sigma^*$	минимальный	максимальный
Действительные члены (n=640)	16,6 \pm 0,5	<1	57
Члены-корреспонденты (n=700)	17,0 \pm 0,4	<1	55

Как было указано выше, заметная часть членов Академии (около 3% как для действительных членов, так и для членов-корреспондентов) прожила менее одного года после избрания. Наиболее долгая продолжительность жизни после избрания была у академиков С.А. Христиановича (1943–2000 гг.) и И.М. Виноградова (1927–1983 гг.), а также у члена-корреспондента академии А.А. Ильюшина (1943–1998 гг.). Кроме того, следует отметить и ныне здравствующих академика В.А. Котельникова и члена-корреспондента С.Н. Мергеляна, избранных в 1953 г.

Аналогичные показатели в [1] также приведены для лауреатов Нобелевской премии. Средняя продолжительность жизни после присуждения Нобелевской премии, рассчитанная как разность продолжительности жизни 404 умерших лауреатов и возраста их избрания, и ожидаемая продолжительность жизни, рассчитанная с учетом временных трендов смертности 1959–1999 гг. составили, соответственно, $20,3 \pm 0,6$ и 18,8 лет. Полагая среднюю продолжительность жизни после избрания в Академию по всей выборке 1340 человек равной $16,8 \pm 0,5$, получим, в соответствии с критерием Стьюдента, $\Delta m = 20,3 - 16,8 = 3,5$; $\sigma_0 \approx 0,78 \Rightarrow t \approx 3,5 / 0,78 = 4,5$, что свидетельствует о практически достоверном различии средних величин продолжительности жизни членов РАН и Нобелевских лауреатов после их избрания ($p < 0,0001$).

Средняя продолжительность жизни умерших лауреатов Нобелевской премии, таким образом, должна составить средний возраст избрания плюс продолжительность жизни после избрания, т.е. $57,5 + 20,3 = 77,8$ лет. Этот показатель значимо превосходит среднюю продолжительность жизни действительных членов РАН (75,0 лет) и, тем более, членов-корреспондентов РАН (72,1 года).

Возможно, указанный результат может быть объяснен различием общих условий жизни (и особенно медицинского обслуживания) научных элит Советского Союза и России, к которой, естественно, относятся и члены Академии, и Нобелевских лауреатов, главным образом, зарубежных (в основном, США).

Полученные средние значения продолжительности жизни подгруппы членов-корреспондентов (72,1 год) и действительных членов РАН (75,0 лет) могут быть различным образом интерпретированы. При этом учтено, что речь идет о крайне малочисленной, особо сформированной подгруппе населения (практически полностью мужского пола).

Если сравнить эти данные со средней ожидаемой продолжительностью жизни мужского населения России при рождении в различные периоды XX в., то очевидно значимое превышение среднероссийского показателя (примерно на 10 лет). В частности, таблицы смертности населения РФ на 1988–1989 гг. [16] дают 64,4 года. Это сравнение позволяет сделать ожидаемый вывод о том, что потенциальные члены академии в большинстве своем практически со своего рождения жили в условиях, существенно способствующих повышению продолжительности жизни (более высокий материальный уровень и, как следствие, более рациональный режим питания, образ жизни и т.д.) по сравнению с остальными группами населения.

С другой стороны, на основе этих данных можно провести следующий анализ: в какой мере факт избрания в Академию в соответствующем возрасте (от 25 до

90 лет) способствует увеличению продолжительности жизни. То есть, отражается ли сам факт избрания на социальном, материальном и общественном статусе человека и является ли это изменение благоприятным с точки зрения роста продолжительности жизни? В этом случае следует, в первую очередь, учесть возрастную селекцию исследуемой группы, поскольку избрание в Академию происходило в различном возрасте. Аналогичный подход предложен в [1]. Тем самым для члена Академии мы рассматриваем ожидаемую продолжительность жизни как для человека уже достигшего определенного, иногда весьма зрелого возраста. Наша исследуемая группа сопоставлена по ожидаемой продолжительности жизни с группой мужского населения России с таким же распределением по возрасту, как и члены Академии на момент избрания. Избрание в Академию происходило в разные годы в течение 1918—1999 гг., и в этот период ожидаемая продолжительность жизни менялась, но в первом приближении полагаем ее данные усредненными, соответствующими [16].

Подобный расчет ожидаемой продолжительности жизни, основанный на таблице смертности и гистограмме возрастного распределения членов Академии на момент избрания действительными членами и членами-корреспондентами РАН, дает ожидаемую продолжительность жизни членов-корреспондентов 73,7 года, а действительных членов — 74,9 года. В действительности средняя продолжительность жизни оказалась соответственно 72,1 и 75,0 лет. Заметим, что, во-первых, значимость различий невелика, во-вторых, отклонения ожидаемого и практического возраста имеют разный знак: продолжительность жизни академиков практически совпала с ожидаемой (превышение на 0,1 года), жизнь членов-корреспондентов несколько короче (на 1,6 года). Полученный результат можно интерпретировать следующим образом: с одной стороны, избрание в Академию могло привести и, наверное, в некоторых случаях приводило к существенному повышению социального статуса и к необходимости постоянной активной умственной деятельности. Эти факторы, бесспорно, способствовали повышению качества и продолжительности жизни. С другой стороны, это избрание могло сопровождаться продвижением по служебной и номенклатурной лестнице, что в эпоху сталинизма (1930—1950-е годы) являлось источником сильнейших стрессов и, конечно, сокращало жизнь. По-видимому, эти две тенденции, в целом, «уравновесили» друг друга.

Основываясь на корреляционном анализе, можно оценить величину корреляционной [4] и, возможно, причинно-следственной связи между датой избрания в Академию (членом-корреспондентом или действительным членом) и продолжительностью жизни. Расчеты коэффициентов корреляции, выполненные по четырем различным методикам [4], дают следующие результа-

ты: для подгруппы действительных членов от 0,24 до 0,35, для подгруппы членов-корреспондентов — от 0,29 до 0,44. Эти данные подтверждают предыдущий вывод о весьма значительной случайной составляющей связи возраста избрания в Академию и продолжительности жизни и, тем самым, неоднозначную роль в этом контексте собственно факта избрания. Для сравнения: связь между достигнутым возрастом и продолжительностью жизни на основе таблиц смертности [16] характеризуется величинами коэффициентов корреляции (по четырем методикам) более чем 0,93. То есть связь не просто сильная детерминированная, но и не очень далекая от линейной.

Исследование зависимости циклической даты смерти членов Академии от циклической даты рождения ЦДС=f(ЦДР)

При исследовании функциональной зависимости даты смерти от даты рождения нами был использован следующий подход. Рассматривая совпадение или различие этих дат, мы использовали фактически только число и месяц; год не принимался во внимание. Эти особые («безгодовые») даты были обозначены как циклические, принимая во внимание год как естественную временную, циклически повторяющуюся шкалу на Земле. Поэтому в статье использованы следующие обозначения: циклическая дата рождения ЦДР и циклическая дата смерти ЦДС.

Зависимость циклической даты смерти от циклической даты рождения была рассмотрена для членов Академии, избранных в 1918—1999 гг.

В состав исследуемой группы включены 1347 человек, умершие к моменту составления сборника [13], дата смерти которых установлена достоверно. Как видно, объем выделенной группы практически стабилен (около 640 академиков и около 700 членов-корреспондентов).

Разность дат определялась как «циклическая дата смерти минус циклическая дата рождения» или [(день, месяц смерти) — (день, месяц рождения)]: $\Delta(\text{ЦДС} - \text{ЦДР})$, причем обе даты представлены по новому стилю.

Суммирование данных (числа случаев смерти) проведено с интервалом 7 дней по следующей причине: суммирование (группирование) данных исключает случайные колебания и приближает закон распределения случайной величины к нормальному, что позволяет использовать простые процедуры отбраковки выбросов и анализа однородности выборок. Кроме того, в качестве характерного периода жизни работающего ученого в XX веке, по нашему мнению, целесообразно рассматривать неделю. Для сравнения взяты и другие интервалы группирования — 15 дней (практически две недели) и 27 дней (практически 1 месяц). Из соображений удобства и возможности сформировать одинаковые

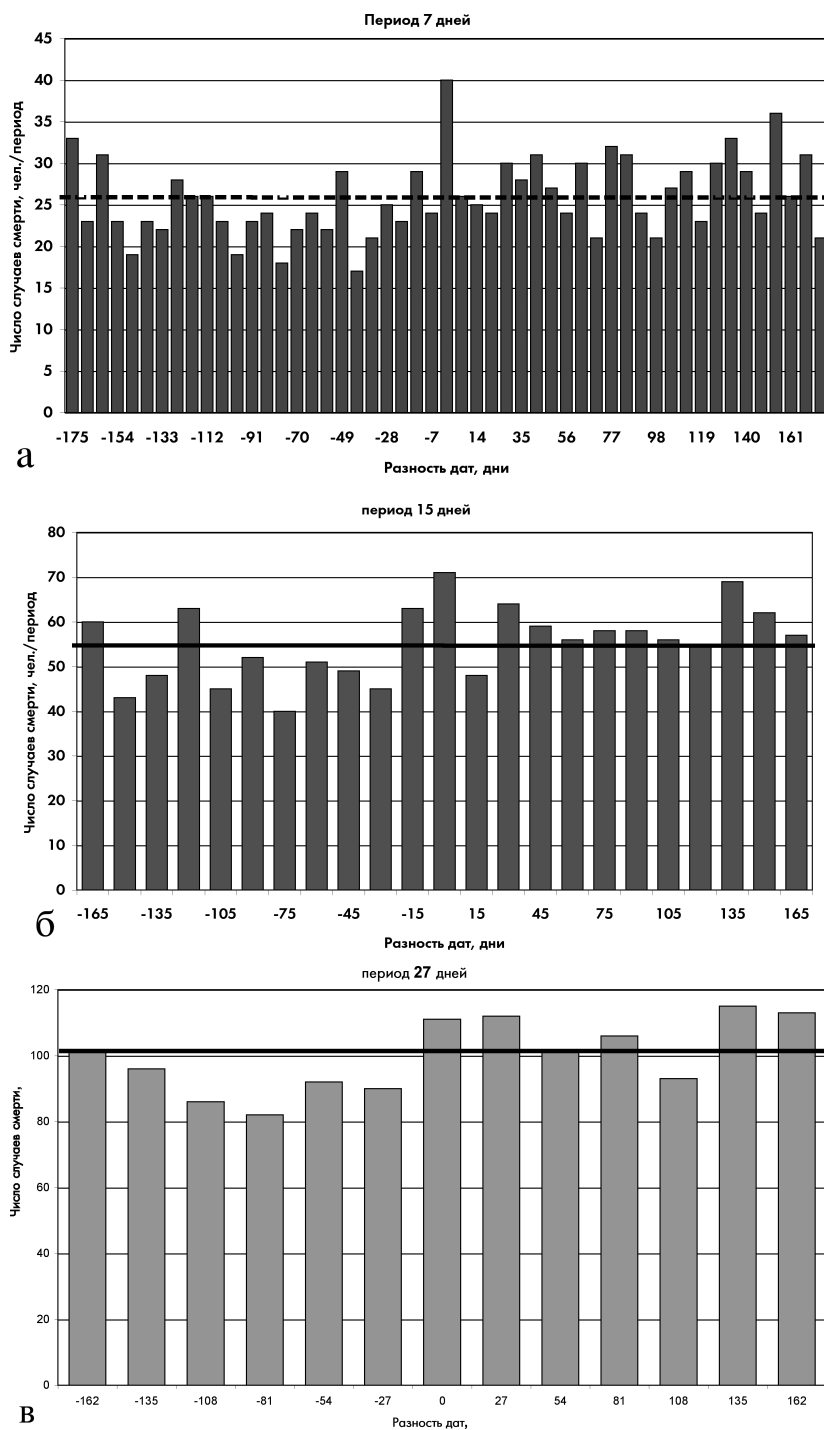


Рис. 5. Распределение случаев смерти членов Академии (XX век) в зависимости от разности циклических дат рождения и смерти при разных интервалах группирования (а — 7 дн., б — 15 дн., в — 27 дн.).

временные интервалы, включая и интервал с разностью дат 0 дней, было взято нечетное число дней.

Рассмотрим серию данных, характеризующую недельное число смертей. Середина недельного диапазона определялась по правилу $7i-175$ дней от даты рождения, где $i=0, 1, 2, \dots, 50$; верхняя и нижняя границы — середина плюс/минус 3 дня. Таким образом, был практически полностью охвачен годовой период (-178 ;

$+178$ дней), на который приходится 1320 случаев смерти. Гистограмма распределения по неделям представлена на рис. 5, а. На рис. 5, б, в представлены гистограммы интенсивности смертности при других временных интервалах группирования — 15 и 27 дней.

Бесспорно, измерение 40 (см. рис. 5, а) для недельного периода разности циклических дат рождения и смерти $[-3, +3]$ дня является выбросом с очень высокой вероятностью, существенно превышающей 0,99. Таким образом, можно однозначно с высокой вероятностью говорить о значимо большем уровне смертности в указанный диапазон дат. Относительное превышение среднего уровня составляет около 60% ($40/25$, $88-1$). Интерпретация указанного результата понятна: период, близкий к дате рождения, является фактором риска, чему могут быть даны определенные объяснения медико-социального характера.

Имеется и специфический результат — превышение среднего уровня смертности более, чем на 2σ . Подобная частота смертности достигается в период, когда разность циклических дат рождения и смерти приходится на неделю 151–157 дней (около 5 мес). Превышение среднего составляет около 40% и его можно интерпретировать как выброс с невысокой доверительной вероятностью. Это измерение интерпретируется как выброс с вероятностью существенно меньшей (около 0,95).

Первый результат легко интерпретируем, поскольку поведение членов Академии в период, близкий к дате рождения, часто связано с ожиданием и подготовкой важного мероприятия (приглашение большого числа гостей, получение поздравлений и т.д.). Также влияние могут оказать особенности и традиции, связанные непосредственно с праздником — возможен отказ от привычной диеты и привычного режима жизни и т.п. В то же время для второй выявленной тенденции возрастания частоты смертности в случае, когда циклическая разность дат рождения и смерти близка к 5 мес, авторы пока не нашли адекватной интерпретации. Циклическая дата смерти, приходящаяся примерно на пятый месяц после ЦДР, наверное, не может считаться даже зеркальным отра-

Сравнение распределения интенсивности смертности мужчин (членов РАН и жителей Киева) в различные месяцы индивидуального годичного цикла

Месяц*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Итого
Доля** умерших [6], % (г. Киев)	8,80	8,21	8,09	8,39	8,35	8,43	8,30	8,31	8,28	8,10	8,22	8,52	100
Число случаев смерти [2] (члены Академии) / доля умерших, %	121/ 9,00	118/ 8,76	120/ 8,90	107/ 7,94	123/ 9,13	120/ 8,90	111/ 8,24	96/ 7,13	105/ 7,80	92/ 6,83	98/ 7,28	136/ 10,10	1347/ 100

Примечание: * — как и в работе [6], полагаем, что месяцы 1–11 циклического года состоят из 30 дней, 12 месяц — из 36 дней; ** — данные взяты из рис. 2 [6].

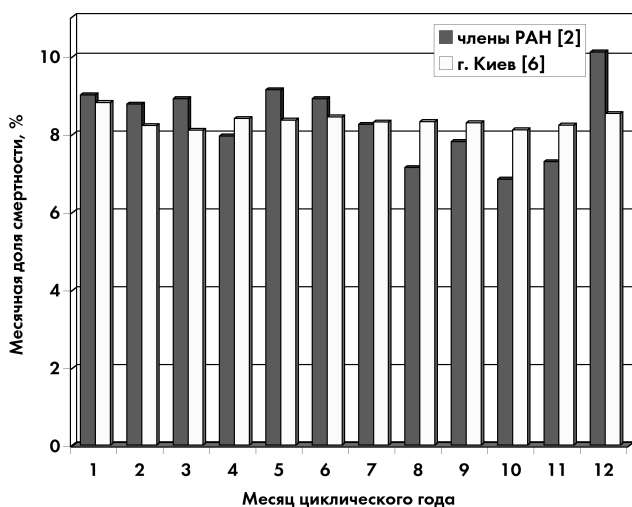


Рис. 6. Сравнение зависимости частоты смертности в различные месяцы циклического года для жителей г. Киева [6] и членов РАН [2].

жением дня рождения. Также определенное влияние мог оказать «перевод» дат рождения к новому стилю.

Измерению 71 (см. рис. 5, б для 15-дневного интервала группирования) при нулевой разности дат соответствует значение *t*-критерия равное 1,900 (так как среднее значение равно 55,3 и среднеквадратичное отклонение 8,26). Общее число измерений (интервалов) 23, таким образом, для 22 степеней свободы $t=1,900$ соответствует доверительная вероятность $p \approx 96,5\%$.

Максимальному и минимальному числу случаев смерти за 27-дневный период (рис. 5, в), равным 115 при разности дат +135 дней и 82 при –81 дне, соответствует величина *t*-критерия Стьюдента 1,381 и (–1,653). Поскольку общее число измерений 13 (12 степеней свободы), доверительная вероятность будет $p \approx 90\%$ и $p \approx 94\%$. Такие значения вероятности не позволяют сделать вывод о значимом отличии измерений от среднего.

Для данного случая группирования (квант 27 дней) можно проверить гипотезу о равномерном законе распределения на основе χ^2 -критерия согласия Пирсона. Получим $\chi^2_{12} \approx 14,4$, чему соответствует доверительная вероятность принятия гипотезы о равномерном

распределении около 25%, то есть имеются достаточные основания [14] для принятия данной гипотезы.

По-видимому, наблюдаемый эффект значимого возрастания частоты смертности в период, близкий к дате рождения, имеет временную зону действия порядка нескольких дней (при кванте 7 дней — превышение 60% с уровнем значимости $p < 0,001$; при кванте 15 дней — превышение среднего уровня смертности на 28% с уровнем значимости $p \approx 0,035$ и практически незначимое превышение среднего уровня смертности на интервале 27 дней, равное 11%).

Ранее зависимость между возрастом смерти и месяцем рождения людей в г. Киеве была выявлена А.М. Вайсерманом [6], который на основании выборки из 101 634 лиц, умерших в 1990–2000 гг., установил, что самым низким значением возраста смерти было у лиц, родившихся в апреле–июле, а самым высоким — в конце года.

У лиц, проживших более 60 лет, выявлен эффект «дня рождения» — зависимость уровня смертности от месяца индивидуального годичного цикла: наибольшим он был в его первый и последний месяц [6], т.е. в период «день рождения плюс-минус месяц».

Разумеется, исходные данные работ [2] и [6] были существенно различны, однако, оценить степень зависимости их друг от друга представляется возможным.

В [6] приведены данные относительно интенсивности смертности мужчин в разные месяцы циклического года. Поскольку 98% умерших членов РАН — мужчины, можно рассмотреть корреляцию между этими данными [6] и уровнем смертности членов РАН по месяцам циклического года (индивидуального годичного цикла [1]). Соответствующие данные представлены в табл. 7.

Сопоставление доли смертности по месяцам циклического года проведено на рис. 6. Цифрами отмечены номера месяцев циклического года (индивидуального годового цикла). Заметим, что каждый индивидуальный цикл начинается в различный период календарного года, соответственно, с даты рождения.

Расчеты коэффициентов корреляции, выполненные по четырем различным методикам [4], позволяют по-

лучить следующие значения: выборочный КК +0,494, медианный КК (по Шевлякову) +0,537, ранговый КК (по Спирмену) +0,566 и знаковый КК (по Кендаллу) +0,394.

Все эти оценки КК совпадают в главном: имеется достаточно существенная положительная корреляция между частотой смертности для двух исследуемых групп. Однако говорить о сильной детерминированной связи и взаимно однозначном совпадении динамики частоты, несомненно, нет оснований.

Представляется, что трактовка последнего результата может быть следующей: имеется некоторая интегральная (например, для мужского населения) закономерность распределения частоты рождаемости по периодам индивидуального годового цикла человека. Эта общая закономерность по-разному проявляется в различных группах (жителей Киева, объединенных по географическому признаку и разобщенных по социальному, и социально объединенная группа научной элиты — члены РАН — разобщенная по географическому и хронологическому признаку). Тем самым, закономерности по этим двум группам совпадают лишь в той мере, в какой они являются отражением более общей закономерности.

Выводы

1) Изучены некоторые основные демографические характеристики части российского элитного научного общества: членов Академии наук России и Советского Союза в XX веке.

2) Определены следующие демографические характеристики членов российской Академии в XX веке:

а) средняя продолжительность жизни действительных членов Академии наук 75 лет, членов-корреспондентов — 72,1 года;

б) средняя продолжительность жизни действительных членов РАН после избрания 16,6 лет, членов-корреспондентов — 17 лет, то есть практически одинакова для обеих групп;

в) средний возраст избрания в Академию составляет 58,4 года для действительных членов и 55 лет для членов-корреспондентов.

3) Следует отметить очень незначительное число женщин среди академиков и членов-корреспондентов (2,0%). Заметим, что общее число женщин среди лауреатов Нобелевской премии также является малой величиной (3,2%), что существенно (более чем в 1,5 раза) превышает аналогичную характеристику для РАН.

4) Отмечено различие в величинах средней продолжительности жизни между действительными членами и членами-корреспондентами РАН (около 3 лет), что,

по-видимому, объясняется более «уравновешенным» и более «положительным» психологическим состоянием действительных членов Академии, получивших наивысшее национальное признание их научных заслуг. При этом можно полагать, что группа потенциальных членов Академии практически с рождения жила в условиях (социальная среда, материальный достаток, здоровый образ жизни и т.п.) существенно более способствующих повышению продолжительности жизни по сравнению с мужским населением в целом. Однако собственно факт избрания в Академию не привел к значимому повышению продолжительности жизни в силу неоднозначности последствий (повышение социального и материального статуса с одновременным расширением круга должностных обязанностей, ответственности и, как следствие, усилением стрессов).

5) Показано, что в области дня рождения ($\text{ЦДР} \pm 3$ дня) для членов Академии наблюдается существенно более высокий уровень смертности, примерно на 60% превышающий средний.

6) Средний, максимальный и минимальный возраст избрания в Академию практически совпадают с соответствующими характеристиками лауреатов Нобелевской премии [2], что может свидетельствовать о значительной интернациональной составляющей демографических характеристик элитарного высокоинтеллектуального научного сообщества. Однако продолжительность жизни лауреатов Нобелевской премии после присуждения премии и средняя продолжительность их жизни превышают продолжительность жизни действительных членов и членов-корреспондентов Академии наук более, чем на 3 года, что является статистически значимым отличием.

7) Выявлена статистически значимая корреляционная связь между частотой смертности для жителей г. Киев в 1990–2000 гг. [6] и для членов АН СССР и РАН в XX в. [2] (оценки величин коэффициентов корреляции от +0,39 до +0,57 по различным методикам). Возможно, это свидетельствует о наличии некоторого общего механизма биологического явления. Однако очевидно, что этот механизм не может в равной степени проявлять себя как в отношении достаточно разнородной группы жителей Киева, так и в отношении весьма специфической относительно малочисленной (около 1300 человек) группы представителей академической научной элиты. Последняя, очевидно, характеризуется как практически исключительно мужская (на 98%), и состоящая из материально хорошо обеспеченных людей пожилого возраста.

Благодарности

Авторы выражают глубокую благодарность проф. В.Н. Анисимову и проф. А.М. Вайсерману за доброжелательное отношение и поддержку данной работы.

Литература

1. Анисимов В.Н., Михальский А.И. Старее ли нобелевский лауреат? Математический анализ возраста и продолжительности жизни лауреатов Нобелевской премии за 1901–2003 гг. // Успехи геронтол.—2004.—Вып. 15.—С. 14–22.
2. Березкин В.Г., Буляница А.Л., Архипов Д.Б. О некоторых демографических характеристиках элитной части общества (XVIII–XX век).—М.: Флинта, 2006.—60 с.
3. Большев Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики.—М.: Наука, 1983.—416 с.
4. Буляница А.Л., Курочкин В.Е., Кноп И.С. Методы статистической обработки экологической информации: дискриминантный, корреляционный и регрессионный анализ / Учеб. пособие.—СПб., СПбГАУП — ИАНП РАН, 2005.—48 с.
5. Вайсерман А.М. Влияние сезона рождения на структуру смертности и продолжительность жизни жителей Киева // Успехи геронтол.—2002.—Вып. 10.—С. 29–34.
6. Вайсерман А.М. Влияние средовых факторов в раннем онтогенезе на старение и продолжительность жизни // Онтогенез.—2004.—Т. 35, № 5.—С. 325–334.
7. Все страны мира (1995) — население и общество // Инф. бюлл. Института народно-хозяйственного прогнозирования РАН.—1995, Август.—№ 7. (www.sci.aha.ru/ATL/ra8.htm).
8. Газета «Metro», № 103 (1007), Санкт-Петербург, 21.06.2006 (www.metro-russia.com).
9. Государственный доклад «О положении инвалидов в РФ».—М., 1998.—С.48–91 (www.sci.aha.ru/ATL/ra83c.htm).
10. Кендалл М.Дж., Стюарт А. Многомерный статистический анализ и временные ряды.—М.: Наука, 1976.—736 с.
11. Новицкий П.В., Зограф И.А. Оценка погрешностей результатов измерений.—Л.: Наука, 1991.—248 с.
12. Тишков В.А., Вишневский А.Г. Демографические и этнокультурные аспекты здоровья в Российской Федерации / Наука — здоровью человека.—М: Наука, 2005.—С. 114.
13. Российская академия наук. Персональный состав. В 3-х кн. / Б.В. Левшин, В.И. Васильев, О.В. Батурина и др.—М.: Наука, 1999.— Кн. 1. 1724–1917.—563 с.; Кн. 2. 1918–1973.—440 с.; Кн. 3. 1974–1999.—443 с.
14. Советский энциклопедический словарь / Научно-ред. совет: А.М. Прохоров (предс.).—М: Советская энциклопедия, 1981.—1600 с.
15. Справочник по прикладной статистике.—В 2-х т.—Т. 2: пер. с англ. / под ред. Э. Ллойда, У. Ледермана, С.А. Айвазяна, Ю.Н. Тюрина.—М.: Финансы и статистика, 1990.—526 с.
16. Таблицы смертности населения РФ на 1988–1989 гг. (www.rus_lib.ru/book/31/eb/41/515-518.html).

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 29–39

V.G. Berezkin¹, A.L. Bulyanitsa²

ON SOME DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF THE MEMBERS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES IN THE 20TH CENTURY

¹A.V. Topchiev Institute of Oil-chemical Synthesis RAS, 29 Leninsky pr., Moscow, 119991, Russia; e-mail: berezkin@ips.ac.ru; ²Institute of analytical instrument-making RAS, 26 Rizhsky pr., St. Petersburg 190103, Russia; e-mail: lavrovas@yandex.ru

The demographic life characteristics of the Russian science elite (full and corresponding members of the Academy of Sciences in 20th century) and the relationship between their birth and death dates are given in the paper.

The following demographic characteristics of the RAS members have been estimated: a) the mean life span of full RAS members is 75 years, and of corresponding members — 72.1 years; b) the mean life span of full RAS members after their election is 16.6 years, and that of corresponding members is 17 years; c) the mean age of the election to the Academy is 58.4 years for full members and 55 years for the corresponding members. These characteristics were used to analyze the social status of the group representing potential academic elite and to evaluate changes in that status caused by the fact of their election to the Academy.

It has been found that the mean, maximum and minimum ages of their election to the Academy actually coincide with respective characteristics of Nobel Prize winners. However the life span of the latter after awarding is significantly, over 3 years, greater than that of full RAS members after their election. There is a small proportion of women among the members of the Academy (2%). This is also true for Nobel Prize winners (3.2%).

It is shown that a week period of ± 3 days of the birth date for the members of the Academy is characterized by a much higher mortality rate exceeding the average one by about 60%. A similar tendency was shown earlier [2] for the eminent persons of the world community in literature, science, business, and politics in 18th–20th centuries.

Key words: Russian Academy of Sciences, length of life, birth date, death date.

М.В. Шапошников, А.А. Москалев

ВЛИЯНИЕ ДИСГЕННОЙ СТЕРИЛЬНОСТИ НА ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ ПО ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ У *DROSOPHILA MELANOGASTER**

Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, 167982 Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28; amoskalev@ib.komisc.ru

Проведен анализ продолжительности жизни у плодовых и стерильных в результате Р–М-гибридного дисгенеза особей *Drosophila melanogaster*. В эксперименте использовали гибриды от скрещивания мух дикого типа линий *Canton-S* (М) и *Harwich* (Р). Реципрокные скрещивания самцов и самок данных линий позволяют получить гибриды с одинаковым генотипом, но различающиеся по стерильности. Показано уменьшение продолжительности жизни у стерильных самок и увеличение у стерильных самцов. Полученные данные свидетельствуют о противоположном влиянии на продолжительность жизни сигналов от мужских и женских гонад. В то время как у плодовых мух наблюдали большую продолжительность жизни самок, у стерильных особей самки жили примерно одинаковое время с самцами. Выравнивание показателей продолжительности жизни у стерильных самок и самцов свидетельствует о том, что механизм, определяющий различия в продолжительности жизни полов, связан с репродуктивной системой. Возможно, что семенники индуцируют неизвестный механизм, сокращающий продолжительность жизни самцов, а яичники являются источником сигнала, увеличивающего продолжительность жизни самок.

Ключевые слова: продолжительность жизни, стерильность, половой диморфизм.

В современной геронтологии взаимосвязь продолжительности жизни и репродукции рассматривается с двух позиций:

1) ограниченная продолжительность жизни — это прямая цена за репродукцию, отвод ограниченных ресурсов (белков, липидов, энергии) от соматического роста и поддержания жизнеспособности [20];

2) продолжительность жизни модифицируется молекулярными сигналами, продуцируемыми гонадами.

Первая точка зрения, известная как теория распределенной сомы, «disposable soma theory» [13], предполагает увеличение продолжительности жизни при снижении репродуктивной активности. В природных популяциях имеет место баланс между поддержанием жизнеспособности и размножением. С эволюционной точки зрения, бесполезно расходовать слишком много

энергии на поддержание сомы, если шансы прожить долго невелики. В таких условиях более адекватным решением является быстрое размножение. Когда жизненные условия улучшаются, и, соответственно, возрастает шанс более длительного существования, полезно будет переключить баланс в пользу поддержания жизнеспособности, поскольку в таком случае репродуктивная жизнь увеличится. В результате темп старения снижается. Когда условия жизни ухудшаются, наступает время инвестиций в быстрое размножение, что приводит к возрастанию темпов старения [17].

В 1990-е годы появились экспериментальные данные, указывающие на молекулярные механизмы участия герминативных клеток в формировании потенциала продолжительности жизни. Вскрылись факты, свидетельствующие о том, что при потере сперматогенеза круглыми червями *Caenorhabditis elegans* продолжительность жизни увеличивается на 65 % [27]. Затем группа д-ра Кеньон выявила, что когда удаляют предшественники половых клеток у нематод, продолжительность жизни существенно возрастает. Как оказалось, это не результат стерильности, поскольку удаление репродуктивной системы целиком (герминативной линии и соматических гонад) не влияет на продолжительность жизни нематод. Пролиферирующие половые клетки выделяют липофильный гормон, изменяющий продолжительность жизни посредством своего ядерного рецептора DAF-12 и связанного с ним транскрипционного фактора DAF-16/FOXO, известного как эффектор задействованного в старении инсулин/IGF-1 сигнального механизма [2, 10]. Эффекторным органом действия липофильного гормона, продуцируемого половыми клетками, является кишечник [4]. Кроме того, эффект увеличения продолжительности жизни при удалении половых клеток опосредован DAF-9, кодирующим цитохром P450, влияющий на синтез липофильного гормона [9]. Однако обнаружить подобный эффект увеличения про-

* Работа поддержана программой президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине» и грантом Президента РФ МД-1929.2005.4.

должительности жизни у мутантов дрозофилы по генам *germ cell-less* и *tudor*, отвечающим за пролиферацию герминативных клеток, не удалось [3].

Не менее важной задачей является выяснение причин полового диморфизма продолжительности жизни. У многих видов животных самцы обычно живут меньше самок [25].

Drosophila melanogaster, на наш взгляд, является удобным объектом исследования молекулярных механизмов старения и, в частности, полового диморфизма продолжительности жизни и роли половых клеток в старении. Расшифровка генома человека и дрозофилы показала, что около 80 % генов дрозофилы гомологичны генам человека [19], а кривые выживаемости этих двух объектов, выраженные в безразмерных величинах, совпадают [1]. Дрозофила имеет два пола — **X0 самцы** и **XX самки**, тогда как особи *Caenorhabditis elegans* могут быть как самцами, так и гермафродитами. Самцы дрозофилы живут меньше, чем самки (как и у человека).

В 1970-е годы стало известно о явлении гибридного дисгенеза у дрозофилы [11]. Синдром гибридного дисгенеза (СГД) представляет совокупность генетических

нарушений, включающих высокий уровень мутаций, рекомбинацию у самцов, а также особый вид температурно-зависимой стерильности, обусловленной недоразвитием гонад [6, 11, 22]. Дисгенные нарушения в основном обусловлены транспозициями некоторых классов мобильных генетических элементов (МГЭ) в развивающихся зародышевых клетках и наблюдаются у потомков первого поколения при скрещивании самцов, имеющих МГЭ в геноме с самками без МГЭ. В реципрокных скрещиваниях СГД отсутствует [8, 26]. К настоящему времени описано три независимые системы гибридного дисгенеза: I–R, P–M и H–E, связанные с активностью мобильных элементов *I*, *P* и *hobo* [6]. Наиболее изученной является P–M система гибридного дисгенеза. Установлено, что стерильность является следствием гибели клеток зародышевой линии на ранних стадиях развития [18]. Первые признаки гибели полярных клеток появляются до начала их деления, при миграции в мезодерму гонад у 5–6-часовых эмбрионов. Однако максимальный уровень некроза клеток наблюдается на первой личиночной стадии развития, когда зародышевые клетки испытывают экспоненциальную митотическую



Рис. 1. Морфология гонад *Drosophila melanogaster* при синдроме гибридного дисгенеза. а — нормальные яичники; б — яичники с двусторонней атрофией; в — нормальные семенники; г — семенники с двусторонней атрофией.

пролиферацию [18]. Следствием этого является отсутствие половых клеток в яичниках и семенниках и общее недоразвитие их у взрослых гибридных самок и самцов (рис. 1). Гибриды могут быть полностью стерильны, если редуцированы обе железы и частично фертильны, если атрофирован один семенник или яичник [11]. Не атрофированные гонады у дисгенных гибридов часто отстают в своем развитии и содержат меньшее число яиц или сперматоцитов по сравнению с недисгенными особями [22]. Степень выраженности атрофии гонад сильно зависит от температуры, при которой идет развитие гибридов. В отношении Р–М системы атрофия наиболее значительна при 29 °С у самок и при 27 °С у самцов, а при 24 °С и ниже практически отсутствует [8, 11]. Гибель клеток зародышевой линии, прежде всего, обусловлена разрывами хромосом, образующихся при транспозициях Р-элемента [5]. Ограничение активности Р-элемента только клетками зародышевой линии является следствием регулируемого сплайсинга мРНК [16]. В зародышевых клетках сплайсируются три интрона транспозазы, что ведет к образованию фермента, необходимого для перемещения Р-элемента. В соматических тканях третий интрон не удаляется и, вследствие присутствия в этом интроне стоп-кодона, образуется усеченный белок, который действует как репрессор [21]. Тканеспецифичный сплайсинг является следствием действия соматических факторов, ингибирующих сплайсинг третьего интрона [24].

Использование синдрома гибридного дисгенеза в экспериментальном исследовании полового диморфизма продолжительности жизни и роли половых клеток в старении дает ряд методических преимуществ, поскольку позволяет получать в реципрокных скрещиваниях стерильные и плодовитые особи, обладающие одинаковым генотипом и желаемым набором генов.

Материалы и методы

Линии *Drosophila melanogaster*

В экспериментах использовали линии, полученные из коллекции **Bloomington Drosophila Stock Center** (Университет штата Индиана, Блумингтон, США):

Harwich — стандартная Р-линия дикого типа, которая характеризуется сильным потенциалом индукции гонадной стерильности при скрещивании самцов этой линии с самками М-линий [12];

Canton-S — лабораторная линия дикого типа, известная как М-линия [12].

Анализ продолжительности жизни

Продолжительность жизни анализировали у самок и самцов, потомков F1 межлинейных скрещиваний мух линий *Canton-S* и *Harwich* (рис. 2). Для скрещивания брали по 20–25 пар мух на баночку емкостью 50 мл и получали суточную кладку. Для анализа продолжительности жизни отбирали однодневных особей F1.

Дисгенные скрещивания:	Контрольные скрещивания:
<p>P: ♀ <i>Canton-S</i> (M) × ♂ <i>Harwich</i> (P) (вар. 1–4)</p> <p>↓</p> <p>F₁: стерильные</p>	<p>P: ♀ <i>Harwich</i> (P) × ♂ <i>Canton-S</i> (M) (вар. 1–4)</p> <p>↓</p> <p>F₁: плодовитые</p>

Рис. 2. Схема эксперимента по анализу продолжительности жизни у стерильных и плодовитых особей *Drosophila melanogaster*.

В баночки емкостью 100 мл сажали по 50 однополых особей. Один раз в неделю мух пересаживали на свежую дрожжевую среду без наркотизации. У молодых самок среду меняли чаще, около двух раз в неделю, не допуская ее размягчения появляющимися личинками. Подсчет умерших мух осуществляли ежедневно, в одно и то же время, за исключением субботы и воскресенья. Оценку продолжительности жизни производили в четырех независимых вариантах эксперимента, величина анализируемой выборки для каждого варианта составляла 250–350 особей каждого пола.

Функции дожития оценивали с помощью процедуры Каплана–Мейера. При сравнении функций дожития использовали непараметрические методы (критерии Гехана–Вилкоксона и Ментеля–Кокса). Дополнительно оценивали максимальную продолжительность жизни, время гибели 90% особей и время удвоения интенсивности смертности (MRDT). Для обработки полученных результатов использовались программы Winmodest и Statistica 6.0.

Индукция гонадной стерильности

Гибель клеток зародышевой линии, ведущая к недоразвитию гонад и стерильности, является характерным признаком Р–М гибридного дисгенеза у *Drosophila melanogaster*. Она наблюдается у потомков F1 скрещиваний М-самок с Р-самцами и отсутствует в реципрокных скрещиваниях [11]. С целью получения мух с одинаковым генотипом, но различающихся по наличию половых клеток, проводили прямые (М-самки с Р-самцами) и обратные (Р-самки с М-самцами) скрещивания. В качестве Р-линии использовали *Harwich*, а в качестве М-линии — *Canton-S* (см. рис. 2). Все скрещивания осуществляли одновременно, в четырех независимых вариантах эксперимента.

Уровень дисгенной стерильности является температурно-зависимым показателем и достигает максимума при температуре выше 25 °С. Однако, чтобы избежать влияния повышенной температуры на продолжительность жизни, скрещивали при 25 °С. Уровень стерильности оценивали по тесту на атрофию гонад [22]. Недоразвитие гонад является следствием перемещений мобильного Р-элемента [5]. Его активность ограничена только клетками зародышевой линии и не наблюдается в соматических тканях [16, 21]. Это позволяет исключить влияние на продолжительность жизни генетической нестабильности, индуцированной соматическими перемещениями Р-элементов.

Обсуждение результатов

Исследовали продолжительность жизни у нормальных плодовых и стерильных особей, теряющих половые клетки в результате гибридного дисгенеза. У стерильных самок наблюдается снижение средней, медианной и максимальной продолжительности жизни, а также уменьшение времени гибели 90% особей (таблица). Функции дожития стерильных и плодовых самок достоверно различаются ($p < 0,001$). Укорочение MRDT у стерильных самок свидетельствует об ускорении процесса старения. Снижение продолжительности жизни стерильных самок наблюдается во всех четырех вариантах эксперимента (рис. 3).

Механизмы регуляции продолжительности жизни со стороны репродуктивной системы в большей степени исследованы на нематоде *Caenorhabditis elegans*. Исходя из экспериментальных данных, предполагается, что на продолжительность жизни оказывают влияние две составляющие репродуктивных органов: клетки зародышевой линии и соматические клетки гонад. Обнаружено, что уничтожение предшественников клеток зародышевой линии лазером [10] или в результате мутаций, снижающих их пролиферацию [2], приводит к увеличению продолжительности жизни. Удаление гонад целиком (включая герминативные и соматические клетки) не приводит к ее изменению у нематоды [10]. Однако отсутствие у нематоды женского пола (у

Caenorhabditis elegans есть только самцы и гермафродиты) не позволяет провести оценку вклада мужских и женских гонад по отдельности.

В настоящее время исследования молекулярных механизмов взаимосвязи репродуктивной системы и продолжительности жизни дрозофилы только начинаются, но уже имеются интересные экспериментальные данные. Изучение дрозофилы, в отличие от нематод, впервые позволило выявить влияние стерильности на продолжительность жизни самок. Согласно некоторым данным, стерилизация мух с помощью рентгеновского облучения или мутации *ovo^D* приводит к увеличению продолжительности жизни самок [7, 15, 23]. В наших экспериментах на дисгенных мухах, когда стерильность не затрагивает соматические клетки, отмечено отчетливое снижение продолжительности жизни бесплодных самок (см. табл.). Сходный эффект при экспериментах на дисгенных мухах получен и д-ром Копас с соавт. Максимальный эффект наблюдался ими в F_1 , полученном при температуре развития 29 °С, когда процент стерильных особей достигает максимума [14]. Недавно наблюдали снижение продолжительности жизни и у мутантных по генам *germ cell-less* и *tudor* самок дрозофилы, не имеющих клеток зародышевой линии [3].

Продолжительность жизни стерильных самцов, в отличие от самок, повышается по сравнению с плодовитым контролем (рис. 4). Наиболее выражен данный эф-

Продолжительность жизни дисгенных особей *Drosophila melanogaster*

Вариант	М, сут.	Средняя продолжительность жизни, сут	Время жизни 90% популяции	min, сут	max, сут	MRDT, сут	N	
Самки								
Дисгенез	1	61,0	58,8±0,6*	69	2	84	3,1	337
Контроль		67,0	63,6±1,1	82	4	104	3,5	248
Дисгенез	2	59,0	59,0±0,7*	70	14	81	3,1	291
Контроль		68,0	66,2±0,9	83	4	94	3,4	309
Дисгенез	3	63,0	62,1±0,6*	72	8	80	3,2	359
Контроль		73,0	69,1±0,9	85	4	105	3,5	299
Дисгенез	4	58,0	58,3±0,8*	70	4	81	3,1	382
Контроль		74,0	71,1±0,8	87	4	94	3,4	300
Самцы								
Дисгенез	1	42,0	51,6±1,3*	79	2	90	3,7	300
Контроль		42,0	41,7±0,7	53	2	72	3,3	247
Дисгенез	2	42,0	42,8±1,0*	70	4	84	3,6	255
Контроль		40,5	37,4±0,6	49	4	63	3,2	297
Дисгенез	3	47,0	53,9±1,3*	82	1	98	3,8	313
Контроль		42,0	40,0±0,6	50	2	70	3,3	298
Дисгенез	4	42,0	47,1±0,8*	77	2	85	3,6	350
Контроль		45,0	47,5±0,8	66	3	87	3,5	299

* отличия с контролем достоверны при $p < 0,001$ (критерий Гехана–Вилкоксона); М — медианная продолжительность жизни; MRDT — время удвоения интенсивности смертности; N — объем выборки.

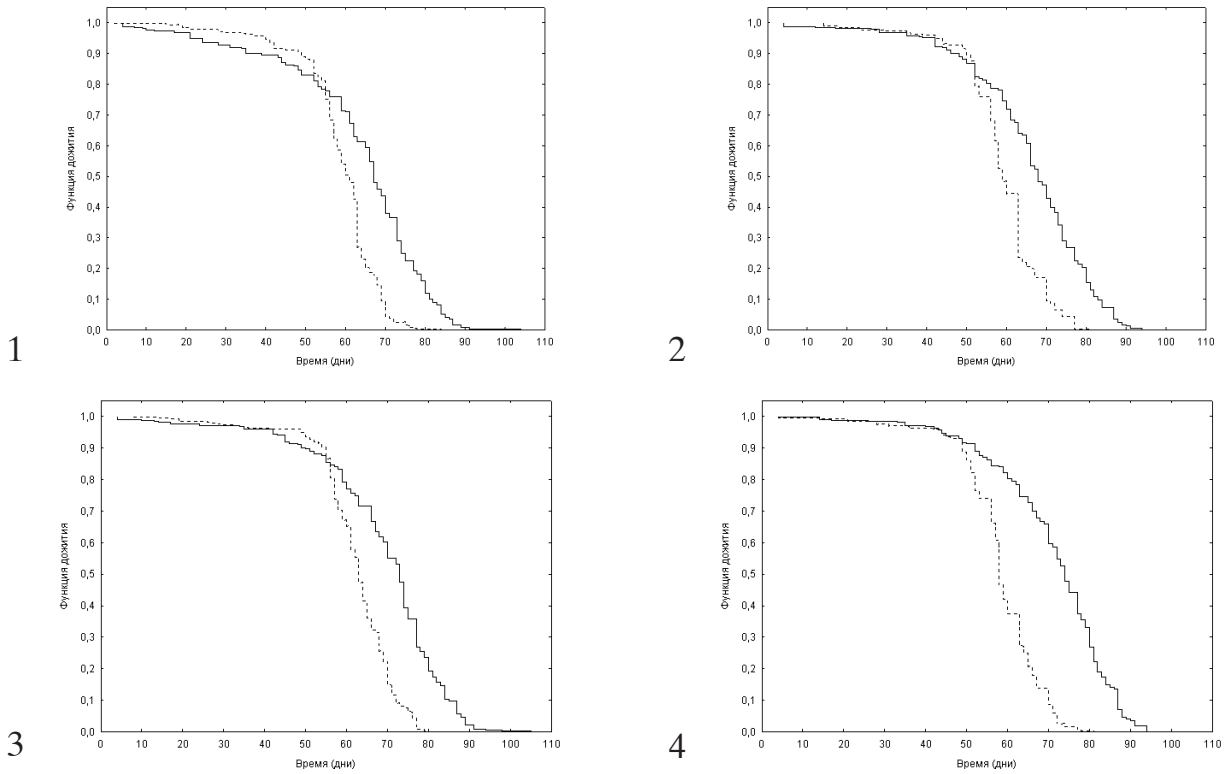


Рис. 3. Функции дожития самок F_1 скрещиваний:

--- ♀ Canton-S (M) × ♂ Harwich (P) (дисгенез);

— ♀ Harwich (P) × ♂ Canton-S (M) (контроль);

1, 2, 3 и 4 — повторные варианты эксперимента.

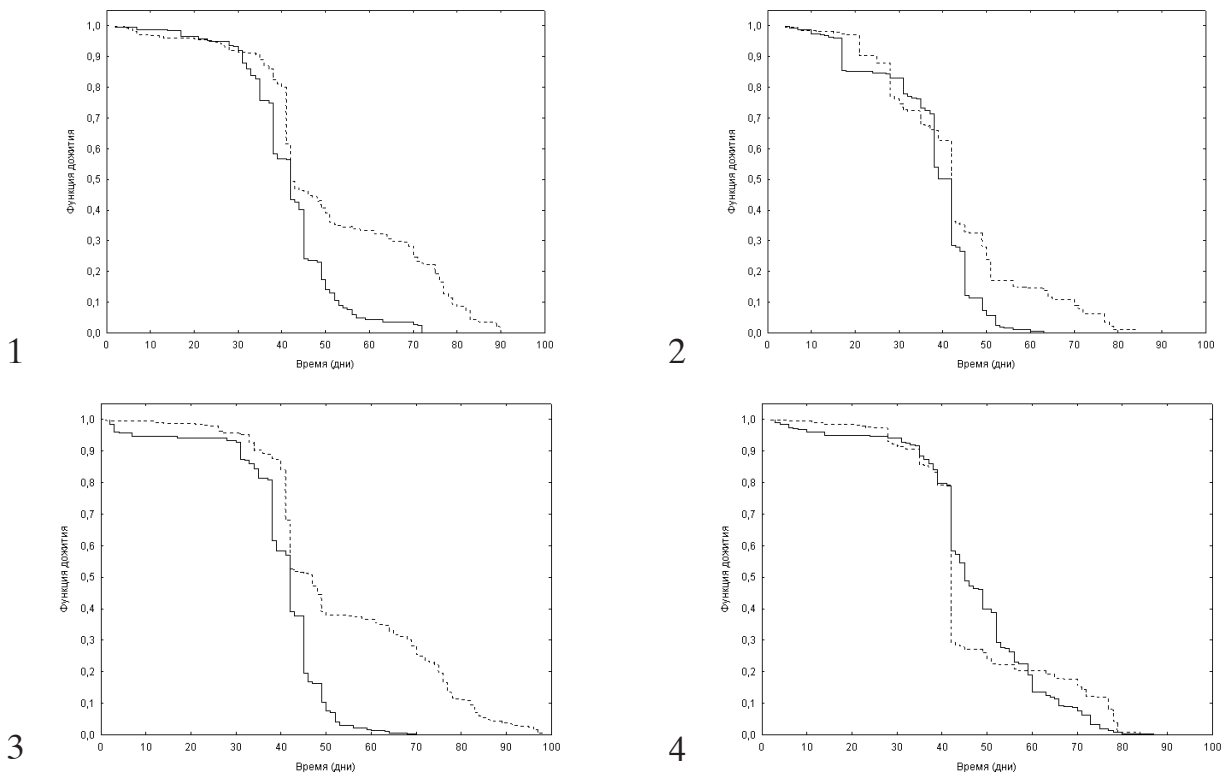


Рис. 4. Функции дожития самцов F_1 скрещиваний:

--- ♀ Canton-S (M) × ♂ Harwich (P) (дисгенез);

— ♀ Harwich (P) × ♂ Canton-S (M) (контроль);

1, 2, 3 и 4 — повторные варианты эксперимента.

фект у долгоживущей части популяции. Достоверные различия функций дожития наблюдаются во всех четырех вариантах эксперимента (см. табл.). Хотя различия по медианной, средней и максимальной продолжительности жизни между опытом и контролем не такие четкие, как у самок, для всех исследованных вариантов характерно увеличение времени гибели 90 % стерильных самцов; у стерильных самцов наблюдали также продление MRDT, указывающее на замедление процесса старения. Увеличение продолжительности жизни стерильных самцов известно и из работ других авторов [3]. Полученные данные свидетельствуют о разном влиянии мужских и женских гонад на продолжительность жизни.

Для дрозофилы, как и для большинства изученных организмов, характерен половой диморфизм, проявляющийся в большей продолжительности жизни женских особей [25]. При сравнении плодовитых особей мужского и женского пола мы также наблюдали большую продолжительность жизни самок ($p < 0,001$). Однако у стерильных особей половой диморфизм по продолжительности жизни был менее выражен, иногда отсутствовал, а некоторые показатели стали обратными. Например, в первом и третьем вариантах эксперимента функции дожития не отличаются достоверно ($p > 0,05$, критерий Менделя — Кокса). Во всех четырех вариантах величина максимальной продолжительности жизни стерильных самцов выше, чем у стерильных самок ($p < 0,001$), а менее зависимое от влияния случайных факторов время гибели 90 % особей имеет близкие значения для обоих полов (рис. 5). У стерильных самцов наблюдали также продление MRDT. Однако величина медианной и средней продолжительности жизни стерильных самок имеет более высокие значения, чем у самцов. Половой диморфизм влияния стерильности на продолжительность жизни у *Drosophila melanogaster* отмечен также в исследованиях д-ра Barnes et al. (2006).

Мы предполагаем, что увеличение продолжительности жизни у самцов и уменьшение у самок может свидетельствовать о противоположном влиянии сигналов от мужских и женских гонад на этот показатель. Выравнивание показателей у стерильных самок и самцов свидетельствует о том, что механизм, определяющий различия в продолжительности жизни полов, также связан с репродуктивной системой. Возможно, что семенники индуцируют неизвестный механизм, сокращающий продолжительность жизни самцов, а яичники являются источником сигнала, увеличивающего продолжительность жизни самок. Для выяснения механизмов этого явления необходимы дополнительные исследования.

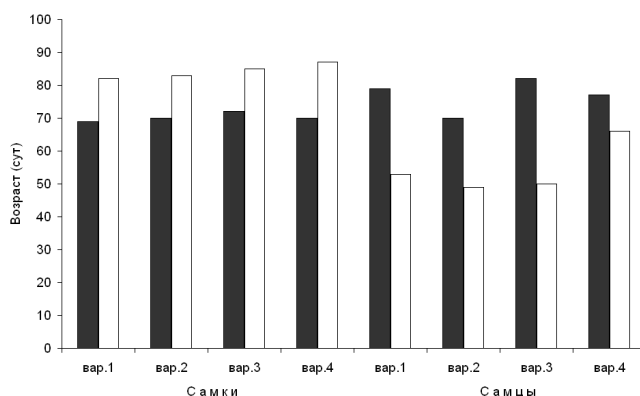


Рис. 5. Время смертности 90 % стерильных и плодовитых особей *Drosophila melanogaster* (□ — плодовитые, ■ — стерильные).

Литература

1. Акифьев А.П., Потапенко А.И., Рудаковская Е.Г. Ионизирующие излучения и 5-бром-2'-дезоксигуанидин как инструменты анализа фундаментального механизма старения животных // Радиационная биология. Радиоэкология.—1997.—Т. 37, Вып. 4.—С. 613–620.
2. 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.
3. Barnes A.I., Boone J.M., Jacobson J. et al. No extension of lifespan by ablation of germ line in *Drosophila* // Proc. Biol. Sci.—2006.—Vol. 273, № 1589.—P. 939–947.
4. Berman J.R., Kenyon C. Germ-cell loss extends *C. elegans* life span through regulation of DAF-16 by *kri-1* and lipophilic-hormone signaling // Cell.—2006.—Vol. 124, № 5.—P. 1055–1068.
5. Bingham P.M., Kidwell M.G., Rubin G.M. The molecular basis of P–M hybrid dysgenesis: the role of the P element, a P-strain-specific transposon family // Cell.—1982.—Vol. 29, № 3.—P. 995–1004.
6. Bregliano J.C., Picard G., Bucheton A. et al. Hybrid dysgenesis in *Drosophila melanogaster* // Science.—1980.—Vol. 207, № 4431.—P. 606–611.
7. Chapman T., Miyatake T., Smith H.K. et al. Interactions of mating, egg production and death rates in females of the Mediterranean fruit fly, *Ceratitis capitata* // Proc. Biol. Sci.—1998.—Vol. 265, № 1408.—P. 1879–1894.
8. Engels W.R., Preston C.R. Formation of chromosome rearrangements by P factors in *Drosophila* // Genetics.—1984.—Vol. 107, № 4.—P. 657–678.
9. Gerisch B., Weitzel C., Kober-Eisermann C. et al. A hormonal signaling pathway influencing *C. elegans* metabolism, reproductive development, and life span // Dev. Cell.—2001.—Vol. 1, № 6.—P. 841–851.
10. Hsin H., Kenyon C. Signals from the reproductive system regulate the lifespan of *C. elegans* // Nature.—1999.—Vol. 399, № 6734.—P. 362–366.
11. Kidwell M.G., Kidwell J.F., Sved J.A. Hybrid dysgenesis in *Drosophila melanogaster*: a syndrome of aberrant traits including mutation, sterility and male recombination // Genetics.—1977.—Vol. 86, № 4.—P. 813–833.
12. Kidwell M.G., Novy J.B. Hybrid dysgenesis in *Drosophila melanogaster*: sterility resulting from gonadal dysgenesis in the P–M system // Genetics.—1979.—Vol. 92, № 4.—P. 1127–1140.
13. Kirkwood T.B.L. The disposable soma theory of aging.—In: Genetic Effects of Aging II (Harrison, D.E., ed.).—Caldwell, NJ: Telford Press, 1999.—P. 9–19.

14. Konac T., Bozcuk A.N., Kence A. The effect of hybrid dysgenesis on life span of *Drosophila* // AGE.—1995.—Vol. 18, № 1.—P. 19–23.
15. Lamb M.J. The effects of radiation on the longevity of female *Drosophila subobscura* // J. Insect Physiol.—1964.—Vol. 10.—P. 487–497.
16. Laski F.A., Rio D.C., Rubin G.M. Tissue specificity of *Drosophila* P element transposition is regulated at the level of mRNA splicing // Cell.—1986.—Vol. 44, № 1.—P. 7–19.
17. Le Bourg E. A mini-review of the evolutionary theories of aging. Is it the time to accept them? // Demographic research.—2001.—Vol. 4.—P. 1–28.
18. Niki Y., Chigusa S.I. Developmental analysis of the gonadal sterility of P–M hybrid dysgenesis in *Drosophila melanogaster* // Jpn. J. Genet.—1986.—Vol. 61.—P. 147–156.
19. O’Kane C.J. Modelling human diseases in *Drosophila* and *Caenorhabditis* // Semin Cell Dev Biol. —2003. —Vol. 14, №1.—P. 3–10.
20. Patel M.N., Knight C.G., Karageorgi C. et al. Evolution of germ-line signals that regulate growth and aging in nematodes // PNAS.—2002.—Vol. 99, №2.—P. 769–774.
21. Robertson H.M., Engels W.R. Modified P elements that mimic the P cytotype in *Drosophila melanogaster* // Genetics.—1989.—Vol. 123, № 4.—P. 815–824.
22. Schaefer R.E., Kidwell M.G., Fausto-Sterling A. Hybrid dysgenesis in *Drosophila melanogaster*: morphological and cytological studies of ovarian dysgenesis // Genetics.—1979.—Vol. 92, № 4.—P. 1141–1152.
23. Sgro C.M., Partridge L. A delayed wave of death from reproduction in *Drosophila* // Science.—1999.—Vol. 286, № 5449.—P. 2521–2524.
24. Siebel C.W., Fresco L.D., Rio D.C. The mechanism of somatic inhibition of *Drosophila* P-element pre-mRNA splicing: multiprotein complexes at an exon pseudo-5’ splice site control U1 snRNP binding // Genes Dev.—1992.—Vol. 6, № 8.—P. 1386–1401.
25. Smith D.W. Is greater female longevity a general finding among animals? // Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.—1989.—Vol. 64, №1.—P. 1–12.
26. Sved J.A., Eggleston W.B., Engels, W.R. Germ-line and somatic recombination induced by *in vitro* modified P elements in *Drosophila melanogaster* // Genetics.—1990.—Vol. 124, № 2.—P. 331–337.
27. Van Voorhies W.A. Production of sperm reduces nematode lifespan // Nature.—1992.—Vol. 360, № 6403.—P. 456–458.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 40–46

M.V. Shaposhnikov, A.A. Moskalev

THE INFLUENCE OF DYSGENIC STERILITY ON SEXUAL DIMORPHISM OF LIFE SPAN IN *DROSOPHILA MELANOGASTER*

Institute of Biology of Komi Science Center of Ural Division of RAS, 28 Kommunisticheskaya ul., Syktyvkar 167982, Russia; e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru

It was analyzed the life span of fertile and sterile (as a result of P–M hybrid dysgenesis) flies. In investigation the F₁ hybrids from the crosses of wild type *Drosophila* strains *Canton-S* (M) and *Harwich* (P) were used. Reciprocal crosses of these strains enable to obtain fertile and sterile hybrids with the same genotypes. It is shown the reduction of life span in sterile females and an increase of life span in sterile males. The obtained results indicate that signals from male and female gonads have opposite effects on longevity. Whereas in fertile flies sexual dimorphism that manifested in greater female longevity was observed, in sterile flies females had duration of life close to males. The leveling of the life span characteristics in sterile females and males shows that mechanism of sexual life span differences relates to reproductive system. It seems to be possible that testicles induce some mechanism that shortens males life span, and ovaries are the source of the signal extending females life span.

Key words: life span, sterility, sexual dimorphism.

В.О. Полякова

ЭКСПРЕССИЯ СЕРОТОНИНА И ЭНДОТЕЛИНА-1 В ТИМУСЕ ЧЕЛОВЕКА ПРИ СТАРЕНИИ*

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН,
197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: victoria@gerontology.ru

Использование иммуногистохимического метода позволило впервые верифицировать экспрессию вазоактивных гормонов — серотонина и эндотелина-1 в тимусе человека. Показано, что в тимусе, подвергшемся возрастной инволюции, экспрессия серотонина и эндотелина-1 поддерживается на высоком уровне. Учитывая присущие серотонину и эндотелину-1 иммунотропные свойства, основным из которых является активация функции Т-лимфоцитов, полученные данные свидетельствуют о важной роли этих гормонов в регуляции иммунитета в стареющем организме.

Ключевые слова: тимус, старение, иммунорегуляция, серотонин, эндотелины.

Тимус, являясь одним из ключевых органов, осуществляющих регуляцию гомеостаза организма, функционирует и как иммунокомпетентный орган, и как эндокринная железа, клетки которой, продуцируя многочисленные гормоны и сигнальные молекулы, обеспечивают структурно-функциональное созревание иммунокомпетентных клеток и регуляцию иммунных реакций на уровне, соответствующем эволюционному, генетическому и возрастному статусу живой системы.

Основная функция тимуса направлена на контроль пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, формирование рециркулирующего пула зрелых Т-клеток. Эти процессы осуществляются путем воздействия факторов микроокружения, создаваемого элементами стромы тимуса, на предшественники Т-лимфоцитов и созревающие тимоциты [9].

Возрастные изменения тимуса играют ключевую роль в ослаблении системы клеточного и гуморального иммунитета у лиц пожилого и старческого возраста [5]. Также при воздействии стрессорных факторов у детей и подростков может наблюдаться акцидентальная инволюция тимуса, приводящая к ускоренному старению. В этой связи в последнее время большое внимание уделяется изучению геропротекторных факторов, препятствующих возрастной инволюции тимуса, в час-

тности, неспецифических тимусных гормонов, которым отводится большая роль в гомеостатической функции тимуса.

Ранее в эпителиальных клетках тимуса была верифицирована экспрессия биогенного амина — серотонина [1–3, 6–8, 10, 12, 15], одной из многочисленных функций которого является регуляция просвета и проницаемости сосудов. Пептидный гормон — эндотелин-1 — также является вазоактивным гормоном, однако данные об экспрессии его в тимусе отсутствуют. Сосудистое русло является неотъемлемым компонентом микроокружения во всех органах и играет чрезвычайно важную роль в их функционировании. Возрастные нарушения микроциркуляции вносят большой вклад в старческую инволюцию тимуса и в значительной степени отражаются на его функционировании.

В этой связи, целью настоящего исследования явилось изучение возрастной динамики экспрессии вазоактивных гормонов — серотонина и эндотелина-1 в тимусе человека.

Материалы и методы

Исследования проведены на тимусе людей разных возрастных групп, умерших от различных соматических заболеваний, полученном при аутопсиях в патологоанатомических отделениях ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербургском городском патологоанатомическом бюро и Городской больнице № 3.

Для анализа материал онтогенетически был разделен на 4 группы:

- первая: эмбриональный тимус (внутриутробная смерть с 22 по 33 неделю развития),
- вторая: тимус детей первого года жизни,
- третья: область тимуса пожилых людей (65–79 лет),
- четвертая: область тимуса людей старческого возраста (80–95 лет).

Фрагменты тимуса фиксировались в нейтральном 10% забуференном формалине по Лилли (pH=7,2) и

* Работа поддержана грантом Президента РФ для молодых кандидатов наук МК-9343.2006.4.

заливались в парафин после проводки в автоматизированной системе Leica TP 1020. Из парафиновых блоков на микротоме Leica 540M готовили срезы 3–5 мкм и наносили их на стекла, обработанные поли-L-лизинном (Sigma).

Для общегистологического изучения срезы окрашивались гематоксилином-эозином. Для верификации в тканях тимуса экспрессии серотонина и эндотелина-1 использовали иммуногистохимический метод с применением соответствующих первичных моноклональных антител к указанным гормонам (Novocastra, титр 1:100). Для иммуноокрашивания продуктов реакции использовали систему визуализации Ready To Use (авидин-биотиновый набор Dako).

Для морфометрической оценки иммуногистохимических реакций использовали показатели оптической плотности и площади экспрессии, полученные с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений Nikon и лицензионной программы Videotest Morphology 4.0. Для каждого препарата проанализировано по 10 полей зрения при увеличении 600.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием двухстороннего *t*-критерия Стьюдента $\{t = (M_1 - M_2) / s \cdot \sqrt{1/n_1 + 1/n_2}\}$.

Обсуждение результатов

Возрастная морфология тимуса

В материале первой и второй групп наблюдались акцидентальная инволюция и тимомегалия. В тимусе первой группы, при сохранении обычной архитектоники, отмечаются патологические проявления, основные из которых сводятся к следующему: граница между корковым и мозговым веществом размыта, при акцидентальной инволюции происходит накопление фибрина в междольковых пространствах, за счет чего дольки уменьшаются в размерах и многие из них сморщиваются. Эпителиальные клетки практически не выявляются, мелкие лимфоциты, будучи плотно спрессованы между собой, заполняют пространство долек.

В материале второй группы вышеописанные гистологические изменения выражены более отчетливо. От соединительнотканной капсулы отходят перегородки (септы), делящие тимус на дольки, в которых располагаются эпителиальные клетки и лимфоциты. В отличие от первой группы, у большинства эпителиальных клеток в этой группе выявляются отчетливые отростки. При тимомегалии лимфоциты многочисленны, в корковом слое они присутствуют в большем количестве, чем в мозговом. Тельца Гассала, образованные эпителиальными клетками, располагаются в мозговом веществе, они гиперплазированы при тимомегалии и отсутствуют при акцидентальной инволюции тимуса.

В материале третьей и четвертой групп отмечаются инволютивные процессы в тимусе, большинство долек атрофировано и замещено жировой тканью. В сохранившихся долях отмечается присутствие гиперплазированных телец Гассала.

Возрастные особенности экспрессии серотонина в тимусе человека

Во всех возрастных группах была верифицирована экспрессия серотонина. В материале первой группы (детей, умерших антенатально) специфическое иммуноокрашивание на серотонин обнаружено в стенках сосудов медуллярной и кортикальной зон, в тучных клетках, располагающихся в соединительнотканной строме и мигрирующих в медуллу тимуса. В некоторых случаях слабая экспрессия серотонина наблюдается в тельцах Гассала.

По сравнению с материалом первой группы, в материале второй группы (тимус детей, умерших в первый год жизни), отмечается интенсивное иммуноокрашивание с антителами к серотонину телец Гассала. Во внутридольковых периваскулярных пространствах (ВПП) наблюдаются небольшие скопления серотонин-иммунопозитивно окрашенных клеток округлой формы, которые, по-видимому, являются незрелыми васкулоцитами и формируют эндотелий новообразующихся сосудов. Также иммуноокрашивание на серотонин наблюдается в стенках сформированных сосудов.

В материале третьей группы (тимус людей пожилого возраста) наблюдается специфическое иммуноокрашивание на серотонин тучных клеток, локализованных в медуллярной зоне и ВПП. Также интенсивную иммунопозитивную реакцию на серотонин дают немногочисленные тельца Гассала, капсула которых преимущественно деформирована. Наблюдается слабое иммуноокрашивание эпителиальных клеток тимуса в медуллярной зоне.

В материале четвертой группы (люди старческого возраста) тимус практически полностью замещен жировой тканью. Специфическое иммуноокрашивание на серотонин наблюдается в паренхиме немногочисленных тимусных долек и в скоплениях клеток, возможно, принадлежащих атрофированным тельцам Гассала. Также иммуноокрашенные клетки обнаруживаются в субкапсулярной зоне.

Сравнительный морфометрический анализ экспрессии серотонина при старении (по показателям оптической плотности и процента суммарной площади иммуноокрашенных структур) представлен в табл. 1.

Результаты морфометрического анализа показывают, что оптическая плотность серотонин-иммуноокрашенных структур повышается с возрастом и достоверно выше в материале первой и четвертой групп (дети первого года жизни и люди старческого возраста) (рис. 1).

Таблица 1

Возрастные показатели экспрессии серотонина в тимусе

Возрастная группа	Оптическая плотность, у.е.	Площадь экспрессии, %
Внутриутробная смерть (1 группа)	1,98±0,03	3,64±1,66
Первый год жизни (2 группа)	2,05±0,03	1,74±0,99
Пожилой возраст (3 группа)	1,99±0,02	2,02±0,27
Старческий возраст (4 группа)	2,06±0,01	2,09±0,31

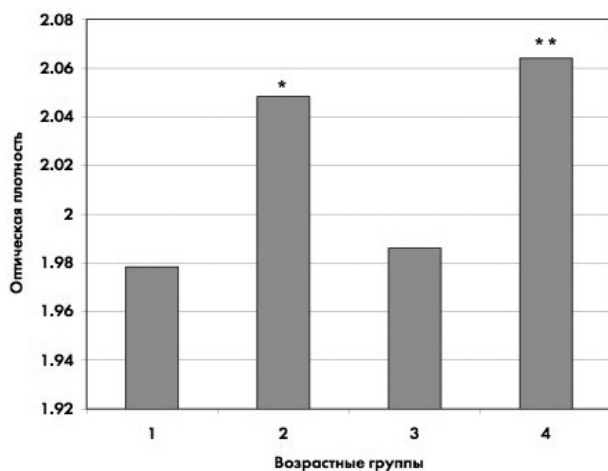


Рис. 1. Показатели оптической плотности серотонин-иммуноокрашенных структур тимуса человека.

* — достоверное отличие от группы 1 ($p < 0,05$);
 ** — достоверное отличие от групп 1 и 3 ($p < 0,05$).

Подсчет процента суммарной площади серотонин-иммуноокрашенных структур показал, что в среднем в материале детей, умерших на первом году жизни, суммарная площадь экспрессии составляет $1,74 \pm 0,99\%$. Для группы людей пожилого возраста этот показатель составляет $2,02 \pm 0,27\%$; в группе людей старческого возраста — $2,09 \pm 0,31\%$. В тимусе детей, умерших антенатально, выявлено самое высокое значение: процент суммарной площади составляет $3,64 \pm 1,66$ (рис. 2).

Верификация и возрастные особенности экспрессии эндотелина-1 в тимусе человека

Экспрессия эндотелина-1 (ЭТ-1) впервые зарегистрирована в сосудах тимуса, локализованных во всех тимусных компартаментах (субкапсулярной зоне, корковом и мозговом веществе) материала всех четырех групп.

Сравнительный морфометрический анализ экспрессии эндотелина-1 при старении (по показателям оптической плотности и процента суммарной площади иммуноокрашенных структур) представлен в табл. 2.

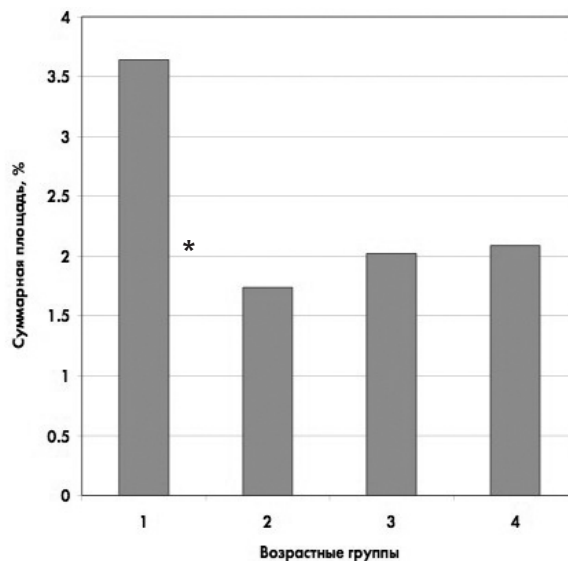


Рис. 2. Показатели суммарной площади серотонин-иммуноокрашенных структур тимуса человека.

* — достоверное отличие от группы 1 ($p < 0,05$).

Таблица 2

Возрастные показатели экспрессии эндотелина-1 в тимусе

Возрастная группа	Оптическая плотность, у.е.	Площадь экспрессии, %
Внутриутробная смерть (1 группа)	2,13±0,03	2,99±0,64
Первый год жизни (2 группа)	2,11±0,02	2,78±1,31
Пожилой возраст (3 группа)	2,21±0,03	4,97±0,68
Старческий возраст (4 группа)	2,20±0,04	4,60±0,91

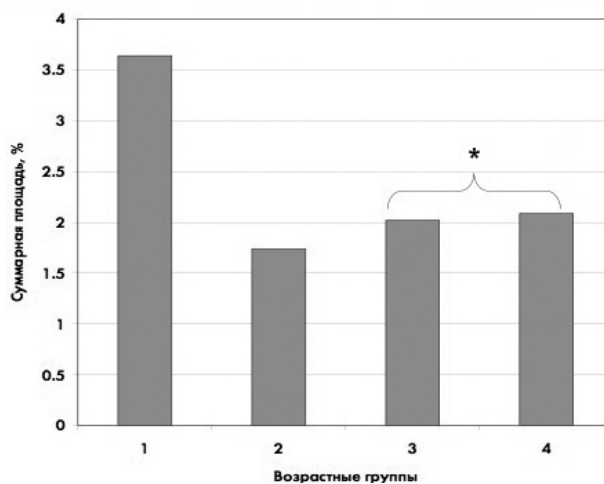


Рис. 3. Показатели суммарной площади серотонин-иммуноокрашенных структур тимуса человека.

* — достоверное отличие группы {3, 4} от группы {1, 2} ($p < 0,05$).

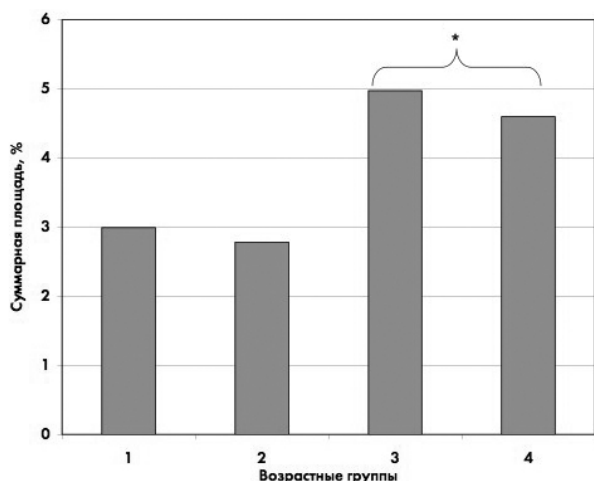


Рис. 4. Показатели суммарной площади эндотелин-1-иммуноокрашенных структур тимуса человека.
* — достоверное отличие группы {3, 4} от группы {1, 2} ($p < 0,05$).

Статистическая обработка выявила достоверность отличия значений оптической плотности серотонин-иммуноокрашенных структур в тимусе людей старшего возраста (в объединенной группе людей пожилого и старческого возраста) от значений этого показателя в тимусе детей (в объединенной группе детей, умерших антенатально и на первом году жизни). При этом между материалом двух групп детей, так же как и между материалом групп пожилых и старых людей, отличия показателей недостоверны (рис. 3).

Сравнение процента суммарной площади эндотелин-1-иммуноокрашенных структур в тимусе человека выявило, что отличия данного показателя между группами детей первого года жизни и детей на сроке с 22 по 33 неделю внутриутробного развития статистически недостоверны. Сравнение материала, полученного от людей двух старших возрастных групп, также не выявило достоверных отличий в проценте суммарной площади окрашенных структур. Однако, при статистической обработке материала объединенной группы детей и объединенной группы пожилых и старых людей было обнаружено достоверно большее значение этого показателя в старшей возрастной группе (рис. 4).

Результаты проведенного исследования подтверждают полученные нами ранее данные о положительных корреляционных связях между усилением с возрастом экспрессии серотонина в эпителиальных клетках тимуса человека и усилением пролиферативной активности тимоцитов в корковом веществе тимуса [11], что отражает прямое участие локально продуцируемого серотонина в регуляции нейроиммуэндокринной функции тимуса у людей пожилого возраста.

Кроме того, был обнаружен высокий уровень экспрессии серотонина в период эмбриогенеза (22–33 неделя внутриутробного развития) и в период раннего

онтогенеза (первый год жизни). В предыдущих исследованиях продукция серотонина в тимусе была верифицирована еще раньше: на 12 неделе внутриутробного развития [12]. Таким образом, экспрессия серотонина в период становления тимуса как лимфоидного органа может указывать на то, что эндокринная функция тимуса на ранних этапах развития является приоритетной.

Настоящие исследования продемонстрировали, что в тимусе, подвергшемся возрастной инволюции, в процессе которой паренхима железы в значительной степени замещается жировой тканью (при этом происходит снижение всех показателей Т-клеточной системы иммунитета), экспрессия серотонина поддерживается на высоком уровне. Эти данные свидетельствуют о том, что роль тимуса как эндокринной железы остается существенной в организме человека даже при возрастном снижении иммунной функции тимуса.

Использование иммуногистохимического метода позволило впервые обнаружить экспрессию эндотелина-1 в сосудах тимуса. При этом также был выявлен феномен усиления экспрессии данного гормона на фоне возрастной инволюции железы. У людей старше 50 лет в силу резкого усиления процесса замещения паренхимы тимуса жировой тканью происходит значительное снижение функций иммунной системы. Рядом биологов для эндогенных эндотелинов были показаны эффекты поддержания и стимуляции пролиферации тимоцитов [13, 14] и эндотелиальных клеток [4]. Принимая во внимание эти обстоятельства, можно предположить, что зарегистрированное в нашем исследовании усиление экспрессии эндотелина-1 в сосудах тимуса при старении отражает компенсаторную функцию, которую несут эндотелиоциты тимуса, способствуя поддержанию базового уровня продукции Т-лимфоцитов в тимусе людей пожилого и старческого возраста.

При этом, учитывая присущие серотонину и эндотелину-1 иммуностимулирующие свойства, основным из которых является активация функции Т-лимфоцитов, полученные данные об усилении экспрессии этих гормонов у пожилых и старых людей свидетельствуют о важной роли этих гормонов в регуляции иммунитета в стареющем организме.

Литература

1. Гордон Д.С., Сергеева В.Е., Зеленова И.Г. Нейромедиаторы лимфоидных органов.—Л.: Наука, 1982.—48 с.
2. Гунин А.Г., Гордон Д.С., Сысоева Е.А., Зеленова И.Г. Морфология и развитие органов иммунной системы.—М.: Пермь: Изд. Пермск. мед. ин-та, 1988.—88 с.
3. Любовцева Л.А., Гордон Д.С. Биогенные амины в лимфоидных органах // Арх. анат.—1988.—Т. 95, № 11.—С. 61–64.
4. Полак Дж., Ван Норден С. Введение в иммуноцитохимию: современные методы и проблемы.—М.: Мир, 1987.—74 с.
5. Полякова В.О., Кветной И.М. Тимус и старение: нейроиммуноэндокринные механизмы.—СПб.: Система, 2004.—102 с.

6. Сергеева В.Е. Сезонные изменения аминокислотосодержащих структур тимуса в первый час антигенного воздействия // Бюлл. exper. биол.—1992.—Т. 113, № 3.—С. 311–314.
7. Сергеева В.Е., Кляшева Р.И., Александрова Н.В., Порфирьева С.А. Влияние гидрокортизона на содержание аминов в тимусе // Бюлл. exper. биол. и мед.—1997.—Т. 123, № 6.—С. 677–679.
8. Чернышева М.П. Гормоны животных. Введение в физиологическую эндокринологию.—СПб.: Глаголь, 1995.—530 с.
9. Южаков В.В., Кветной И.М. APUD-механизм в эндокринных и неэндокринных клетках. Возможное значение биогенных аминов в патогенезе пострадиационных дисфункций. Хирургия эндокринных желез.—Уфа, 1995.—350 с.
10. Gordon D.S., Sergeeva V.E., Sysoeva L.A., Zelenova I.G. Neuromediator status of lymphoid organs in normal and antigen action // Acta Anatomica.—1984.—Vol. 120, № 1–2.—P. 6–8.
11. Kurihara Y., Kurihara H., Maemura K., Kuwaki T. Impaired development of the thyroid and thymus in endothelin-1 knock-out mice // J Cardiovasc Pharmacol.—1995.—№ 26, Suppl. 3.—P. 13–16.
12. Kvetnoy I.M., Polyakova V.O., Trofimov A.V., Yuzhakov V.V. Hormonal function and proliferative activity of thymic cells in humans: immunocytochemical correlations // Neuroendocrinol. Lett.—2003.—Vol. 24, № 3–4.—P. 157–162.
13. Malendowicz L.K., Brelinska R., De Caro R., Trejer M. Endothelin-1, acting via the A receptor subtype, stimulates thymocyte proliferation in the rat // Life Sci.—1998.—Vol. 62, № 22.—P. 1959–1963.
14. Malendowicz L.K., Macchi V., Brelinska R., Trejer M. Endothelin-1 enhances thymocyte proliferation in monolaterally adrenalectomized rats with contralateral adrenocortical regeneration // Histochem J.—1998.—Vol. 30, № 3.—P. 721–725.
15. Milicevic N.M., Appasamy P.M., Colic M., Milicevic Z. Immunocytochemical demonstration of prostaglandin synthase (cyclooxygenase) in thymic macrophages of normal and cyclosporin-treated rats // Immunobiology.—1994.—Vol. 190, № 4–5.—P. 376–378.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 47–51

V.O. Polyakova

SEROTONIN AND ENDOTELIN-1 EXPRESSION IN HUMAN THYMUS IN AGING

St.Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology NWB RAMS, 3 Dynamo pr., St.Petersburg 197110;
e-mail: victoria@gerontology.ru

The use of immunohistochemical method enabled to obtain for the first time the expression of two vasoactive hormones — serotonin and endothelin-1 in human thymus. The high level of the expression of these hormones has been shown in aging. Taking into account the immunoregulatory effects of serotonin and endothelin-1, and especially the activation of T-lymphocyte function under their influence, these data testify to the important role of these hormones in the regulation of immunity in aging.

Key words: thymus, aging, immunoregulation, serotonin, endothelins.

Н.И. Чалисова², А.Н. Закуцкий², А.И. Анискина¹, С.В. Филиппов¹, П.Н. Зезюлин¹

ВЛИЯНИЕ АРГИНИНА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ НА ОРГАНОТИПИЧЕСКУЮ КУЛЬТУРУ ТКАНЕЙ МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibgu@medport.ru; ² Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; e-mail: ni_chaliso@mail.ru

Исследовали влияние L-аргинина и его метаболитов на органотипическую культуру нервной, лимфоидной тканей и тканей печени, миокарда молодых (3-месячных) и старых (18-месячных) крыс. Показано, что L-аргинин в ультрамалых концентрациях стимулирует пролиферацию в эксплантатах лимфоидной ткани и печени молодых и старых крыс. На эксплантаты нервной ткани аргинин не оказывал влияния у крыс обоего возраста. В эксплантатах миокарда аргинин и его метаболиты — L-цитруллин, L-орнитин, мочевины — стимулировали клеточную пролиферацию у молодых животных и не влияли на зону роста эксплантатов старых крыс. Исключение составил оксид азота, угнетающий развитие эксплантатов миокарда крыс молодого возраста, но не оказывавший влияния на миокард старых крыс.

Ключевые слова: органотипическая культура, аргинин, старение.

В настоящее время среди широкого спектра биологически активных веществ большое внимание привлекает оксид азота (NO), в образовании которого уникальную роль играет заменимая аминокислота L-аргинин. Аргинин участвует в четырех основных метаболических процессах: синтез белка, NO, L-орнитина и креатина [9, 10, 14]. Сопутствующим продуктом при метаболизме аргинина является L-цитруллин, метаболизм которого неразрывно связан с метаболизмом L-аргинина. L-цитруллин — это нетранслируемая аминокислота, образующаяся только из L-аргинина. Причем единственная, известная на сегодняшний день метаболическая судьба L-цитруллина сводится к превращению в L-аргинин через формирование аргининосукцината. Описанная последовательность реакций получила название аргинин-цитруллинового цикла. Считается, что этот цикл играет важную роль в регенерации L-аргинина.

Оксид азота образуется из аргинина двумя путями: ферментативным (благодаря синтезу оксида азота) и неферментативным (путем окисления гуанидиновой группы аргинина перекисью водорода) [14]. Эффект NO реализуется через активацию растворимой гуанилатциклазы и нитрозирование тиоловых групп. Активация

растворимой гуанилатциклазы приводит к увеличению уровня циклического гуанидинмонофосфата (цГМФ), изменению уровня кальция и функционирования ряда Ca^{2+} -зависимых белков [11]. Однако в последнее время основной эффект NO связывают с реакциями нитрозирования. Нитрозирование тиоловых групп приводит к образованию нитрозотиолов: $R-SH+NO \rightarrow RSNO$, где R — это любое соединение с тиоловой группой. L-орнитин — это основной низкомолекулярный метаболит аргинина в организме человека. Скорость образования L-орнитина составляет 184 мкмоль/ч на 1 кг массы тела и значительно превышает продукцию NO (0,9 мкмоль/ч на 1 кг массы тела) [13]. L-орнитин не включается в состав белков, но к его метаболитам относятся такие важные вещества как L-пролин, L-глутамат и полиамины. L-орнитин образуется из аргинина под действием аргиназы. Сопутствующим продуктом реакции является мочевины. В литературе имеется огромное количество сообщений об экспериментальных работах, посвященных NO и L-орнитину, но мало внимания уделяется веществам, которые образуются совместно с этими метаболитами. Отсутствуют данные о непосредственном влиянии аргинина и его метаболитов на основные клеточные процессы — пролиферацию и апоптоз.

В экспериментах *in vivo* очень сложно понять, с каким конкретным метаболитом аргинина связан тот или иной физиологический эффект этой аминокислоты. Наиболее адекватным методом для быстрой количественной оценки направленности влияния исследуемых биологически активных веществ является органотипическое культивирование фрагментов тканей [5, 6, 8]. Этот метод обладает теми преимуществами, что в культуре ткани отсутствуют нервные, гуморальные и другие влияния, которые имеются в целостном организме. Поэтому создаются условия для строгого дозирования испытуемых веществ, по типу управляемого эксперимента. Причем наномолярные концентрации веществ

позволяют вплотную подойти к исследованию молекулярных механизмов клеточных реакций. Особенно удобна для биотестирования органотипическая культура ткани, в которой сохраняются «иерархические» соотношения различных клеточных популяций: тогда возможно выделить стимулирующие или угнетающие эффекты веществ в отношении фрагментов тканей нервной системы, иммунной системы, тканей внутренних органов.

Целью работы явилось изучение влияния L-аргинина и его метаболитов на органотипическую культуру нервной, лимфоидной тканей и тканей печени, миокарда молодых (3-месячных) и старых (18-месячных) крыс.

Методика исследования

Эксперименты проведены на 800 эксплантатах селезенки, печени, коры головного мозга и сердца 3-месячных и 18-месячных крыс линии Вистар в органотипической культуре. Методика культивирования подробно описана ранее [4, 6, 8]. Препарированные органы разделяли на фрагменты величиной около 1 мм³, которые помещали в чашки Петри с коллагеновым покрытием дна. Питательная среда состояла из 35% среды Игла, 35% раствора Хенкса, 25% фетальной телячьей сыворотки и 5% куриного эмбрионального экстракта. В среду добавляли глюкозу (0,6%), инсулин (0,5 ед./мл), гентамицин (100 ед./мл). Исследуемые вещества добавлялись в культуральную среду в концентрациях 0,05–20 нг/мл. Выявленная эффективная концентрация для аргинина и его метаболитов составила 0,5 нг/мл.

В чашки Петри с экспериментальными эксплантатами добавляли 3 мл питательной среды с исследуемой концентрацией вещества, в чашки Петри с контрольными эксплантатами — 3 мл питательной среды; таким образом, эксплантаты экспериментальной и контрольной групп развивались в одинаковых объемах питательной среды. Чашки Петри помещали в термостат при температуре 37 °С и через 3 сут просматривали под фазово-контрастным микроскопом. Определяли индекс площади (ИП), который рассчитывался в условных единицах как соотношение площади всего эксплантата (вместе с зоной высеяющихся клеток) к площади центральной зоны эксплантата. Для визуализации эксплантатов применяли микротеленасадку для микроскопа (серия 10, МТН-13 «Альфа-Телеком», Россия). Для расчета индекса площади эксплантатов использовали программу PhotoM 1.2. Для каждого исследуемого вещества анализировали 20–25 экспериментальных эксплантатов и 20–23 контрольных. Достоверность различий в индексах площади контрольных и экспериментальных эксплантатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Значения индекса площади выражали в процентах, контрольное значение ИП принимали за 100%.

Результаты исследования

В первые сутки культивирования происходило распластывание эксплантатов на коллагеновой подложке

и начиналось выселение клеток по периферии эксплантата, составляющих зону роста от края эксплантата. В развитии зоны роста культивируемых в органотипической культуре фрагментов тканей, как известно, участвуют пролиферационные и миграционные механизмы, а также адгезивные способности различных типов клеток. Учитывался суммарный эффект этих процессов, выражающийся в размерах развивающейся зоны роста эксплантатов. Через 3 сут, если в эксперименте происходила стимуляция развития зоны роста, ИП экспериментальных эксплантатов увеличивался по сравнению с ИП контрольных эксплантатов. В случаях замедления развития зоны роста ИП эксплантатов понижался по сравнению с контрольными значениями ИП. Выселение клеток не было равномерным по всей окружности эксплантата, а происходило в основном в местах прорыва капсулы, образующейся при культивировании фрагментов тканей. Мигрирующие из эксплантатов клетки, специфические для каждой ткани (лимфоциты, нейтроциты и глиальные клетки, гепатоциты, кардиомиоциты), а также фибробласты, макрофаги, наиболее часто выявляются в зонах капсулы, лишенных клеток мезотелия.

В культуре ткани селезенки молодых крыс при действии 0,5 нг/мл аргинина выявлено его стимулирующее влияние — ИП увеличивался на $32 \pm 7\%$ ($n=20$, $p<0,05$) по сравнению с контролем ($n=21$), а в эксплантатах от старых крыс также наблюдалось статистически достоверное увеличение зоны роста на $21 \pm 5\%$ ($n=22$, $p<0,05$) по сравнению с контролем ($n=19$) (табл. 1). В эксплантатах ткани печени как молодых, так и старых крыс наблюдалось отчетливое стимулирующее влияние аргинина, что приводило к увеличению зоны роста эксплантатов на 28% и 20% соответственно.

Другие явления наблюдались в эксплантатах коры головного мозга крыс, на которые аргинин не оказывал влияния, и ИП эксплантатов оставались на уровне контрольных значений.

В эксплантатах миокарда крыс разного возраста наблюдались явления, отличающиеся от клеточных реакций на аргинин тканей селезенки, печени и коры головного мозга. Аргинин способствовал пролиферации кардиомиоцитов у молодых животных, при этом ИП увеличивался на $23 \pm 3\%$ ($n=23$, $p<0,05$) по сравнению с контролем ($n=22$). У старых же крыс ИП эксплантатов при действии аргинина оставался на уровне контрольных значений.

Вследствие обнаружения различий в реакциях миокарда крыс разного возраста на действие аргинина в культуре ткани необходимо было исследовать влияние метаболитов аргинина на эксплантаты сердца молодых и старых крыс (табл. 2). Введение в культуральную среду эксплантатов миокарда молодых крыс 0,5 нг/мл мочевины вызывало резкую стимуляцию зоны роста, когда ИП на $123 \pm 16\%$ ($n=20$, $p<0,05$) превышал

Таблица 1

Влияние L-аргинина на зону роста эксплантатов различных тканей молодых и старых крыс

Ткани	Возраст крыс	
	3 мес	18 мес
Селезенка	+32±7%*	+21±5%*
Печень	+28±5%*	+20±3%*
Кора головного мозга	+3±1%	+2±1%
Миокард	+23±3%*	-3±1%

Здесь и в табл. 2: * $p < 0,05$ по сравнению с контролем; «+» — увеличение ИП, «-» — уменьшение ИП.

контрольное значение ($n=21$). В то же время у старых крыс не отмечалось никакой реакции на введение в культуральную среду мочевины, и ИП оставался на уровне контрольных значений. Аналогичные явления наблюдались в отношении других метаболитов аргинина — цитруллин и орнитина. Они на 18% стимулировали зону роста в эксплантатах миокарда молодых крыс, а на эксплантаты старых крыс не оказывали воздействия — ИП был в пределах контрольных значений. В качестве независимого от L-аргинина донора NO был использован нитроглицерин. Выявлено, что при введении в культуральную среду нитроглицерина в концентрации 0,5 нг/мл имеется статистически значимое угнетение зоны роста эксплантатов миокарда на $12 \pm 2\%$ ($n=22$, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($n=23$). При той же концентрации нитроглицерина у старых животных не происходило ни стимуляции, ни угнетения зоны роста эксплантатов, и ИП оставался на уровне контрольных значений.

Таким образом, впервые на культуре различных тканей млекопитающих показано, что аминокислота с заряженной боковой группой — аргинин, а также его метаболиты — оксид азота, орнитин, сопутствующие продукты реакций — цитруллин, мочевина, в ультрамалых концентрациях обладают способностью стимулировать или угнетать клеточную пролиферацию различных тканей при органотипическом культивировании. Выявлено, что L-аргинин в ультрамалых концентрациях стимулирует пролиферацию в эксплантатах лимфоидной ткани и печени у молодых и старых крыс. В противоположность этим тканям мезо- и энтодермального генеза, на ткань эктодермального происхождения — нерв-

ную — аргинин не оказывал влияния у крыс обоего возраста. Полученные данные создают базу для разработки новых синтетических пептидов для применения в гериатрической практике с целью коррекции нарушенных физиологических процессов [1, 2, 4].

Обнаружено, что L-аргинин и его метаболиты — L-цитруллин, L-орнитин и особенно мочевина — в ультрамалых концентрациях стимулируют пролиферацию миокарда у молодых животных и не влияют на зону роста эксплантатов старых крыс. В наших предыдущих работах [6, 7] было показано, что в тканях старых крыс частота активного действия аминокислот на процессы клеточной пролиферации и апоптоза, по сравнению с тканями от молодых животных, в 4 раза ниже. Такие же явления обнаружены в данной работе в отношении ткани миокарда, которая у старых крыс не реагировала усилением клеточной пролиферации при действии аргинина и его метаболитов, как это происходило в культуре миокарда молодых животных. Все эти факты подтверждают возможность использования пептидных биорегуляторов при терапии пациентов старших возрастных групп.

В результате проведенных опытов цитостатический эффект в отношении миокардиоцитов молодых и старых животных обнаружен только у NO. Цитостатический эффект NO был показан на самых различных клеточных культурах: эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, гепатоцитов, фибробластов [12, 15]. Сегодня известно несколько антипролиферативных эффектов NO: блокада I и II комплексов дыхательной цепи митохондрий [15], ингибирование ридонуклеотидредуктазы (лимитирующего фермента синтеза ДНК), орнитиндекарбоксилазы (ключевого фермента образования полиаминов) и уменьшение эффективности транспорта полиаминов в клетку [3]. По результатам других авторов, NO в низких концентрациях не только не является цитотоксичным, но и стимулирует пролиферацию клеток [13]. Это подтверждается нашими результатами: при использовании нитроглицерина в концентрации 0,5 нг/мл у старых животных имеется статистически незначимая тенденция к увеличению зоны роста.

Необходимо отметить, что в культуре ткани миокарда эффект L-цитрулина был сопоставим с эффектом L-аргинина. Такое его свойство, учитывая жесткую взаимосвязь метаболизма этих двух аминокислот, дает

Таблица 2

Влияние L-аргинина и его метаболитов на зону роста эксплантатов миокарда молодых и старых крыс

Возраст крыс	Эффективная концентрация 0,5 нг/мл				
	L-аргинин	нитроглицерин	L-цитруллин	L-орнитин	мочевина
3 мес	+23±3%*	-12±2%*	+18±4%*	+18±1%*	+123±16%*
18 мес	-3±1%	+5±2%*	-4±1%	-8±3%	-4±1%

возможность использовать L-цитруллин в клинической практике в качестве «аргинин-сохраняющего» препарата. Данные об усилении положительного влияния L-аргинина на регенерационные процессы в миокарде могут быть полезны для практической медицины.

Литература

1. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований.—СПб.: Наука, 1998.—310 с.
2. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем—цитомедины // Успехи совр. биол.—1983.—Т. 96, № 3.—С. 339–346.
3. Преображенский А.Н., Джавадов С.А., Сакс В.А. Исследование возможного механизма защитного действия фосфокреатина на ишемический миокард // Биохимия.—1986.—Т. 51, № 4.—С. 675–683.
4. Хавинсон В.Х. Итоги изучения и применения пептидных биорегуляторов в геронтологии // Тез. докл. Междунар. симп. «Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма».—СПб.: Наука, 1996.—С. 84–85.
5. Чалисова Н.И., Быков Н.М., Зезюлин П.Н. Реципрокные соотношения пролиферативной активности в центральной и периферической зонах органотипической культуры селезенки при действии вилона у крыс разного возраста // Успехи геронтол.—2003.—Вып. 11.—С. 104–108.
6. Чалисова Н.И., Пенниайнен В.А., Ноздрачев А.Д. Регулирующее действие аминокислот в органотипической культуре лимфоидных тканей с различной степенью зрелости // Докл. АН.—2003.—Т. 389, № 2.—С. 117–119.
7. Чалисова Н.И., Пенниайнен В.А., Хаазе Г. Регулирующая роль некоторых аминокислот при развитии апоптоза в куль-

туре нервной и лимфоидной ткани // Росс. физиол. журн.—2002.—Т. 88, № 5.—С. 627–633.

8. Чалисова Н.И., Хавинсон В.Х., Малинин В.В., Морозов В.Г. Роль пептидов тимуса в регуляции роста лимфоидной ткани у крыс разного возраста // Докл. АН.—1999.—Т. 369, № 5.—С. 700–703.

9. Lee H.J., Fillers W.S., Iyengar M.R. Phosphocreatine, an intracellular high-energy compound, is found in the extracellular fluid of the seminal vesicles in mice and rats (sperm function/31P NMR/exocytosis/ectokinase) // Proc. Natl. Acad. Sci. USA—1998.—Vol. 85.—P. 7265–7269.

10. Lee H., Kim J.H., Chae Y.J., Ogawa H. Creatine synthesis and transport systems in the male rat reproductive tract // Biol. Reprod.—1998.—Vol. 58.—P. 1437–1444.

11. Lucas K.A., Pitari G.M., Kazerounian S., et al. Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP // Pharmacol. Rev.—2000.—Vol. 52, № 3—P. 375–414.

12. Lue Y., Amiya P., Hikim S., Wang C. Functional role of iNOS in the induction of male germ cell apoptosis, regulation of sperm number, and determination of testes size // Endocrinol.—2003.—Vol. 144, № 7.—P. 3092–3100.

13. MacAllister R.J., Parry H., Kimoto M. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase // Br. J. Pharmacol.—1996.—Vol. 119, № 8.—P. 1533–1540.

14. Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // Pharmacol. Rev.—1991.—Vol. 43., № 2.—P. 109–141.

15. Stadler J., Biliar T.R., Curran R.D. Effect of exogenous and endogenous nitric oxide on mitochondrial of rat hepatocytes // Am. J. Physiol.—1991.—Vol. 260.—P. 910–916.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 52–55

N.I. Chalisova², A.N. Zakutskii², A.I. Aniskina¹, S.V. Filippov¹, P.N. Zezulin¹

EFFECT OF THE ARGININE AND ITS METABOLITES ON THE RAT MYOCARDIUM IN ORGANOTYPIC TISSUE CULTURE IN YOUNG AND OLD RATS

¹ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology NWB RAMS, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110, Russia; e-mail: ibgu@medport.ru; ² I.P. Pavlov Institute of Physiology RAS, 6 Makarov nab., St. Petersburg 199034, Russia; e-mail: ni_chalisova@mail.ru

The arginine and its metabolites were used to investigate the effect on organotypic tissue culture of explants from the spleen, liver, brain cortex and heart of young (3-month old) and aged (18-month old) rats. The arginine effective concentration was 0.5 ng/ml, showed proliferative effect in spleen, liver tissue cultures as compared to the control explants in both groups of rats. No effect of arginine was observed in nervous tissue culture in both groups of rats. The arginine and its metabolites — citrulline, ornitine, urea — stimulate the cell proliferation in miocardium explants in young rats, but not in old. The nitric oxid inhibits the heart explants in young rats.

Key words: organotypic culture, arginine, ageing.

Н.И. Чалисова², Г.А. Рыжак¹, Е.В. Войтон¹

МОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕПТИДОВ НА РАЗВИТИЕ ЭКСПЛАНТАТОВ КОЖИ В ОРГАНОТИПИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЕ

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо 3; e-mail: ibgu@medport.ru; ² Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; e-mail: ni_chalisoa@mail.ru

Необходимость коррекции возрастного снижения резервных возможностей кожи обуславливает поиск наиболее физиологических средств и методов регуляции репаративных процессов в ней. Известно, что регуляция процессов клеточной пролиферации в тканях организма осуществляется под влиянием различных пептидов. В настоящей работе проведено скрининговое исследование влияния различных пептидов на клетки кожи в ее органотипической культуре, позволяющее выявить наиболее эффективные вещества для коррекции возрастных изменений кожи.

Ключевые слова: кожа, старение, органотипическая культура, пептиды, скрининг.

Неуклонное постарение населения развитых стран предъявляет все более высокие требования к внешнему облику человека, играющему существенную роль в процессах социальной адаптации людей пожилого возраста. Это объясняет необходимость постоянного поиска новых средств и методов, позволяющих осуществлять коррекцию возрастных изменений кожи.

Известно, что регуляция репаративных процессов в тканях организма за счет стимуляции клеточной пролиферации или ее торможения при процессах апоптоза осуществляется под влиянием различных цитокинов и пептидов [3, 9, 10]. Поэтому наиболее физиологичным методом следует признать воздействие на клетки кожи с помощью регуляторных эндогенных пептидов, способных восстановить оптимальный уровень метаболизма в клетках кожи, способствуя тем самым нормализации ее функции. В последнее время начался процесс создания косметических средств, имеющих в своем составе различные пептиды, цитокины и другие регуляторные субстанции. В связи с этим представляет интерес изучение действия различных пептидов на клетки кожи, что поможет выбирать наиболее эффективные вещества при создании косметических средств для коррекции возрастных нарушений функции кожи.

Целью настоящей работы было проведение скринингового исследования действия различных пептидов на развитие органотипической культуры фрагментов кожи половозрелых крыс.

Материалы и методы

Органотипическое культивирование тканей проводили по описанной ранее методике [5, 7, 8]. В экспериментах было использовано 400 эксплантатов кожи самцов и самок половозрелых крыс линии Вистар.

Препарированные в стерильных условиях фрагменты кожи крыс, взятой в области брюшной стенки, разделяли на более мелкие части величиной около 1 мм³, которые помещали в чашки Петри с коллагеновым покрытием дна. Питательная среда состояла из 35% среды Игла, 35% раствора Хенкса, 25% фетальной телячьей сыворотки и 5% куриного эмбрионального экстракта. В среду добавляли глюкозу (0,6%), инсулин (0,5 ед./мл), гентамицин (100 ед./мл). Исследуемые пептиды вводили в культуральную среду в концентрациях от 0,05 до 100 нг/мл для выявления их эффективных концентраций. В первой серии экспериментов были исследованы пептиды, выделенные из тканей яичников, семенников, хрящевой ткани, сосудов, слизистой оболочки бронхов, сердечной мышцы, тимуса молодых животных [1, 4, 6]. Во второй серии экспериментов исследовали синтезированные аналоги пептидов, выделенных из слизистой оболочки бронхов, сердечной мышцы, тимуса, эпифиза (шишковидной железы), печени, предстательной железы, мозга животных. Перечисленные вещества представляли собой короткие пептиды, состоящие из 2 или 4 аминокислот [2, 4].

В чашки Петри с экспериментальными эксплантатами добавляли 3 мл питательной среды, содержащей пептиды в исследуемой концентрации, в чашки Петри с контрольными эксплантатами — 3 мл питательной среды; таким образом, эксплантаты экспериментальной и контрольной групп развивались в одинаковых объемах питательной среды. Чашки Петри помещали в термостат при температуре 37 °С и через 3 сут просматривали под фазово-контрастным микроскопом. Определяли индекс площади (ИП), который рассчитывали в условных единицах как отношение площади всего эксплантата вместе с зоной выселяющихся клеток к площади центральной зоны эксплантата.

Для визуализации эксплантатов применяли микротеленасадку для микроскопа (серия 10, МТН-13 «Альфа-Телеком», Россия). Для расчета индекса площади эксплантатов использовали программу Photo M 1.2. Для каждого исследуемого вещества анализировали 20–25 экспериментальных и 20–23 контрольных

эксплантатов. Достоверность различий в индексах площади контрольных и экспериментальных эксплантатов оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Значения индекса площади выражали в процентах, контрольное значение ИП принимали за 100%.

Обсуждение результатов

В первые сутки культивирования происходило распластывание эксплантатов на коллагеновой подложке, выселение пролиферирующих и мигрирующих клеток, составляющих зону роста от края эксплантата. В структурной организации периферической зоны эксплантатов выделяется, прежде всего, периферическая зона роста, а также капсула эксплантата, представленная 1–2 слоями фибробластов. С поверхности капсула покрыта мезотелием, который не образует сплошного пласта. Клетки мезотелия часто отходят друг от друга, округляются и отрываются от базальной мембраны. В результате на месте отпавших клеток образуются обширные просветы, через которые часть клеток мигрирует за пределы эксплантата. Среди мигрирующих и пролиферирующих клеток типизируются эпителиоциты, макрофаги, фибробласты. За счет этих клеток и формируется периферическая зона роста эксплантатов, при измерении которой определяется ИП. Через трое суток, если в эксперименте наблюдалась стимуляция развития зоны роста, индекс площади экспериментальных эксплантатов увеличивался по сравнению с ИП контрольных эксплантатов. В случаях замедления или угнетения развития зоны роста индекс площади экспериментальных эксплантатов понижался по сравнению с контрольными значениями. Эффективной концентрацией для всех исследованных в культуре комплексных пептидов была концентрация 50 нг/мл, для синтетических пептидов — от 0,05 до 20 нг/мл.

На рис. 1 видно, что в культуре ткани кожи крыс пептиды, выделенные из яичников, сосудов, сердечной мышцы, в эффективных концентрациях (50 нг/мл) вызывали статистически достоверное увеличение ИП эксплантатов, взятых как у самок, так и у самцов. Особенно был выражен стимулирующий эффект у пептида, выделенного из яичников, при действии на эксплантаты кожи самок. При этом ИП увеличивался на $70 \pm 11\%$ ($n=22$, $p<0,05$) по сравнению с контролем ($n=23$). В эксплантатах кожи самцов ИП уве-

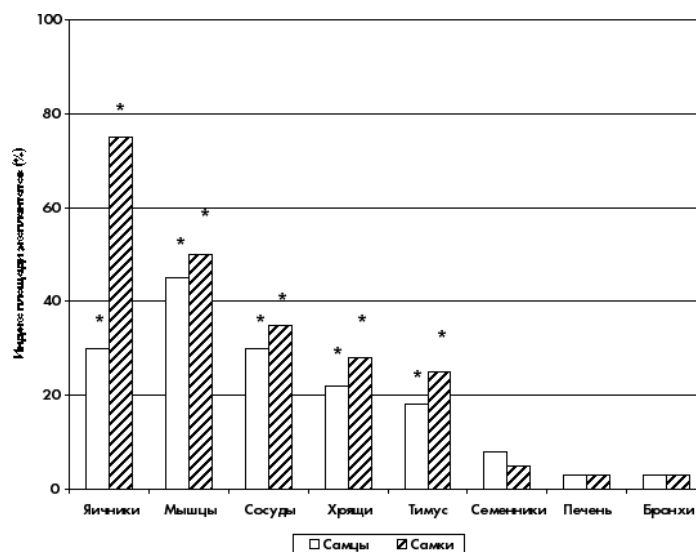


Рис. 1. Влияние пептидов, выделенных из яичников, мышц, сосудов, хрящей, тимуса, семенников, бронхов, печени, на развитие эксплантатов кожи крыс.

* — $p<0,05$ по сравнению с контролем.

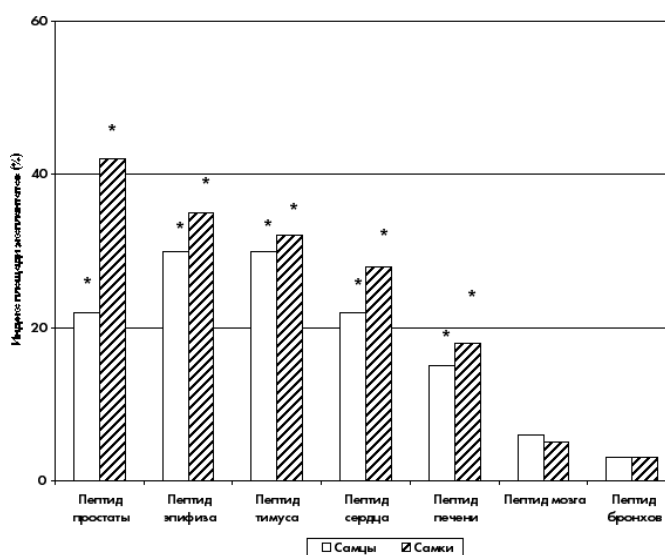


Рис. 2. Влияние коротких пептидов простаты, эпифиза, тимуса, сердца, печени, мозга, бронхов на развитие эксплантатов кожи крыс.

* — $p<0,05$ по сравнению с контролем.

личивался на $27 \pm 3\%$ ($n=21$, $p<0,05$) по сравнению с контролем ($n=22$). Значительное стимулирующее влияние пептидов, выделенных из сосудистой и мышечной ткани, приводило к увеличению ИП эксплантатов на 24–29% и 45–47%, соответственно, как в эксплантатах кожи самцов, так и самок. Менее выраженное, но достоверное влияние оказывали пептиды, выделенные из хрящевой ткани и тимуса.

При введении в культуральную среду коротких пептидов (рис. 2) стимуляция развития эксплантатов кожи самцов и самок наблюдалась под влиянием пептида простаты в концентрации 0,05 нг/мл, что вы-

ражалось в увеличении ИП на $42 \pm 3\%$ у самок и на $22 \pm 2\%$ у самцов ($n=23$, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($n=22$), пептида эпифиза — увеличение ИП на $35 \pm 6\%$ у самок и на $30 \pm 4\%$ у самцов ($n=23$, $p < 0,05$), а также под влиянием пептидов тимуса и сердца: в этих случаях наблюдалось увеличение ИП у самок и самцов на $32-30\%$ и на $28-22\%$, соответственно, ($n=20$, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($n=21$). Пептид печени вызывал незначительное увеличение ИП, на $15-18\%$, однако оно также было достоверным. Остальные исследованные короткие пептиды либо вызывали статистически недостоверное уменьшение зоны роста эксплантатов, либо ИП эксплантатов оставался на уровне контрольных значений.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о стимулирующем влиянии пептидов на пролиферативные процессы в коже половозрелых крыс. Это создает новый подход к выбору наиболее физиологических средств, предназначенных для коррекции возрастных изменений кожи.

Литература

1. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения).—СПб.: Наука, 1996.—74 с.
2. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики.—СПб.: Наука, 2000.—158 с.
3. Новиков В.С., Булавина Д.В., Цыган В.Н. Молекулярные механизмы инициации клеточной гибели / В кн.: Программированная клеточная гибель.—СПб.: Наука, 1998.—С. 30–35.
4. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение.—СПб.: Наука, 2003.—223 с.
5. Хавинсон В.Х., Малинин В.В., Чалисова Н.И., Григорьев Е.И. Тканеспецифическое действие пептидов в культуре тканей крыс разного возраста // Успехи геронтол.—2002.—Вып. 9.—С. 95–100.
6. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения.—СПб.: Фолиант, 2001.—159 с.
7. Чалисова Н.И., Пенниайнен В.А. Модулирующая роль незаменимых и заменимых аминокислот в органотипической культуре тканей крыс разного возраста // Рос. физиол. журн.—2003.—№ 89 (5).—С. 591–597.
8. Чалисова Н.И., Пенниайнен В.А., Ноздрачев А.Д. Регулирующее действие аминокислот в органотипической культуре лимфоидных тканей с различной степенью зрелости // Докл. АН.—2003.—№ 389 (2).—С. 117–119.
9. Arai T., Hiromatsu K., Nishimura H., Hamid G. Endogenous interleukin 10 prevents apoptosis in macrophages during Salmonella infection // Biochem. Biophys. Res. Commun.—1995.—№ 213 (2).—P. 600–607.
10. Branton R.L., Clarke D.J. Apoptosis in primary cultures of E14 rat ventral mesencephala: time course of dopaminergic cell death and implications for neural transplantation // Exp. Neurol.—1999.—№ 160 (1).—P. 88–98.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 56–58

N.I. Chalisova², G.A. Ryzhak¹, E.V. Voitov¹

MODULATING EFFECT OF PEPTIDES ON THE DEVELOPMENT OF SKIN EXPLANTS IN THE ORGANOTYPICAL CULTURE

¹ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology NWB RAMS, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110, Russia; e-mail: ibgu@medport.ru; ² I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, 6 Makarov nab., St. Petersburg 199034, Russia; e-mail: ni_chalisova@mail.ru

The necessity of the correction of age-related skin resources reduction triggers search for most physiological means and methods to regulate reparative processes in the skin. It is known that regulation of cellular proliferation processes in tissues of the organism takes place under the effect of different peptides. We have carried out a screening study of the effect of different peptides on skin cells in organotypical skin culture. This study revealed the most effective substances to correct age-related changes in the skin.

Key words: skin, aging, organotypical culture, peptides, screening.

Е.В. Терешина

РОЛЬ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В РАЗВИТИИ ВОЗРАСТНОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА. ГИПОТЕЗА

Российский НИИ геронтологии Росздрава, Москва 129226, ул. 1-я Леонова, 16; e-mail: winterel@mtu-net.ru

Повышенное содержание жирных кислот (преимущественно пальмитиновой кислоты) в околоклеточном пространстве — причина аккумуляции триглицеридов в нежировых тканях, гипергликемии, липотоксичности и глюкозотоксичности, развития окислительного стресса, т.е. симптомов, характерных для гиперфагии, гиподинамии и старения. Хроническое повышение уровня жирных кислот в крови является следствием отсутствия в организме системы регулирования их гомеостаза. Возрастание уровня жирных кислот начинается после окончания периода роста и связано, по-видимому, с резистентностью к лептину. Механизм возрастного снижения чувствительности к лептину неизвестен, но, возможно, он является проявлением генетической программы и осуществляется на уровне ядерных рецепторов. Гиперфагия и гиподинамия усиливают естественную возраст-зависимую тенденцию хронического недорасходования такого энергетического субстрата, как жирные кислоты.

Ключевые слова: жирные кислоты, метаболизм, окислительный стресс, старение.

Системный подход рассматривает организм как иерархически организованную структуру [1], постепенное разрегулирование которой сопровождается разрушением ее микро- и макроэлементов: биополимеров, органелл, клеток, тканей. Согласно основным положениям свободно-радикальной теории старения, впервые сформулированной Харманом в 1956 г. [23] и основывающейся на том, что старение — это прогрессирующий деструктивный процесс, свободные радикалы кислорода (СРК) инициируют цепную реакцию повреждения биополимеров и служат поэтому основным фактором старения организмов. Многочисленными исследованиями, проведенными в том числе и в нашей стране [2, 6], убедительно показано, что по мере старения организма нарастает интенсивность окислительного повреждения биомолекул и тканей, и развивается окислительный стресс (ОС). Показателем ОС признано увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов. Другим маркером ОС является возрастание количества клеток, уходящих при старении в апоптоз. В большинстве случаев программу самоубийства клетки запускает разрушение митохондрий, которое является следствием их окислительного повреждения. В.П. Скулачев пред-

положил существование цепочки событий: «митоптоз — апоптоз — феноптоз» [5].

Развитие ОС обычно рассматривают как результат нарушения баланса между продукцией оксидантов и активностью системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Согласно распространенной точке зрения, возрастание ОС при старении является следствием снижения эффективности АОЗ, в результате чего создаются условия для неконтролируемого увеличения количества оксидантов. Между тем, известно, что прооксидантный статус клетки — непереносимое условие [15] ее пролиферации, в которой принимает участие перекись водорода. Активность каталазы регулируется гормоном роста [10, 24]. После окончания периода роста концентрация гормона роста в крови постепенно снижается, а прооксидантный статус сохраняется только в некоторых клетках, например в клетках эпителия желудка [33]. В ряде тканей старых животных действительно снижается активность Zn/Cu супероксиддисмутазы [28], но этот факт можно объяснить как утрату необходимости контролировать продукцию перекиси водорода в клетке. В упомянутых клетках желудочного эпителия активность этого фермента с возрастом не изменяется. Недостаток низкомолекулярных антиоксидантов, таких как аскорбат, β-каротен, α-токоферол способствует усилению свободно-радикального окисления [7]. Однако практически неизвестно, как изменяется содержание этих соединений в организме с возрастом, тем более что эти вещества являются нутриентами, т.е. поступают в организм извне, и их содержание легко может быть поэтому восполнено, но это все-таки не останавливает процесс старения. Поэтому в настоящей работе высказывается предположение о том, что ОС возникает не вследствие возрастного снижения активности АОЗ, а из-за возрастного увеличения генерации оксидантов, с которым АОЗ не в состоянии справиться даже, если бы уровень АОЗ во всех тканях сохранялся на прежнем уровне, характерном для молодого организма. Если закономерность именно такова и основным фактором развития возрастного ОС является возрастание уровня оксидантов, то надо понять причину возрастания при старении продукции именно оксидантов.

Согласно схеме «митоптоз — апоптоз — фенотоз», причина старения ассоциируется со спонтанной гиперпродукцией супероксиданиона в электрон-транспортной (ЭТЦ) цепи митохондрий. Уязвимым местом здесь является вопрос о спонтанности. Соответствующее сомнение уже было высказано В.К. Кольтовером [4], который полагает, что гиперпродукция супероксиданиона в митохондриях может быть индуцированной. Если это верно, то причину старения нужно искать в факторах, повышающих продукцию СРК. Этот автор обратил внимание на то, что, помимо митохондрий, СРК продуцируются и другими органеллами клетки, например, пероксисомами и микросомами, и в этом участвуют также разнообразные ферментативные и неферментативные системы клетки.

Вопрос о том, какие именно факторы повышают при старении организма продукцию СРК, остается открытым. В предлагаемой гипотезе высказывается предположение, что фактором, обуславливающим развитие возрастного ОС, является изменение метаболизма жирных кислот.

Как известно, СРК представляют собой продукты одно- и двухэлектронного спонтанного или ферментативного восстановления кислорода в присутствии ионов переходных металлов (меди и железа). При одноэлектронном восстановлении молекулярного кислорода образуется супероксиданион $O_2^{\cdot -}$. Концентрация $O_2^{\cdot -}$ низка вследствие его спонтанной или ферментативной дисмутации с образованием перекиси водорода H_2O_2 . При взаимодействии супероксиданиона с перекисью водорода образуется гидроксиланион (реакция Фентона): $O_2^{\cdot -} \rightarrow H_2O_2 \rightarrow OH^{\cdot}$. В липидном матриксе OH^{\cdot} взаимодействует с ненасыщенными жирными кислотами, акцептируя водород ЛН. Последующее окисление радикала L^{\cdot} кислородом завершается образованием липоперекисей $LOOH$ [21]. Липоперекиси относительно устойчивы, они мигрируют по организму, достигая мест, где содержатся ионы железа. Здесь они подвергаются одноэлектронному восстановлению и последующей окисдации с образованием пероксильных радикалов $OLOO^{\cdot}$, которые инициируют цепную реакцию своего собственного образования. Образование липоперекисей и пероксильных радикалов происходит в цепочке реакций: $O_2^{\cdot -} \rightarrow H_2O_2 \rightarrow OH^{\cdot} \rightarrow LOOH \rightarrow OLOO^{\cdot}$, где ионы железа необходимы при образовании супероксиданиона, липоперекисей и пероксильного радикала. В местах, где содержится двухвалентное железо, процесс образования липоперекисей может протекать спонтанно без участия ферментов. Основной мишенью действия оксидантов являются биомолекулы: липиды, белки и нуклеиновые кислоты. Но наиболее уязвимы для СРК ненасыщенные жирные кислоты, которые являются легко окисляемыми субстратами, а липоперекиси, образующиеся в процессе окисления ненасыщенных ЖК, усиливают повреждающее действие оксидантов.

С возрастом в организме увеличивается содержание железа, причем у мужчин процесс накопления железа длится всю жизнь, а у женщин он интенсифицируется в постменопаузальном периоде [57]. Это указывает на то, что спонтанное и/или ферментативное окисление липидов с возрастом увеличивается. Хотя механизмы аккумуляции железа изучены еще недостаточно, можно предположить, что сама аккумуляция железа могла бы быть вызвана работой гомеостатической системы, направленной на интенсификацию процесса окисления липидов, которые продолжают накапливаться в стареющем организме.

Старение сопровождается аккумуляцией различных продуктов окислительного повреждения. К.Б. Бекман и Б.Н. Эймс охарактеризовали старение в терминах «аккумуляции, модификации и утраты»: аккумуляции конечных продуктов окисления, модификации существующих структур, утраты функциональной активности [8]. Не во всех тканях и не все биомолекулы претерпевают окислительную деструкцию. Например, в постмитотических соматических клетках практически не обнаруживаются продукты окислительного повреждения белков [48]. Некоторые аминокислоты в белках особо чувствительны к окислению, и в боковых цепях образуются карбонильные производные [52]. Карбонильные производные трудно определяются, так как поврежденные полимеры быстро деградируют, но все же удалось показать, что с возрастом их количество растет экспоненциально [53]. Белки, ставшие мишенью непосредственного действия оксидантов, не образуют внутриклеточных скоплений. Белки, формирующие перекрестные сшивки с липидами, т.е. продукты повреждения липидными перекисями, остаются недоступными для действия механизмов самоочистки клетки. Поэтому одним из маркеров старения является липофусцин, внутриклеточные скопления которого могут составлять до 50% от ее содержимого [58]. Образование липофусцина инициируется железом [39] и является прямым следствием липидной перексидации [58]. Когда железо включается в состав липофусцина, он сам инициирует собственное образование.

Стабильной модификации подвергаются в основном долгоживущие экстрацеллюлярные белки, такие как коллаген, кристаллин и эластин, но в этом случае модифицирующим агентом являются уже не продукты перекисного окисления липидов, а глюкоза. В водной среде крови, лимфы и межклеточного пространства липиды находятся в связанном состоянии с альбумином и апопротеидами, и здесь окислительному повреждению со стороны липидов подвергаются только эти белки. Глюкоза взаимодействует с белками, аминокислотами, нуклеиновыми кислотами. При взаимодействии глюкозы с аминокислотами образуются продукты Амадори. Реакция Майларда способствует медленной

продукции высокореактивных токсичных соединений, называемых «конечные продукты прогрессирующего гликозилирования» — AGE (**advanced glycation end products**) [34]. Внеклеточные скопления амилоидного β -пептида (A β) ассоциированы с нейродегенеративным процессом, характерным для старческого возраста (болезнь Альцгеймера). Образование A β также сопряжено с возрастными изменениями обмена глюкозы [18]. Амилоидоз, суть которого состоит в образовании скоплений амилоидных белков, характерен, в частности, для диабетиков, что указывает на прямую связь между повышенным уровнем глюкозы в крови и образованием A β . В мононуклеарных клетках и в микроглии мозга найден рецептор к AGE и A β (RAGE — **receptor AGE**) [49]. Связывание AGE и A β с рецептором индуцирует генерацию оксидантов [51]. A β присуще высокое содержание метионина; эта аминокислота образует свободный радикал, поэтому сам A β непосредственно может выступать как окислитель [25] и активировать каскад апоптоза [27]. Формирование и накопление таких модифицированных продуктов — процесс, который длится в организме годами. Их характерная особенность состоит в том, что они избегают деградации и, кроме того, являются активными индукторами окисления, т.е. интенсифицируют свое собственное воспроизводство. В целом, такие соединения, как AGE, A β , липофусцин, могут быть не только продуктами, но и факторами возрастного ОС.

Итак, липиды являются не только мишенью окисления, но совместно с глюкозой сами модифицируют белки, которые не подвергаются деградации и образуют внутри- и внеклеточные скопления. Кроме того, продукты повреждающего действия липидов и глюкозы сами могут инициировать окисление, что приводит к дальнейшему нарастанию ОС. На этом основании можно считать, что липиды и глюкоза являются ведущими факторами в развитии возрастного ОС, причем глюкоза становится фактором окисления при ее повышенном содержании в околоклеточном пространстве.

Возрастное нарастание ОС сопровождается ростом числа клеток, уходящих в апоптоз [29], поэтому апоптозы можно рассматривать как следствие ОС. На поздних этапах старения этот процесс интенсифицируется [17]. Показано, что индукторами апоптозов могут выступать насыщенная пальмитиновая кислота и глюкоза в случае их высокого содержания во внеклеточном пространстве. Это явление получило название «липотоксичность» и «глюкозотоксичность» [37, 14]. Следует подчеркнуть, что апоптозы инициируются не только лизисом митохондрий, но и другими механизмами, в которых митохондрии не участвуют. Пальмитиновая кислота вызывает апоптоз, не изменяя генерацию оксидантов [36], либо индуцируя ее [26]. Механизм индукции апоптозов глюкозой еще недостаточно изучен.

Таким образом, основные события возрастного ОС идут на фоне усиленной липидной перекисидации, повреждающего действия глюкозы и липоперекисей, а также роста числа апоптозов, индуцируемых этими продуктами, пальмитиновой кислотой и глюкозой. Исходя из вышеизложенного, одну из причин развития возрастного окислительного стресса, по нашему мнению, следует искать среди факторов, приводящих к повышенному содержанию липидов и глюкозы в околоклеточном пространстве.

В последнее время в связи с «эпидемией» ожирения в США исследованию метаболизма углеводов и жиров стали уделять более пристальное внимание. Выяснилось, что гиперфагия и гиподинамия приводят в конечном итоге к аккумуляции триглицеридов в клетках нежировых тканей и, прежде всего, в скелетной и сердечной мышце и печени [11]. При гиперфагии и гиподинамии фактором, способствующим появлению жировых отложений в цитоплазме нежировых тканей, оказывается повышенное содержание в крови жирных кислот [9], которое, по-видимому, обусловлено нарушением баланса между их поступлением в организм и расходом.

Механизм аккумуляции жира в цитоплазме нежировых клеток все еще не вполне выяснен. Жирные кислоты способны преодолевать такой барьер, как плазматическая мембрана. Лептин (гормон жировой ткани) и инсулин контролируют систему транслоказ [38], обеспечивающих облегченный перенос жирных кислот через мембрану, но даже резистентность к этим гормонам не препятствует проникновению жирных кислот в клетку. Лептин активирован карнитин-пальмитоил-трансферазу-1, которая связывает жирную кислоту с карнитином, а последний переносит ее через мембрану митохондрий, и этот процесс строго регулируется. Резистентность к лептину, по-видимому, не допускает превышения некоего стационарного предела окисления и, следовательно, утилизации избыточного количества жирных кислот в митохондриях. Поэтому, как можно предположить, возникает ситуация, когда, вследствие повышенного содержания жирных кислот в околоклеточном пространстве, их поток в клетку усиливается (из-за повышения содержания жирных кислот в организме ввиду их недорасходования), а при одновременной резистентности к лептину окисление жирных кислот остается на прежнем уровне. В клетке из жирных кислот, не израсходованных на β -окисление, сначала синтезируются фосфолипиды, а затем триглицериды, которые аккумулируются в цитоплазме. Внутриклеточные триглицериды в нежировых тканях содержат преимущественно пальмитиновую кислоту [22]. Из пальмитиновой кислоты синтезируется сфингомиелин, который является основным компонентом мембранных рафтов [44], участвующих в регуляции активности мембранных рецепторов. Синтез сфингоми-

елина, зависящий от содержания в клетке пальмитиновой кислоты, осуществляется по пути «пальмитиновая кислота → церамид → сфингомиелин». Именно путь синтеза церамида из пальмитиновой кислоты приводит к оксидативному апоптозу [43]. Церамид является индуктором апоптоза как по окислительному пути (церамид блокирует комплекс III ЭТЦ, вызывая усиленную генерацию оксидантов) [20], так и без вовлечения митохондрий [36]. Накопление триглицеридов в кардиомиоцитах ассоциировано со снижением синтеза кардиолипина и изменением дыхательной функции митохондрий, так как цитохром с оксидаза комплекса IV ЭТС связана с кардиолипином. Изменение структуры мембраны митохондрий приводит к высвобождению цитохрома с и к апоптозу без участия оксидантов [41]. Таким образом, аккумуляция пальмитиновой кислоты в клетках нежировых тканей ведет к повышению синтеза церамида и снижению синтеза кардиолипина, что индуцирует апоптоз, и к изменению активности рецепторов. В связи с этим аккумуляция в клетках триглицеридов (сами триглицериды не индуцируют апоптоз) рассматривают как попытку организма избежать эффекта липотоксичности [37].

Сфингомиелин и пальмитиновая кислота проявляют высокую аффинность к холестерину. Увеличением содержания сфингомиелина и пальмитиновой кислоты в мембране можно объяснить ассоциированное с возрастом накопление в мембранах холестерина [16], а также изменение чувствительности инсулинового рецептора [55]. Инсулиновый рецептор связан с мембранными рафтами, и изменение состава рафтов влияет на его чувствительность. Аккумуляция триглицеридов в нежировых тканях и сопряженное с этим снижение чувствительности инсулинового рецептора ведет к возникновению резистентности к инсулину и гипергликемии, т.е. к повышенному содержанию глюкозы в крови [42]. Значение повышенного уровня жирных кислот плазмы во внутриклеточной аккумуляции триглицеридов и резистентности к инсулину в миоцитах показана в прямых экспериментах при инфузии жировой эмульсии интралипида и гепарина [46]. Интралипид содержит триглицериды, а гепарин активирует в крови липазу, которая их гидролизует. Таким образом, избыток жирных кислот и, прежде всего, пальмитиновой кислоты приводит к внутриклеточным отложениям триглицеридов, резистентности к инсулину, усилению генерации СРК и апоптозу. При гиперфагии и гиподинамии ОС развивается тогда, когда возрастание уровня жирных кислот и глюкозы в крови принимает хронический характер.

Аккумуляция жира в нежировых тканях происходит и при старении. К концу среднего возраста (45–55 лет) масса жировой ткани у человека достигает максимального значения, а затем начинает постепенно снижаться. Потеря жира, аккумулярованного в жировой ткани, интенсифицируется после 75 лет [12]. Несмотря на то, что

в старости общее количество жира в теле снижается, его относительное содержание либо не изменяется, либо возрастает [31]. Отмечено, что с возрастом образуются внутриклеточные скопления триглицеридов в скелетной мышце, кардиомиоцитах, гепатоцитах, спленоцитах, в костном мозге, тимусе, β -клетках поджелудочной железы [3, 13, 56].

Сразу после рождения человека уровень жирных кислот в крови очень высок, но он постепенно снижается в течение 25 лет [47], т.е. по мере завершения роста. В последующий период жизни уровень жирных кислот в крови непрерывно нарастает. В распределении жирных кислот в организме человека участвуют преимущественно два гормона: гормон роста, который контролирует мобилизацию жирных кислот из жировой ткани, и лептин, который контролирует β -окисление жирных кислот в митохондриях. Если при ожирении резистентность к лептину вызывается повышенным уровнем жирных кислот в крови [54], то к концу периода роста содержание их в крови минимально. Показано, что, когда крысы достигают половой зрелости, они становятся чрезвычайно резистентными к лептину [45]. По-видимому, следует допустить существование некоего фактора, снижающего чувствительность клеток к этому гормону в конце периода роста, так как уровень жирных кислот не может оказывать влияние на чувствительность к гормону в это время. После окончания роста и при переходе в «стационарный» период начинают увеличиваться размеры жирового депо, которое аккумулирует избыточные жирные кислоты, но, несмотря на депонирование жирных кислот в жировой ткани, их уровень продолжает возрастать. Возможно, обратная связь между поступлением жирных кислот в клетку нежировой ткани и их секрецией в кровь либо нарушается, либо она вообще не существует, т.е. отсутствует механизм поддержания стационарного уровня жирных кислот в крови. Если такое предположение верно, то в этом отношении регуляция метаболизма жирных кислот принципиально отличается от регуляции обмена глюкозы, стационарный уровень которой поддерживается системой гормонов. Под контролем находится, вероятно, только окисление жирных кислот в митохондриях, т.е. внутриклеточная утилизация этого энергетического субстрата. В последние годы исследуются механизмы регуляции потока жирных кислот в организме. Было открыто семейство ядерных рецепторов PPAR (**peroxisome proliferator activated receptor**) — они стали известны в связи со способностью индуцировать пролиферацию пероксисом и канцерогенез в печени в ответ на воздействие ксенобиотиков. Открыты три изоформы PPAR — α , γ и δ , и наиболее изучены свойства рецепторов PPAR α и PPAR γ . Лигандами для рецепторов служат насыщенные, ненасыщенные и мононенасыщенные жирные кислоты, а продуктами окисления полине-

насыщенных жирных кислот в пероксисомах — эйкозаноиды и простагландины. PPAR γ экспрессируется в адипоцитах и снижает секрецию жирных кислот в кровь из жировой ткани [35]. PPAR α экспрессируется в клетках печени, скелетной и сердечной мышц и действует как «липостат», регулируя процессы внутриклеточного синтеза и β -окисления жирных кислот в митохондриях и пероксисомах [50]. PPAR стимулируются лептином, гормоном роста и инсулином, их экспрессия подчиняется циркадному ритму, они экспрессируются в ответ на прием пищи. Эти рецепторы осуществляют внутриклеточную регуляцию жирных кислот, поддерживая стационарный уровень потребления энергии клеткой, но они, по-видимому, все-таки не участвуют в поддержании гомеостаза жирных кислот на уровне организма.

Ожирение сопровождается развитием системного ОС, при котором симптомы ОС наблюдаются не в одном, а сразу во многих органах и тканях [30]. При этом окисление жира осуществляется также и в жировой ткани при участии цитоплазматических оксидаз [19]. Генерация оксидантов в адипоцитах возрастает параллельно с аккумуляцией жира. Триглицериды жировой ткани не содержат ненасыщенных жирных кислот, поэтому объектами окисления могут стать только мононенасыщенные (олеиновая, пальмитолеиновая) кислоты. В цитоплазме нежировых тканей мононенасыщенная олеиновая кислота не этерифицируется в триглицериды, но она в больших количествах «растворена» в жировых отложениях и может служить здесь объектом окисления [22].

Жир, аккумулируемый в нежировых тканях, не утилизируется, так как нежировые клетки не имеют ферментативных систем, необходимых для его гидролиза. Согласно предлагаемой гипотезе, организм предпринимает попытки справиться с этими балластными триглицеридами, избирая такие способы, как генерация оксидантов, апоптоз и проявление у нежировых клеток адипоцитоподобного фенотипа [32]: оксиданты окисляют уже скопившийся жир, апоптозы предотвращают сам факт аккумуляции жира, а наличие ферментов, свойственных адипоцитам, способствует гидролизу триглицеридов. Апоптозы в скелетной мышце приводят к потере клеточной массы и развитию саркопении. По адипоцитогенному пути дифференцируются прогениторные клетки в костной ткани [40] (что является одной из причин остеопороза) и сателлитные клетки. В печени окисление жировых отложений завершается некрозом ткани («стеатоз \rightarrow стеатогепатоз \rightarrow цирроз») [3]. Под стеатозом понимают непатологическое образование жировых отложений в органе (например, в печени), которое при окислении жира переходит в патологическую форму (стеатогепатоз) и, наконец, развивается некроз ткани (цирроз).

Таким образом, повышенный уровень жирных кислот в крови является причиной аккумуляции триглице-

ридов в клетках нежировых тканей, результатом чего являются апоптозы окислительного и неокислительного генеза, а также резистентность к инсулину. По нашему мнению, повышенный уровень жирных кислот при гиперфагии и гиподинамии является следствием хронического недорасходования этого энергетического субстрата. Аналогичность процессов, имеющих место при гиперфагии, гиподинамии и старении, позволяет предположить, что по окончании роста в организме человека создаются условия для хронического недорасходования энергии. С одной стороны, это способствует запасанию энергетического субстрата в жировой ткани и выполнению репродуктивной функции, но, с другой стороны, становится причиной развития возрастного ОС. Причина самого возрастного повышения уровня жирных кислот в крови еще ждет своего исследования и объяснения.

Заключение

Результаты многочисленных исследований однозначно свидетельствуют о том, что причиной аккумуляции триглицеридов в клетках нежировых тканей является увеличение содержания в околклеточном пространстве пальмитиновой кислоты — основного субстрата β -окисления в клетке. На фоне аккумуляции триглицеридов реализуются окислительный и неокислительный механизмы апоптоза. Предполагается, что окислительное повреждение митохондрий является в основном индуцированным событием, связанным с синтезом триглицеридов в нежировой клетке, в конечном счете — с метаболизмом жирных кислот.

В настоящей статье высказывается предположение, что причиной развития возрастного окислительного стресса служит повышение уровня жирных кислот в крови, которое начинается после окончания периода роста. Возможно, что стартовой точкой такого повышения является резистентность к лептину, которая «включается» в тот момент, когда уровень жирных кислот достигает минимального значения. По нашему представлению, должен существовать некий фактор, «запускающий» программу стационарного расходования энергии в постмитотических клетках. Возможно, он связан с ядерными рецепторами семейства PPAR. Система распределения жирных кислот в организме очень сложна, отсутствует механизм поддержания их стационарного уровня в крови, в отличие, например от функционирования гомеостаза кальция или глюкозы. В результате возникают условия для хронического недорасходования такого энергетического субстрата, как жирные кислоты. Избыточные жирные кислоты первоначально аккумулируются в жировом депо и/или расходуются на поддержание репродуктивной функции, а затем начинают скапливаться в нежировых тканях.

Несмотря на то, что основной мишенью спонтанного окисления являются полиненасыщенные жирные кислоты, ферментативному окислению могут подвергаться, по-видимому, и мононенасыщенные кислоты, что показано на примере цитоплазматических оксидаз в адипоцитах. В связи с этим масштаб ОС неизмеримо возрастает, так как жировому перерождению подвергаются многие органы и ткани (масса скелетных мышц составляет до 50% от массы соматических клеток), а триглицериды, аккумулируемые в цитоплазме нежировых клеток, содержат значительные количества олеиновой кислоты.

Гиперфагия и гиподинамия характеризуются теми же симптомами, что и старение. Можно предположить, что недорасходование энергии, вызванное этими состояниями, в значительной мере именно поэтому форсирует процесс естественного старения.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия.—М.: Медицина, 1990.—381 с.
2. Анисимов В.Н., Арутюнян А.В., Хавинсон В.Х. Влияние мелатонина и эпиталамина на активность антиоксидантной системы у крыс // Докл. РАН.—1997.—Т. 352.—С. 831–833.
3. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Росс. журн. гастроэнт. гепатол. колопроктологии.—2002.—№ 4.—С. 225–229.
4. Кольтовер В.К.. Свободно-радикальная теория старения: современное состояние и перспективы // Успехи геронтол.—Вып. 2.—1998.—С. 37–42.
5. Скулачев В.П. Старение организма — особая биологическая функция, а не результат поломки сложной живой системы: биохимическое обоснование концепции Вейсмана (обзор) // Биохимия.—1997.—Т. 62.—С. 1394–1399.
6. Обухова Л.К., Эмануэль И.М. Роль свободнорадикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов // Успехи химии.—1983.—Т. 52.—С. 353–372.
7. Ames B.N. Supplements and tuning up metabolism // J. Nutr.—2004.—Vol. 134.—P. 3164S–3168S.
8. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures // *Physiol. Rev.*—1998.—Vol. 78, № 7.—P. 547–581.
9. Boden G., Chen X., Ruiz J. et al. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake // *J. Clin. Invest.*—1994.—Vol. 93.—P. 2438–2446.
10. Brown-Borg H.M., Racoczy S.G., Romanick M.A., Kennedy M.A. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 on hepatocyte antioxidative enzymes // *Exp. Biol. Med.*—2002.—Vol. 277.—P. 94–124.
11. Chien D., Dean D., Sahe A.K. et al. Malonyl-CoA content and fatty acid oxidation in rat muscle and liver in vivo // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*—2000.—Vol. 279.—P. E259–E265.
12. Chumlea W.C., Rhyne R.L., Garry P.J. et al. Changes in anthropometric indices of body composition with age in a healthy population // *Am. J. Human. Biol.*—1989.—Vol. 1.—P. 457–460.
13. Cnop M., Gruppig A., Hoorens A. et al. Endocytosis of low-density lipoprotein by human pancreatic β -cells and uptake in lipid-storing vesicles which increase with age // *Am. J. Pathol.*—2000.—Vol. 156.—P. 237–244.
14. Donath M.Y., Gross G.J., Ceresi E. et al. Hyperglycemia-induced beta-cell apoptosis in pancreatic islets of Psammonys obesa during development of diabetes // *Diabetes.*—1999.—Vol. 48.—P. 738–744.
15. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function // *Physiol. Rev.*—2002.—Vol. 82, № 1.—P.47–95.
16. Edidin M. Membrane cholesterol, protein phosphorylation, and lipid rafts // *Sci. STKE.*—2001.—Vol. 67.—PE1.
17. Egbert A.M. The dwindles: failure to thrive in older patients // *Nutr. Rev.*—2002.—Vol. 54.—P. 525–530.
18. Finch C.E., Cohen D.M. Aging, metabolism, and Alzheimer disease, review and hypothesis // *Exp. Neurol.*—1997.—Vol. 143.—P. 82–102.
19. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome // *J. Clin. Invest.*—2004.—Vol. 114.—P.1752–1761.
20. Ghafourifar P., Klein S.D., Schucht O. Ceramide induced cytochrome c release from isolated mitochondria. Importance of mitochondrial redox state // *J. Biol. Chem.*—1999.—Vol. 274.—P. 6080–6084.
21. Girotti A.W. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems // *J. Lip. Res.*—1998.—Vol. 39.—P. 1529–1542.
22. Guo Z., Mishura P., Macura S. Sampling the intramyocellular triglycerides from skeletal muscle // *J. Lip. Res.*—2002.—Vol. 42.—P. 1041–1048.
23. Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry // *J. Gerontol.*—1956.—Vol. 11.—P. 298–300.
24. Hauck S., Bartke A. Effects of growth hormone on hypothalamic catalase and CuZn superoxide dismutase // *Free Rad. Biol. Med.*—2000.—Vol. 28.—P. 970–978.
25. Hensley K. A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease // *PNAS USA.*—1994.—Vol. 91.—P. 3270–3274.
26. Hickson-Bick D.L., Buja L.M., McMillin J.B. Palmitate-mediated alterations in the fatty acid metabolism of rat neonatal cardiac myocytes // *J. Mol. Cell Cardiol.*—2000.—Vol. 32.—P. 511–519.
27. Jang J.H., Surch Y.L. Beta-amyloid induces oxidative DNA damage and cell death through activation of c-Jun N terminal kinase // *Ann. NY Acad. Sci.*—2002.—Vol. 973.—P. 228–236.
28. Ji L.L., D. Dillon, E. W. Myocardial aging: antioxidant enzyme systems and related biochemical properties // *Am. J. Physiol.*—1991.—Vol. 260 (Regulatory I Integrative Comp. Physiol. 29).—P. R386–R392.
29. Kajstura J., Cheng W., Sacangarajan R. Necrotic and apoptotic myocyte cell death in the aging heart of Fischer 344 rat // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*—1996.—Vol. 271.—P. H1215–H1228.
30. Keanely J.F., Jr. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*—2003.—Vol. 23.—P. 434–439.
31. Kehayias J.J., Fiararone M.A., Zhuang H.R. Total body potassium and body fat: relevance to aging // *Am. J. Clin. Nutr.*—1997.—Vol. 66.—P. 904–910.
32. Kirkland J.L., Tchkonja T., Pirtskhalava T. Adipogenesis and aging: does aging make fat go MAD? // *Exp. Geront.*—2002.—Vol. 37.—P. 757–767.
33. Klichko V.I., Radyuk S.N., Orr W.C. Profiling catalase gene expression in *Drosophila melanogaster* during development and aging // *Archives of Insect Biochem. Physiol.*—2004.—Vol. 56.—P. 34–50.
34. Lee A.T., Cerami A. Role of glycation in aging // *Ann. NY Acad. Sci.*—1992.—Vol. 663.—P. 63–70.
35. Lefevre P., Chinetti G., Fruchart J.-C. Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis // *J. Clin. Invest.*—2006.—Vol. 116.—P. 571–580.
36. Listenberg L., Ory D., Schaffer J. Palmitate induced apoptosis can occur through a ceramide-independent pathway // *J. Biol. Chem.*—2001.—Vol. 276.—P. 14890–14895.

37. Listenberg L.L., Han X., Lewis S.E., Cases S. Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity // *PNAS*.—2003.—Vol. 100.—P. 3077–3082.
38. Luiken J.J. F.D., Dyck D.J., Han X.-X. Insulin induces the translocation of the fatty acid transporter FAT/CD36 to the plasma membrane // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*—2002.—Vol. 282.—P. E491–E495.
39. Marzabadi, M.R., Sohal R.S., Brunk U.T. Effect of ferric iron and desferrioxamine on lipofuscin accumulation in cultured rat heart myocytes // *Mech. Ageing Dev.*—1988.—Vol. 46.—P. 145–157.
40. Meunier P.J., Aaron A., Edouard C. et al. Osteoporosis and the replacement of cell population of the marrow by adipose tissue. A quantitative study of 84 iliac bone biopsies // *Clin. Orthop.*—1971.—Vol. 80.—P. 147–154.
41. Ostrander D.B., Speragne G.C., Amoscato A.C. et al. Decreased cardiolipin synthesis corresponds with cytochrome c release in palmitate-induced cardiomyocyte apoptosis // *J. Biol. Chem.*—276: 38061–38067, 2001.
42. Pan D.A., Lillioja S., Kriketos A.D. et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action // *Diabetes*.—1997.—Vol. 46.—P. 983–988.
43. Paumen M.B., Ishida Y., Muramatsu M. et al. Inhibition of carnitine palmitoyltransferase-1 augments sphingolipid synthesis and palmitate-induced apoptosis // *J. Biol. Chem.*—1997.—Vol. 272.—P. 3324–3329.
44. Pike L.J. Lipid rafts: bringing order to chaos // *J. Lip. Res.*—2003.—Vol. 44.—P. 655–667.
45. Qian H., Azain M.J., Hartzell D.L. et al. Increased leptin resistance as rats grow to maturity // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*—1996.—Vol. 219.—P. 160–165.
46. Roden M., Price T.B., Perseghin G. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans // *J. Clin. Invest.*—1996.—Vol. 97.—P. 2859–2865.
47. Rogiers V. Long chain nonesterified fatty acid pattern in plasma of healthy children and young adults in relation of age and sex // *J. Lip. Res.*—1981.—Vol. 22.—P. 1–6.
48. Sahakian J.A., Szweda L.I., Friguet B. Aging of the liver: proteolysis of oxidatively modified glutamine synthetase // *Arch. Biochem. Biophys.*—1995.—Vol. 318.—P. 411–417.
49. Schmidt A.M., Hori O., Cao R. et al. RAGE: a novel cellular receptor for advanced glycation end products // *Diabetes*.—1996.—Vol. 45, Suppl. 3.—P. S77–S80.
50. Semple R.R., Krishna V., Chatterjee R. et al. PPAR γ and human metabolic disease // *J. Clin. Invest.*—2006.—Vol. 116.—P. 581–598.
51. Smith M.A., Sayre L.M., Monnier V.M. et al. Radical ageing in Alzheimer's disease // *Trends Neurosci.*—1995.—Vol. 18.—P. 172–176.
52. Stadtman E.R., Oliver C.N. Metal-catalyzed oxidation of proteins. Physiological consequences // *J. Biol. Chem.*—1991.—Vol. 266.—P. 2005–2008.
53. Stadtman E.R. Protein oxidation and aging // *Science*.—1992.—Vol. 257.—P. 1220–1224.
54. Steinberg G.R., Dyck D.J. Development of leptin resistance in rat soleus muscle in response to high-fat diets // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*—2000.—Vol. 279.—P. E1374–E1382.
55. Summers S.A., Nelson D.H. A role of sphingolipid in producing the common features of type 2 diabetes, metabolic syndrome X, and Cushing's syndrome // *Diabetes*.—2005.—Vol. 54.—P. 591–602.
56. Tucker M.Z., Turcotte L.P. Aging is associated with elevated muscle triglyceride content and increased insulin-stimulated fatty acid uptake // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*—2003.—Vol. 285.—P. E827–E835.
57. Verceletti G.M. A balanced budget - evaluating the iron economy // *Clin. Chem.*—1996.—Vol. 42.—P. 657–660.
58. Yin D. Biochemical basis of lipofuscin, ceroid, and age pigment-like fluorophores // *Free Radical Biol. Med.*—1996.—Vol. 21.—P. 871–888.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 59–65

H.V. Tereshina

A ROLE OF FATTY ACIDS IN THE DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS IN AGING. A HYPOTHESIS

Russian Research Institute on Gerontology, 16 ul. 1 Leonova, Moscow 129226, Russia;
e-mail: winterel@mtu-net.ru

Elevated contents of fatty acids predominantly of the palmitic acid in the extracellular medium is the cause of the triglyceride accumulation in nonadipose tissues that is followed by hyperglycemia, lipotoxicity, glucosotoxicity and the development of oxidative stress. These symptoms characterize hypodynamic and hyperphagia states and aging. It is supposed that the chronic augmentation of the free fatty acid's level in blood that starts immediately after the body growing stops is a consequence of the impairment in fat homeostasis and is associated with the leptin resistance. Hypodynamic and hyperphagia make this age associated tendency more evident.

Key words: fatty acids, metabolism, aging, oxidative stress.

*И.А. Виноградова¹, В.А. Илюха^{1, 2}, А.С. Федорова¹, Е.А. Хижкин¹, А.Р. Унжаков²,
В.Д. Юнаш¹*

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ И НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЫШЦ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ СВЕТОВЫХ РЕЖИМОВ И ПРЕПАРАТОВ ЭПИФИЗА *

¹ Петрозаводский государственный университет, 185910, Петрозаводск, ул. Ленина, 33; e-mail: irinav@petsu.ru; ² Институт биологии Карельского научного центра РАН, 185640, Петрозаводск, ул. Пушкинская, 11; e-mail: ilyukha@bio.krc.karelia.ru

В течение 2 лет исследовали влияние световых режимов (стандартное освещение — LD, постоянное освещение — LL, световая депривация — DD, естественное освещение северо-запада России — NL) и препаратов эпифиза, обладающих свойствами геропротекторов (мелатонина и эпیتالона), на возрастную динамику физической работоспособности, изоферментный спектр лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферментативное и неферментативное звенья систем генерации и тушения активных форм кислорода, а также активность ключевых ферментов антиоксидантной системы скелетной мускулатуры в ходе старения у крыс ЛИО. Установлено, что в процессе старения снижается физическая выносливость животных, изменяется стратегия энергообеспечения работающих мышц и уровень их антиоксидантной защиты, причем в различных световых режимах темпы изменений не одинаковы. Нарушение фотопериодизма в виде LL режима приводило к более раннему снижению выносливости крыс по сравнению с особями, содержащимися в условиях LD, и сопровождалось синхронными изменениями уровня энергообеспечения ткани и защиты ее от активных форм кислорода (АФК): наблюдался сдвиг в сторону менее эффективных анаэробных фракций ЛДГ и снижение активности каталазы. Более раннее снижение физической работоспособности, выраженность изменений изоферментного спектра ЛДГ и антиоксидантного профиля у крыс, находящихся в условиях NL, совпадало с осенним сезоном, что указывало на влияние сезонных колебаний освещенности, как естественного нарушителя циркадианного ритма. Применение с 4-месячного возраста мелатонина и эпیتالона не влияло на физическую активность молодых крыс. На физическую активность зрелых или старых крыс препараты оказывали однонаправленное стимулирующее действие, замедляли возрастное снижение работоспособности и нормализовали антиоксидантную защиту.

Ключевые слова: старение, мелатонин, эпیتالон, режимы освещения, физическая работоспособность, изоферменты лактатдегидрогеназы, антиоксидантная система, крысы.

При старении целостного организма, сокращении его адаптационных возможностей особое значение имеют изменения, развивающиеся в мышечной системе: снижение мышечной работоспособности, быстрое развитие утомляемости, нарушение координации двигательных актов, ослабление интенсивности восстановительных процессов. Ряд методов определения биологического возраста основан на измерении параметров физической работоспособности с использованием функциональных проб в виде физических нагрузок [4]. В настоящее время в результате многочисленных исследований установлено, что шишковидная железа принимает непосредственное участие в старении организма. Поэтому становится очевидным, что любые изменения длительности светового дня и, как следствие, изменение деятельности эпифиза, должны существенным образом отражаться на функциях организма и, в конечном счете, на скорости его старения [1]. Учитывая роль изоферментов лактатдегидрогеназы в регуляции направленности процессов гликолиза организма [11, 23], представляется интересным выявление значения его альтернативных путей как в процессе старения, так и в системе биохимической адаптации к такому важному абиотическому фактору среды, как свет. Одним из серьезных факторов, влияющих на старение систем, является увеличивающаяся с возрастом неконтролируемая наработка АФК, способных повреждать различные клеточные структуры [26]. Несмотря на значительное число работ, посвященных изучению процесса возрастных изменений антиоксидантной системы (АОС), до сих пор остается не выясненным вопрос об их сопряженности с динамикой возрастных перестроек в работоспособности скелетных мышц.

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 04-04-49168).

Целью настоящей работы явилось исследование влияния различных световых режимов и препаратов эпифиза, обладающих свойствами геропротекторов, на некоторые биомаркеры старения, такие как физическая работоспособность, изоферментный спектр ЛДГ, ферментативное и неферментативное звено систем генерации и тушения активных форм кислорода и активность ключевых ферментов АОС — супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза скелетной мускулатуры у крыс, что косвенно отражает скорость старения организма в целом.

Методика исследования

Крысы (n=600) линии ЛИО (Ленинградский институт онкологии) [16], родившиеся в начале мая 2003 г., в возрасте 25 дней были разделены в случайном порядке на 4 группы и содержались в различных световых режимах: естественное освещение, стандартное фиксированное чередующееся освещение (12 ч свет, 750 лк/12 ч темнота), постоянное освещение (750 лк), постоянная темнота (0–0,5 лк). При содержании животных в условиях естественного освещения (NL) учитывались особенности годовой фотопериодичности северо-запада России [7]. В данном случае освещенность определялась сезоном года: зимой минимальная продолжительность светового дня составляла 4,5 ч, а летом достигала 24 ч («белые ночи»). Кроме этого, 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).

Животные первых трех групп в 4-месячном возрасте были разделены на три подгруппы: одна получала в ночное время вместе с питьевой водой мелатонин (Sigma, США) в дозе 10 мг/л [24], другой ежемесячно курсами 5 дней в неделю подкожно вводили эпиталон (Ala-Glu-Asp-Gly, Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН) 0,1 мкг на крысу [12], стимулирующий синтез мелатонина. Крысы третьей подгруппы являлись контрольными, причем были разделены еще на две подгруппы: одни контрольные животные получали эквивалентную инъекцию физиологического раствора в те же часы, когда производилась инъекция эпиталона, другие — питьевую воду в ночное время (плацебо).

Крысы содержались в стандартных пластмассовых клетках при температуре 21–23 °С. Они получали сбалансированный гранулированный корм [15] и питьевую воду без ограничения. Работа выполнена с соблюдением принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

С 1-месячного возраста и далее ежемесячно в течение двух лет крысы подвергались серии экспериментов для определения физической работоспособности. Освещенность в помещении, где проводился эксперимент, составляла 350–400 лк. Животные, находившиеся в условиях DD, тестировались при красном свете.

Наблюдения производились в вечернее время (с 17 до 19 ч). Статическая работоспособность оценивалась при подвешивании крыс на горизонтальный эк-

ран-сетку, при этом животное пытается удержаться, противодействуя силе тяжести. Крыса помещалась на горизонтальную сетку, плавно отпускалась, экран переворачивался. Животное оставалось висеть, зацепившись за сетку лапами. Регистрировалась длительность удержания животного на экране. Если в течение трех минут крыса падала вниз, ее снова сажали на сетку, в общей сложности до трех раз. Подсчитывалось суммарное время удержания по всем трем повторам вместе и латентность первого падения [3]. Для определения динамической работоспособности животных применялся тест принудительного плавания. Учитывалась продолжительность плавания крыс с грузом (8% от массы тела) до появления первых признаков утомления [5].

В 6-, 12-, 18- и 24-месячном возрасте животных декантировали для взятия образцов тканей. Разделение изоферментов ЛДГ осуществляли методом горизонтального энзимэлектрофореза на пластинках агарового геля по Вайму [27], затем рассчитывали количественное соотношение изоферментов ЛДГ. Состояние АОС определяли хемилюминесцентным методом с использованием двух люминофоров: люминола и люцегинина и двух активаторов свечения: соли железа двухвалентного и перекиси водорода [19]. Активность антиоксидантных ферментов определяли спектрофотометрически: СОД — адренохромным методом [22], каталаза — по количеству разложенной перекиси водорода [18]. Количество белка определяли по методу Лоури [20] с использованием бычьего сывороточного альбумина в качестве стандарта.

Статистическая обработка цифрового материала проводилась с использованием общепринятых методов вариационной статистики [9].

Обсуждение результатов

Анализ статической работоспособности крыс показал, что имело место возрастное снижение продолжительности удержания на горизонтальном экране, причем уменьшалось как латентное время первого удержания, так и суммарное время. Дисперсионный анализ выявил зависимость статической работоспособности крыс не только от возраста, но и от сезона года и светового режима. Применение с 4-месячного возраста мелатонина и эпиталона не влияло на физическую активность молодых крыс. Как мелатонин, так и эпиталон замедляли процесс снижения статической работоспособности у зрелых и старых животных в различной степени [8].

Как видно из табл. 1, у молодых 6-месячных крыс, получающих плацебо, не наблюдалось каких-либо различий в статической выносливости в различных световых режимах. Начиная с 12-месячного возраста, латентное время первого удержания в постоянном LL и естественном NL режимах стало уменьшаться значительно быстрее и больше, чем аналогичный показатель у крыс в режиме LD. При постоянном освещении латентное время в 2 года составляло менее 20% от пока-

Возрастная динамика суммарного времени удержания (%) крыс на горизонтальном экране-сетке

Режим освещения	Группа	Месяц года (продолжительность дня)			
		октябрь (9,5 ч)	апрель (14,6 ч)	октябрь (9,5 ч)	апрель (14,6 ч)
		Возраст (мес)			
		6	12	18	24
Фиксированный (12:12)	Плацебо	79,91±3,21	73,72±2,57	58,17±1,34 *	50,36±3,11
	Мелатонин	79,51±2,44	50,96±3,14 *	49,32±3,42	50,44±2,08
	Эпиталон	119,34±1,38 ^a	81,73±2,19 *	62,94±1,78 *	60,34±4,51
Постоянный	Плацебо	74,83±4,11	47,64±1,48 ^{ab}	29,02±1,16 ^{ab}	19,83±2,58 *
	Мелатонин	90,96±5,34	66,19±3,15 ^a	56,98±2,32 ^a	48,87±3,52 ^a
	Эпиталон	87,99±2,31	65,95±3,06 ^a	64,23±3,11 ^a	58,37±4,07 ^a
Естественное	Плацебо	77,66±3,42	37,64±2,66 ^{ab}	31,87±3,15 ^b	25,64±1,78
	Мелатонин	70,89±3,67	66,78±3,43 ^a	56,57±2,82 *	53,72±5,67 ^a
	Эпиталон	113,57±6,09 ^a	110,22±4,41 ^a	87,6±2,54 ^a	75,11±3,18 ^a
Световая депривация	Плацебо	63,96±14,3	46,99±12,2 ^b	30,72±3,69 ^b	38,43±3,33

Примечания (здесь и в табл. 2): исходные данные у одномесячных животных приняты за 100%; * — изменения достоверны по сравнению со значениями, полученными в предыдущем месяце ($p < 0,05$); ^a — изменения достоверны по сравнению со значениями в группе «плацебо», полученными в данном месяце в данном световом режиме ($p < 0,05$); ^b — изменения достоверны по сравнению со значениями в группе «плацебо» в фиксированном режиме освещения в данном месяце (критерий Вилкоксона–Манна–Уитни).

зателя первого месяца, а при естественном — 24,8%. Суммарное время удержания у крыс группы «плацебо» достоверно уменьшалось в режиме освещения LD с 18-го месяца, а в режимах LL и NL — с 12-го месяца. В условиях световой депривации снижение суммарного времени удержания было недостоверным из-за большой вариабельности данного параметра в течение всего исследования. Таким образом, очевидно, что темп снижения статической выносливости в четырех исследуемых группах различный. Согласно данному тесту на выносливость, в LL и NL режимах отмечались существенные отклонения биологического возраста особей от календарного и более высокие темпы старения организма. Статическая работоспособность в LD режиме при применении мелатонина достоверно не отличалась от таковой у контрольной группы животных в течение всего времени исследования. В 6- и 24-месячном возрасте животные, получающие эпиталон, имели гораздо лучшие показатели, чем крысы, получающие физиологический раствор или мелатонин, хотя в 2 года различие было недостоверным. При применении мелатонина и эпиталона в LL режиме достоверные отличия с группой «плацебо» наблюдались к 12-му месяцу исследования. Применение препаратов задерживало возрастное уменьшение времени суммарного удержания. К двум годам суммарное время удержания при применении мелатонина и эпиталона уменьшилось приблизительно в 2 раза, в то время как в группе «плацебо» — более чем в 5 раз. В режиме NL в возрасте 6 мес крысы, получающие эпиталон, показывали лучшие результаты по суммарному времени удержания. В дальнейшем при

применении препаратов суммарное время удержания снижалось более плавно и постепенно. Крысы, получающие препараты, висели на сетке достоверно дольше, чем крысы в группе «плацебо».

В результате исследований в тесте принудительного плавания оказалось, что для животных, находящихся при фиксированном освещении в течение 18 мес, изменения продолжительности плавания до первого утомления были незначительными. Длительность плавания изменялась в пределах от 241,7±7,5 до 286,3±7,6 с. В 24 мес у крыс всех трех подгрупп средняя продолжительность плавания достоверно снизилась (табл. 2), но более значимое снижение продолжительности плавания по отношению к 18-му месяцу отмечалось в группе, получающей плацебо (на 56,7%). У крыс, содержащихся в условиях LL режима, снижение времени продолжительности плавания у группы «плацебо» наблюдалось уже на 18-м месяце исследования, а у крыс, получающих мелатонин или эпиталон, только на 24-м. Аналогичные результаты наблюдались и в условиях NL, что совпадало с осенним периодом и указывало на влияние сезонных колебаний освещенности как естественного нарушителя циркадианного ритма. В режиме DD отмечалась высокая индивидуальная вариабельность длительности плавания у крыс, а достоверное снижение динамической работоспособности наблюдалось только у 24-месячных животных.

Как статическая, так и динамическая работоспособность мышечной ткани определяется не только состоянием сократительного аппарата, но и системой энергообеспечения ткани [13], об уровне функционирования

Таблица 2

Возрастная динамика продолжительности плавания (с) крыс до первого утомления

Режим освещения	Группа	Месяц года (продолжительность дня)			
		октябрь (9,5 ч)	апрель (14,6 ч)	октябрь (9,5 ч)	апрель (14,6 ч)
		Возраст (мес)			
		6	12	18	24
Фиксированный (12:12)	Плацебо	286,3±7,6	241,7±7,5	282,3±5,9	122,1±4,8 *
	Мелатонин	262,9±6,7	253,3±10,1	245,0±6,4	138,6±3,9 *
	Эпиталон	235,5±7,4	221,3±9,5	267,2±11,4	185,4±3,9 *
Постоянный	Плацебо	205,5±8,3	209,4±5,3	107,5±3,8 * ^б	60,3±5,4 * ^б
	Мелатонин	298,1±5,3	293,2±9,9	266,6±7,6 ^а	108,5±3,9 * ^а
	Эпиталон	267,8±9,5	298,3±3,6	252,3±6,1 ^а	115,4±4,6 * ^а
Естественное	Плацебо	202,6±4,9 ^б	258,4±5,8	110,1±4,3 * ^б	80,6±8,1 ^б
	Мелатонин	255,9±3,7	267,6±11,1	277,4±6,2 ^а	166,2±8,4 * ^а
	Эпиталон	229,7±6,9	209,4±6,9	203,6±6,3 ^а	153,1±7,5 * ^а
Световая депривация	Плацебо	228,1±15,3	277,4±17,5	296,4±10,2	72,7±8,3 * ^б

Таблица 3

Дисперсионный анализ влияния различных факторов на показатели физической работоспособности и некоторые биохимические показатели скелетных мышц крыс

Исследуемые параметры	Исследуемые факторы			
	Возраст	Сезон	Световой режим	Препарат
Продолжительность плавания	11,82 (16,46)	–	3,03 (4,22)	–
Латентное время первого удержания	17,02 (26,22)	3,39 (12,75)	2,52 (3,88)	4,65 (10,74)
Суммарное время удержания	24,72 (41,73)	5,64 (21,68)	2,57 (4,34)	3,53 (8,93)
ЛДГ ₁	31,98 (31,84)	–	–	–
ЛДГ ₂	15,82 (12,33)	5,93 (12,45)	–	–
ЛДГ ₃	5,83 (4,06)	3,51 (7,17)	–	–
ЛДГ ₄	12,11 (9,28)	7,25 (15,41)	4,32 (3,31)	–
ЛДГ ₅	11,39 (8,46)	7,86 (16,93)	–	–
Индекс ЛДГ ₁ /ЛДГ ₅	17,67 (14,21)	5,68 (11,96)	–	–
Активность СОД	18,79 (15,13)	11,01 (24,62)	–	–
Активность каталазы	15,07 (11,60)	–	–	–
Содержание белка	64,86 (121,44)	2,05 (4,19)	–	–
Индекс СОД/каталаза	17,16 (13,37)	7,06 (15,14)	–	–
Люминол-зависимая Fe-индуцированная ХМЛ	23,76 (20,34)	–	–	–
Люминол-зависимая H ₂ O ₂ -индуцированная ХМЛ	–	–	–	–
Люцигенин-зависимая Fe-индуцированная ХМЛ	10,63 (8,09)	–	4,60 (3,50)	–
Люцигенин-зависимая H ₂ O ₂ -индуцированная ХМЛ	–	–	–	–

Примечание. Дисперсионный анализ позволяет выявить влияние различных факторов (критерий Фишера) на исследуемые показатели даже в случае их антагонистического и синергетического действия. Для каждого фактора можно определить степень его влияния на исследуемый показатель — какая доля (в %) наблюдаемой изменчивости (вариабельности, дисперсии) определяется тем или иным изучаемым фактором.

и направленности изменений которой можно судить по изоферментному спектру ключевого фермента гликолиза — ЛДГ [21]. Установлено, что лактатдегидрогеназа присутствует в тканях скелетной мышцы крыс в пяти молекулярных формах: от быстрой анодной аэробной фракции ЛДГ-1 до медленной катодной анаэробной

ЛДГ-5. Изоферменты ЛДГ, обладая общей субстратной специфичностью, не идентичны и в физиологических условиях катализируют противоположно направленные реакции взаимопревращений лактата и пирувата, осуществляя собственно пируваткиназную или лактатдегидрогеназную реакции. Участвуя в метаболизме лакта-

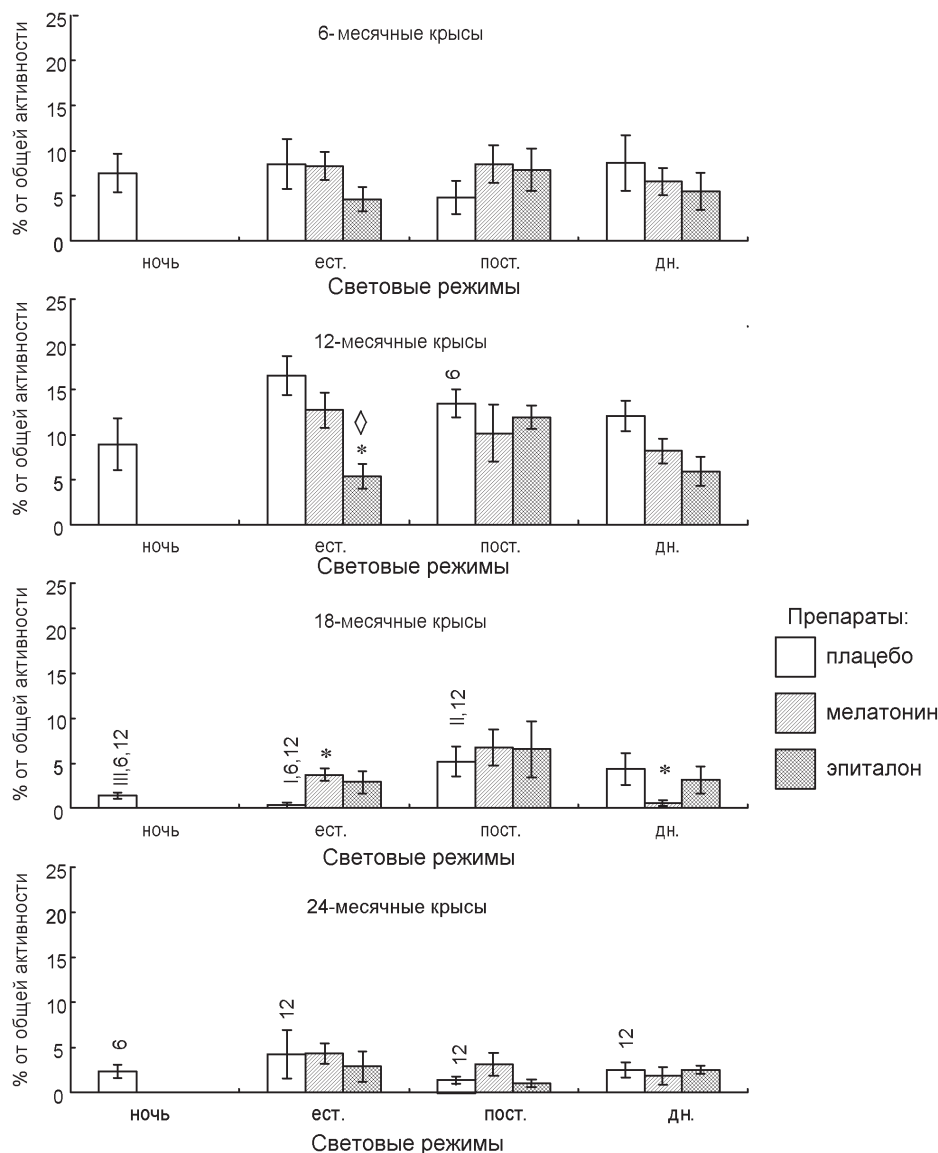


Рис. 1. Влияние возраста, сезона года, различных световых режимов и препаратов эпифиза на относительное содержание аэробной фракции ЛДГ-1 в скелетной мышце крыс.

Здесь и на рис. 2: световые режимы (дн. — 12 ч свет/12 ч темнота, ест. — естественное освещение, ночь — световая депривация, пост. — постоянное освещение). Изменения достоверны: * — по сравнению с плацебо, ◇ — по сравнению с группой, получавшей мелатонин, I — по сравнению с регулярно чередующимся освещением, II — по сравнению с естественным освещением, III — по сравнению с постоянным освещением, 6, 12, 18 — по сравнению с 6-, 12- и 18-месячными животными (критерий Вилкоксона—Манна—Уитни).

та, поддерживая определенный для цитоплазмы клеток уровень НАД/НАДН, изоферменты ЛДГ сопряжены с важными процессами углеводного и энергетического обменов в клетках. Дисперсионный анализ влияния различных факторов на изоферментные спектры ЛДГ скелетных мышц крыс позволил установить, что из четырех изученных факторов (табл. 3) наибольшее влияние оказали сезон года и возраст животных.

В динамике изменений относительного содержания ЛДГ-1 скелетной мышцы в течение двухлетнего наблюдения прослеживается сезонная цикличность процесса: возрастание доли этой аэробной фракции весной и снижение осенью (рис. 1). Следует особо отметить, что

весенний «всплеск» активности максимален у 12-месячных крыс (зрелый возраст) при естественном освещении, в это же время отмечена максимальная продолжительность плавания до первых признаков утомления (см. табл. 2). У старых 2-летних животных это увеличение более сглажено. Вероятно, такое явление объясняется весенним повышением общей двигательной активности [14], связанным с усиленной выработкой серотонина в условиях увеличения продолжительности светового дня [5]. При световой депривации (DD) по сравнению с другими световыми режимами влияние сезона года на относительное процентное содержание аэробного изоэнзима ЛДГ-1 было минимально, что, воз-

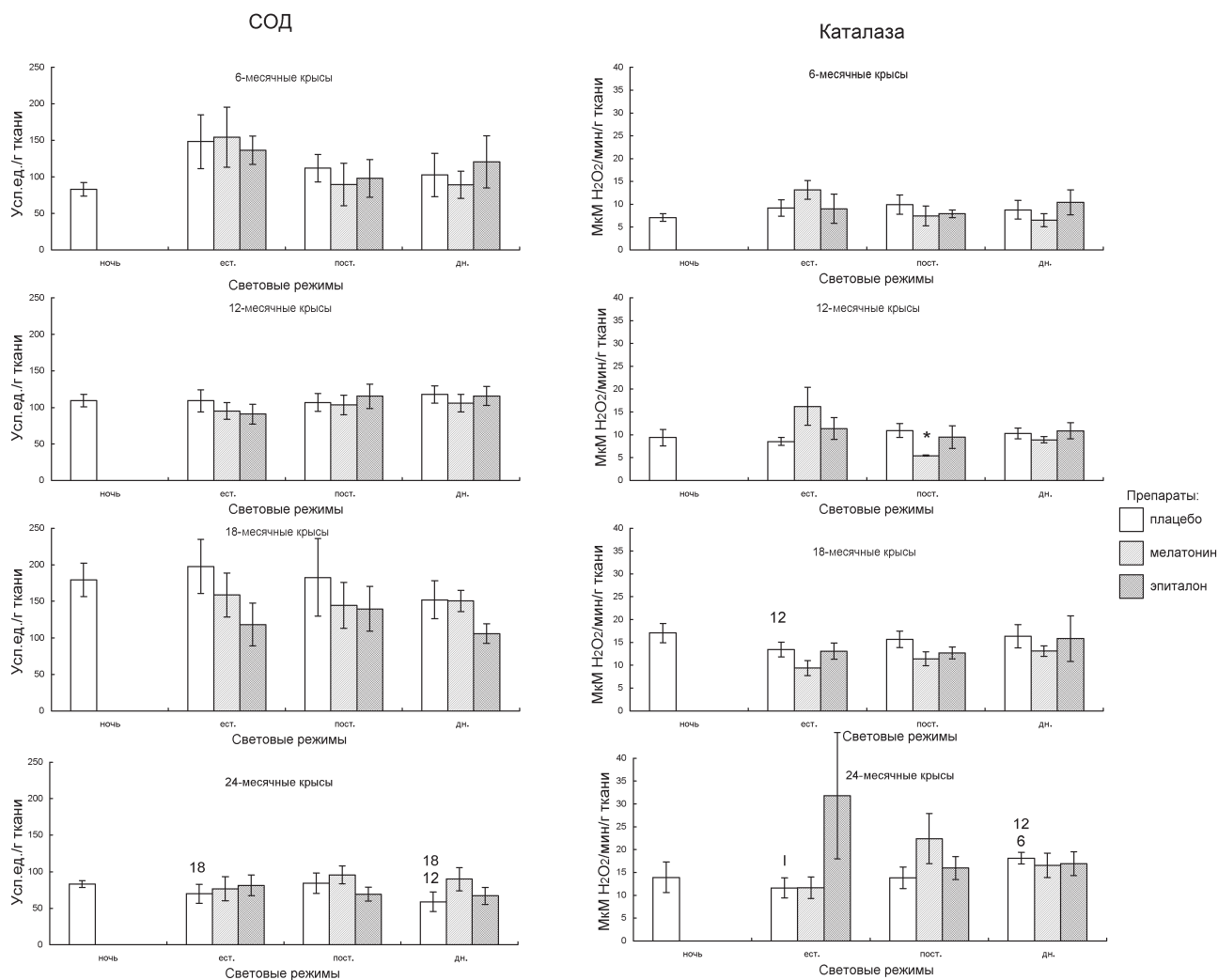


Рис. 2. Влияние различных световых режимов и препаратов эпифиза на возрастную динамику активности СОД и каталазы в скелетной мышце крыс.

можно, связано с седативным действием эндогенного мелатонина, вырабатываемого при постоянной темноте.

Весной у 12-месячных крыс, содержащихся в условиях NL, под влиянием мелатонина и, особенно, эпиталона изменяется соотношение изоферментных фракций скелетных мышц в сторону уменьшения доли аэробных изоэнзимов ЛДГ-1 и ЛДГ-2 и повышения анаэробного ЛДГ-5. По-видимому, наблюдаемое смещение гликолиза в сторону анаэробноза связано с функцией мелатонина как сезонного регулятора половой активности животных [17]. Известно, что у крыс при естественном освещении в весенний период, по сравнению с зимой, содержание этого нейrogормона в сыворотке крови снижается [1], и дополнительное введение препаратов, вероятно, стимулирует анаэробные пути гликолиза.

У старых животных в энергообеспечении возрастает роль менее эффективного анаэробного обмена за счет повышения относительного содержания анаэробной фракции ЛДГ-4 у двухлетних животных по сравнению

с 6-месячными крысами: на 9 % при постоянном освещении LL, на 10 % при фиксированном (LD) и на 6 % при естественном (NL). Согласно данным М. Канунго [10], у старых 22-месячных крыс по сравнению с 7-месячными также отмечается увеличение анаэробного изоэнзима ЛДГ-5 на 10,1 %. В условиях содержания крыс в постоянной темноте (DD) доля анаэробных изоферментов ЛДГ-4 и ЛДГ-5 в скелетной мышце у 6- и 24-месячных животных была практической равной.

Реакция животных на изменение световых режимов обусловлена работой эпифиза, основным гормоном которого является мелатонин. Помимо важных физиологических функций, мелатонин обладает свойствами низкомолекулярного антиоксиданта, в некоторых случаях даже более эффективного, чем витамины [2, 25]. Люцигенин- и люминол-зависимая индуцированная железом хемилюминесценция ХМЛ (интегральный показатель ферментативного звена генерации и тушения АФК, соответственно) в большей степени были

подвержены влиянию фактора «возраст животных», причем степень влияния была различной. Не подверженными влиянию изучаемых факторов оказались неферментативные звенья генерации и тушения АФК, что связано, очевидно, с биохимической спецификой скелетной мускулатуры [6]. Наблюдаемые изменения свидетельствуют о рассогласовании с возрастом работы систем, поддерживающих на стационарном физиологически необходимом уровне количество АФК. Исследование активности антиоксидантных ферментов позволило выявить ряд закономерностей, свидетельствующих о постепенном снижении с возрастом уровня ферментативной антирадикальной защиты и содержания белка в мышечной ткани (табл. 3), что отражается на снижении физической работоспособности животных. Возрастные изменения в большей степени выявлялись не только в изменении содержания в мышечной ткани белка и уровня активности ферментов, но и в рассогласовании работы сопряженных антиоксидантных ферментов — СОД и каталазы (рис. 2), первый из которых при ряде световых режимов даже повышал свою активность, а второй снижал. Снижение активности каталазы коррелировало с изменением статической работоспособности. Факт снижения активности фермента вполне объясним с учетом результатов исследований, свидетельствующих о связи уровня генерации перекиси водорода и максимальной продолжительности жизни видов. Между этими двумя показателями установлена обратно пропорциональная зависимость [26]. На возрастное снижение активности не влияли ни сезон исследований, ни световой режим. В то же время, у старых крыс было обнаружено положительное влияние мелатонина: он увеличивал активность каталазы. Отсутствие значимых изменений под воздействием препаратов у молодых крыс могло быть связано как с высокой внутригрупповой вариабельностью изучаемого показателя, так и с возрастными различиями в чувствительности животных к препаратам [1].

Итак, в процессе старения отмечалось снижение физической выносливости у исследуемых животных, изменение стратегии энергообеспечения работающих мышц и уровня их антиоксидантной защиты, причем в различных световых режимах темпы изменений не одинаковы. В LL режиме при нарушении циркадианных ритмов, которое ведет к нарушенному функционированию эпифиза, снижение физической работоспособности, как статической, так и динамической, наблюдалось в более ранние сроки: снижение суммарного времени удержания на сетке — с 12-го месяца и продолжительности плавания — с 18-го. Это сопровождается синхронными изменениями уровня энергообеспечения ткани и защиты ее от АФК — происходит сдвиг в сторону менее эффективных анаэробных фракций ЛДГ и снижение активности каталазы.

Воздействие освещения северо-запада России со своеобразной годовой фотопериодичностью (короткий световой день в осенне-зимний период и «белые ночи» в весенне-летний период) можно расценивать как естественное нарушение циркадианного ритма [7]. При этом режиме, как и при режиме LL, снижение статической выносливости наблюдалось у животных с 12-, а динамической — с 18-месячного возраста, что совпадало с осенним сезоном. Выраженность изменений изоферментного спектра ЛДГ и антиоксидантного профиля в эти возрастные периоды тоже была максимальной. В режиме LD снижение физической работоспособности животных наблюдалось в более поздние сроки: суммарное время удержания на горизонтальном экране-сетке снизилось на 18-м, а средняя продолжительность плавания — на 24-м месяце. Высокая вариабельность индивидуальных измеряемых параметров у крыс, находящихся в условиях DD, не позволяет сделать однозначных выводов о влиянии постоянной темноты на работоспособность животных. Возможно, за счет избыточного синтеза и секреции мелатонина в условиях световой депривации у одних животных развивается выраженный седативный эффект, который проявляется в снижении двигательной активности, а у других — проявляется геропротекторное и антиоксидантное действие эндогенного мелатонина. Данный вопрос требует дальнейшего, более детального изучения.

Таким образом, темп старения организма в режимах постоянного и естественного освещения более высокий, а влияние изучаемых препаратов (мелатонина и эпигаллона) на физическую работоспособность (замедление развития утомления) и биохимические показатели (нормализация антиоксидантной защиты) проявляется в большей степени у зрелых и старых животных, что подтверждает их геропротекторное действие.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения.—СПб.: Наука, 2003.—468 с.
2. Анисимов В.Н., Арутюнян А.В., Хавинсон В.Х. Влияние мелатонина и эпигалламина на активность системы антиоксидантной защиты у крыс // Докл. РАН.—1997.—Т. 352, № 6.—С. 831–833.
3. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Заварзина Н.Ю. и др. Влияние пептида эпифиза на показатели биологического возраста и продолжительность жизни мышей // Росс. физиол. журн.—2001.—Т. 87, № 1.—С. 125–135.
4. Белозерова Л.М. Метод определения биологического возраста по работоспособности // Клинич. геронтол.—1998.—№ 2.—С. 34–38.
5. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф. и др. Фармакологическая коррекция утомления.—М.: Медицина, 1984.—208 с.
6. Болдырев А.А. Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине.—М.: Изд-во МГУ, 1998.—320 с.
7. Виноградова И.А. Влияние различных световых режимов на показатели биологического возраста и развитие возрастной патологии у крыс // Мед. акад. журн.—2005.—№ 2, прилож. 6.—С. 16–18.

8. Виноградова И.А., Горанский А.И., Шевченко А.И. и др. Двигательная активность, психоэмоциональные проявления и исследовательское поведение у крыс при нарушениях циркадианного ритма // Разработка, исследование и маркетинг новой фармац. продукции.—Пятигорск, 2004.—Вып. 59.—С. 258–260.
9. Зайцев Г.Н. Математический анализ биологических данных.—М.: Наука, 1991.—184 с.
10. Канунго М. Биохимия старения.—М.: Мир, 1982.—294 с.
11. Райдер К., Тейлор К. Изоферменты.—М.: Мир, 1983.—197 с.
12. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение.—СПб.: Наука, 2003.—223 с.
13. Хочачка П., Сомеро Д. Биохимическая адаптация.—М.—1988.—323 с.
14. Aksoy A., Schulz D., Yilmaz A., Canbeyli R. Seasonal variability in behavioral despair in female rats // *Int. J. Neurosci.*—2004.—Vol. 114.—P. 1513–1520.
15. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Popovich I.G. et al. Inhibitory effect of the peptide epitalon on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice // *Int. J. Cancer.*—2002.—Vol. 101, № 1.—P. 7–10.
16. 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.
17. Arendt J., Symons A.M., English J., Poulton A.L. How does melatonin control seasonal reproductive cycles? // *Reprod. Nutr. Dev.*—1988.—Vol. 28.—P. 387–397.
18. 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.
19. 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-a-phenyl-nitron, copper-ions and a copper complex, catalase, superoxide dismutase, hexobarbital and aniline // *Exp. Toxicol. Pathol.*—1996.—Vol. 48, № 5.—P. 447–460.
20. 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.
21. Masters C.J., Holmes R.S. Isoenzymes and ontogeny // *Biol. Rev.*—1972.—Vol. 47.—P. 301–309.
22. 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.
23. Murrell W., Crane D., Masters C. Ontogenic activities and interactions of the lactate dehydrogenase isozymes with cellular structure in the guinea pig // *Mech. Ageing Dev.*—1993.—Vol. 69, № 1–2.—P. 37–52.
24. Pierpaoli W., Maestroni G.J.M. Melatonin: a principal neuroimmunoregulatory and anti-stress hormone: anti-aging effect // *Immunol. Lett.*—1987.—Vol. 16, № 2.—P. 355–362.
25. Reiter R.J. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: a brief review // *Brazil. J. Med. Biol. Res.*—1993.—Vol. 26.—P. 1141–1155.
26. Sohal R.S. Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process // *Free Radical Biol. Med.*—2002.—Vol. 33.—P. 37–44.
27. Wieme R. Studies on agar-gel electrophoresis.—Brussel.—1959.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 66–73

*I.A. Vinogradova¹, V.A. Ilyukha^{1,2}, A.S. Fedorova¹, E.A. Chizhkin¹, A.R. Unzhakov²,
V.D. Yunash¹*

AGE-RELATED CHANGES OF EXERCISE CAPACITY AND SOME BIOCHEMICAL INDICES OF RAT MUSCLES UNDER INFLUENCE OF DIFFERENT LIGHT CONDITIONS AND PINEAL PREPARATIONS

¹ Petrozavodsk State University, 33 Lenina pr., Petrozavodsk 185910, Russia; e-mail: irinav@petrsu.ru; ² Institute of Biology, Karelian Research Centre RAS, Pushkinskaya ul., 11, Petrozavodsk 185640, Russia; e-mail: ilyukha@bio.krc.karelia.ru

The influence of different light conditions (standard — 12 h light : 12 h darkness — LD; 24-hour constant light — LL, light deprivation — DD, natural light regimen of the North-West of Russia — NL) and substances with geroprotective effect (melatonin and epitalon) on age-related dynamics of exercise capacity, lactate dehydrogenase (LDH) isoenzymes spectrum, enzymatic and non-enzymatic system of generation and utilization of oxygen reactive substances, activity of key antioxidant enzymes in skeletal musculature were investigated during 2 years. The decrease of exercise capacity, changes of energy production strategies and antioxidant protection during animals ageing in dependence on different light conditions was found. LL lead to earlier decrease of exercise capacity with synchronous increasing content of less effective anaerobic LDH fraction and decreasing of catalase activity in comparison with DL. Similar decreasing of exercise capacity, changes in LDH spectrum and antioxidant status in NL condition coincide in time with autumn season what indicates that seasonal changes of illumination is natural disturber of circadian rhythm. Melatonin and epitalon applied from 4-month age did not influence on exercise capacity in young rats. Both substances had similar stimulate effect on age-related physical activity of mature and senescent animals such as reducing of exercise capacity depression and normalization of antioxidant protection.

Key words: ageing, melatonin, epitalon, light conditions, exercise capacity, lactate dehydrogenase isoenzymes, antioxidant system, rats.

*О.В. Коркушко¹, Б.А. Лапин², Н.Д. Гончарова², В.Х. Хавинсон³, В.Б. Шатило¹,
А.А. Венгерин², И.А. Антонюк-Щеглова¹, Л.В. Магдич¹*

НОРМАЛИЗУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДОВ ЭПИФИЗА НА СУТОЧНЫЙ РИТМ МЕЛАТОНИНА У СТАРЫХ ОБЕЗЬЯН И ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

¹ Институт геронтологии АМН Украины, Киев-114, ул. Вышгородская, 67, 04114 Украина; vshatilo@ukr.net; ² Институт медицинской приматологии РАМН, Сочи-Адлер, Веселое-1, ndgoncharova@mail.ru; ³ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru

При старении у обезьян и людей уменьшается ночной и среднесуточный уровень мелатонина в плазме крови, а также амплитуда циркадианного ритма гормона, что свидетельствует о нарушении мелатонин-образующей функции эпифиза. У старых обезьян и пожилых людей пептидные препараты эпифиза (эпиталамин — комплекс пептидов, выделенных из железы, и эпиталон — синтетический тетрапептид) восстанавливают ночную продукцию эндогенного мелатонина, что приводит к нормализации циркадианного ритма гормона в плазме крови. У пожилых людей эпиталамин и эпиталон оказывают модулирующее влияние на функциональное состояние эпифиза: ночной уровень мелатонина повышается у людей с функциональной недостаточностью эпифиза. Препараты эпифиза, эффективно повышающие концентрацию мелатонина и не оказывающие побочных действия, могут использоваться в клинической гериатрической практике.

Ключевые слова: эпифиз, пептиды, суточный ритм мелатонина, молодые и старые обезьяны, пожилые люди.

Введение

Известно, что мелатонин участвует в формировании суточных и сезонных биоритмов, регулирует функциональное состояние эндокринных желез, температуру тела, углеводный и липидный обмен, артериальное давление [1, 27, 44, 45, 48, 55, 61, 74]. Как мощный антиоксидант, иммуномодулятор и онкостатик, мелатонин увеличивает продолжительность жизни животных, что позволило отнести его к числу геропротекторов [2, 62, 63].

Во многих исследованиях, в том числе в наших работах, было отмечено возраст-зависимое уменьшение ночного пика концентрации мелатонина в плазме крови и ночной экскреции 6-ГМС [6, 13, 17, 47, 53, 58, 64, 65, 69, 70–72, 75], что свидетельствует о снижении мелатонин-образующей функции эпифиза в процессе физиологического старения.

Такие результаты демонстрируют важную роль мелатонин-образующей функции эпифиза в поддержании

адаптационных возможностей людей пожилого возраста [12, 17, 18, 23]. Лица с сохраненной функцией эпифиза имеют более высокие показатели физической и психомоторной работоспособности, нормальные суточные ритмы показателей сердечно-сосудистой системы и вегетативной регуляции, температуры тела, концентрации мелатонина в плазме крови и титра тимического сывороточного фактора. У них также меньше функциональный возраст сердечно-сосудистой системы, что свидетельствует о более медленном темпе развития ее возрастных изменений. С другой стороны, у пожилых людей с функциональной недостаточностью эпифиза физическая и психомоторная работоспособность на 20–40 % ниже возрастной нормы. У них нарушены суточные ритмы концентрации мелатонина в плазме крови и титра тимического сывороточного фактора, меньше амплитуда суточных ритмов показателей сердечно-сосудистой системы, вегетативной регуляции, температуры тела. Кроме того, более значительное различие между функциональным возрастом сердечно-сосудистой системы и календарным возрастом свидетельствует об ускоренном старении этих пожилых людей.

Существует мнение, что возраст-зависимое снижение мелатонин-образующей функции эпифиза является следствием функциональных, а не структурных изменений в шишковидной железе и других звеньях циркадианной системы организма [7, 51, 52, 60, 67, 70]. В таком случае открываются реальные возможности для целенаправленной коррекции функциональной недостаточности эпифиза в пожилом и старческом возрасте.

В эксперименте для улучшения мелатонин-образующей функции эпифиза были использованы пептидные препараты эпифиза [7, 9, 13, 14]. Однако их эффективность недостаточно изучена у старых обезьян и пожилых людей [16, 40, 50, 57]. Более того, эффекты курсового введения различных пептидных препаратов эпифиза у обезьян и людей разного возраста ранее не сопоставлялись.

Материалы и методы. Схемы введения препаратов

Экспериментальные исследования проведены в летне-осеннее время (июнь–сентябрь) у клинически здоровых самок макак резусов с массой тела 4–6 кг, содержащихся в питомнике ГУ НИИ медицинской приматологии РАМН (г. Сочи–Адлер). Животные, в индивидуальных метаболических клетках, с 7.00 ч до 19.00 ч находились в изолированной комнате с контролируемым освещением. Они получали сбалансированное питание в виде брикетированного корма, изготовленного по технологии фирмы **Altromin (Германия)**, а также дополнительно свежие овощи, фрукты и воду в неограниченном количестве. До проведения экспериментов животные в течение 4-х недель проходили курс адаптации к условиям пребывания в метаболических клетках и процедуре взятия крови.

Оценка возрастных изменений мелатонин-образующей функции эпифиза проведена у 13 молодых (6–8 лет) и 13 старых (20–26 лет) самок макак резусов. У 12 обезьян (6 молодых и 6 старых) взятие образцов крови проводили в 10.00, 16.00, 22.00, 4.00 и 10.00 ч следующих суток. У остальных 14 животных (7 молодых и 7 старых) взятие образцов крови проводили в 9.00, 15.00, 21.00, 3.00 и 9.00 ч следующих суток.

Для изучения влияния эпиталамина на функцию эпифиза использовали 7 молодых и 7 старых обезьян. После адаптационного периода у животных определяли базальный уровень мелатонина в периферической крови, взятой в 9.00, 15.00, 21.00, 3.00 и 9.00 ч следующих суток. Через две недели 4 молодым и 4 старым животным в течение 10 дней вводили внутримышечно эпиталамин в дозе 5 мг/животное 1 раз в сутки. Фармакопейный препарат эпиталамин представляет собой комплекс пептидов, полученных методом уксуснокислой экстракции из пинеальных желез крупного рогатого скота, разработанный в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН [56]. Контрольным животным (3 молодым и 3 старым) в течение 10 дней вводили плацебо (1 мл 0,9% раствора хлористого натрия). Взятие образцов крови проводилось на 10-е сутки введения эпиталамина или плацебо в 9.00, 21.00, 3.00 и 9.00 ч следующих суток.

Влияние эпиталона на функцию эпифиза исследовали у 6 молодых и 6 старых обезьян. После адаптационного периода (4 нед) у 18 животных определяли базальный уровень мелатонина в 10.00, 16.00, 22.00, 4.00 и 10.00 ч следующих суток. Через две недели 6 молодым и 6 старым обезьянам в течение 10 дней вводили эпиталон — тетрапептид (**Ala-Glu-Asp-Gly**), синтезированный на основе анализа аминокислотного состава эпиталамина в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН [56]. Препарат применяли внутримышечно в дозе 10 мкг/животное 1 раз в сутки. Контрольную группу составили 3 молодых и 3 старых животных, которым по аналогичной схеме вводили плацебо. На 7-е и 10-е сутки после начала введения эпиталона или плацебо проводили взятие образцов крови в 10.00 и 22.00 ч для определения концентрации мелатонина.

Концентрацию мелатонина в плазме определяли иммуноферментным методом, включающим предва-

рительную очистку гормона на хроматографических колонках, с помощью наборов реактивов «Melatonin-ELISA» (IBL, Германия). Для оценки ее циркадианного ритма рассчитывали среднесуточную концентрацию мелатонина (пг/мл) и амплитуду суточного ритма гормона.

Клинические исследования. Суточные ритмы концентрации мелатонина в плазме крови исследованы у 15 здоровых молодых (в возрасте 20–34 лет) и 49 здоровых пожилых людей (60–79 лет). Отбор в обе группы осуществляли с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов, которые позволили исключить патологию сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и центральной нервной систем.

Испытуемые получали стандартное питание, находились на свободном режиме без изменения обычного уровня ежедневной физической активности. Продолжительность ночного сна составляла 8 часов (22.30–6.30 ч).

Исследования проведены в зимне-весенний период года (декабрь–апрель) после одобрения протокола Этическим комитетом и получения от каждого больного письменного информированного согласия.

Концентрацию мелатонина в плазме определяли с использованием стандартных радиоиммунных наборов компании **DPC (США)**. **Пробы венозной крови** брали через предварительно установленный миникатетер в 9.00, 15.00, 21.00, 3.00 и 9.00 ч следующих суток.

Для исключения угнетающего влияния света на функцию шишковидной железы забор крови вечером и ночью проводили в условиях слабого красного освещения. Гепаринизированную кровь центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин, плазму помещали в пробирки, замораживали и хранили при температуре –20 °С не более 3-х мес.

После изучения фонового состояния пожилых людей рандомизировали в три однотипные группы: 15 чел. получали эпиталамин (группа 1), 15 чел. — эпиталон (группа 2), 10 чел. — физиологический раствор (плацебо) (группа 3). Контрольную группу составили 10 молодых здоровых людей.

Эпиталамин в дозе 10 мг (в 2 мл физиологического раствора) вводили внутримышечно 1 раз в 3 сут в 10 ч утра. Курс состоял из пяти инъекций, курсовая доза 50 мг. Целесообразность введения эпиталамина пожилым людям 1 раз в 3 сут обоснована результатами экспериментальных исследований [11, 20]. Авторы показали, что функциональная активность пинеалцитов повышается в течение 24–48 ч после инъекции эпиталамина и постепенно снижается к окончанию 3-х суток. Оптимальная доза и продолжительность курса определены нами ранее на основании изучения эффектов введения разных курсовых доз эпиталамина пожилым больным с ИБС и ускоренным старением сердечно-сосудистой системы [15]. Оптимальное время для введения эпиталамина обосновано исследованиями [7, 40], в которых показано повышение синтеза мелатонина в эпифизе при введении препарата в 10 ч утра.

Эпиталон применяли внутримышечно ежедневно в 10 ч утра в дозе 0,01 мг (в 2 мл физиологического раствора). Курс состоял из десяти инъекций, курсовая

доза 0,1 мг. Такая схема введения эпیتالона использовалась ранее у обезьян, у которых под влиянием препарата отмечено достоверное повышение концентрации мелатонина в плазме крови [14, 57].

Пожилым людям контрольной группы в течение 10 сут ежедневно в 10 ч утра внутримышечно вводили 2 мл физиологического раствора (плацебо).

До и после курсового введения эпیتالона, эпیتالона или плацебо исследовали концентрацию мелатонина в плазме крови радиоиммунным методом в 9.00, 15.00, 21.00, 3.00 и 9.00 ч следующих суток.

Статистическую обработку данных проводили общепринятыми статистическими методами с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследований

Суточный ритм концентрации мелатонина в плазме крови у молодых и старых обезьян

Концентрация мелатонина, независимо от возраста обезьян, имела отчетливо выраженный циркадианный ритм с максимальными значениями в ночное время (22.00–4.00 ч) и минимальными в 16.00 ч (рис. 1). При этом уровень мелатонина вечером и ночью у старых животных достоверно ниже по сравнению с молодыми. С возрастом уменьшаются среднесуточная концентрация мелатонина (у старых $30,0 \pm 2,5$ пг/мл, у молодых $44,2 \pm 4,0$ пг/мл, $p < 0,05$) и амплитуда циркадианного ритма уровня мелатонина в крови (у старых $47,2 \pm 5,0$ пг/мл, у молодых $78,6 \pm 7,0$ пг/мл, $p < 0,05$).

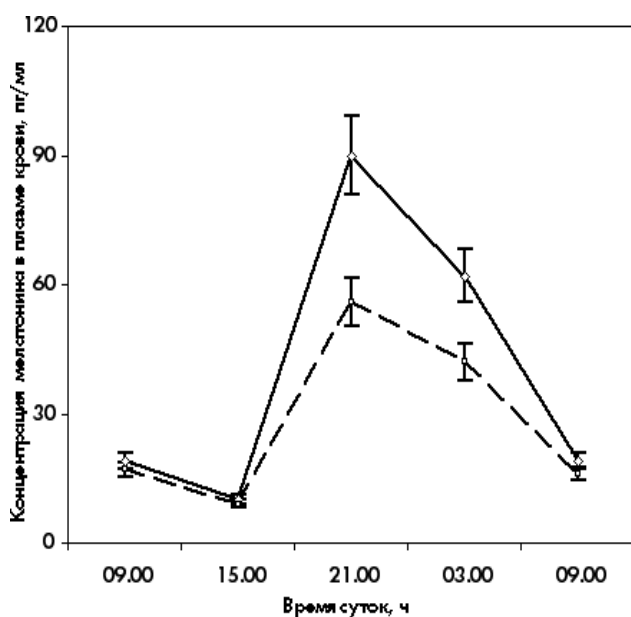


Рис. 1. Концентрация мелатонина в плазме крови в различное время суток у самок макаков резусов разного возраста.

Сплошная линия — молодые животные, пунктирная — старые.

Суточный ритм концентрации мелатонина в плазме крови у здоровых молодых и пожилых людей

У здоровых людей пожилого возраста концентрация мелатонина в плазме крови в разное время суток существенно ниже, чем у молодых (рис. 2).

Это связано с тем, что у большинства пожилых людей (71 %) функциональная активность эпифиза снижена. Концентрация мелатонина у них днем меньше 10 пг/мл, ночью — менее 40 пг/мл, амплитуда суточного ритма не превышает 30 пг/мл. В то же время у каждого третьего пожилого человека уровень мелатонина в крови достаточно высокий, а амплитуда его суточного ритма такая же, как у молодых людей, что свидетельствует о сохраненной мелатонин-образующей функции эпифиза (Коркушко и др., 2004).

В зависимости от ночного уровня мелатонина в плазме пожилые люди распределены в две группы, которые различались по амплитуде циркадианного ритма концентрации мелатонина в плазме (она почти в 7 раз больше у лиц с сохраненной мелатонин-образующей функцией эпифиза) (табл. 1).

У обследованных с сохраненной мелатонин-образующей функцией эпифиза уровень мелатонина в плазме ночью составлял от 43 пг/мл до 144 пг/мл, в среднем 94 ± 22 пг/мл, что соответствует концентрации мелатонина у молодых здоровых людей. У пожилых со сниженной мелатонин-образующей функцией эпифиза концентрация мелатонина в плазме ночью составляла

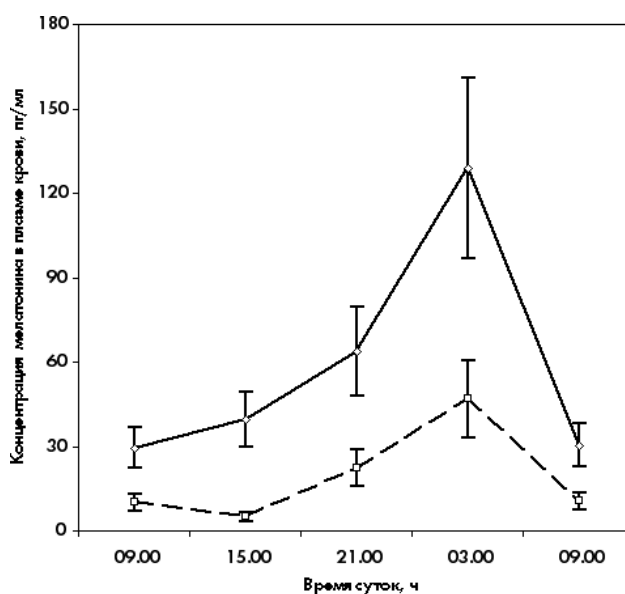


Рис. 2. Концентрация мелатонина в плазме крови у здоровых молодых и пожилых людей.

Сплошная линия — молодые люди, пунктирная — пожилые.

Таблица 1

Концентрация мелатонина в плазме крови у пожилых людей с сохраненной и сниженной функцией эпифиза (пг/мл)

Группа пожилых людей	Частота выявления, %	Амплитуда суточного ритма	Отношение концентрации мелатонина ночью и днем
С сохраненной функцией эпифиза	29	102±28	17,6±2,3
Со сниженной функцией эпифиза	71	16±35*	4,7±0,8*

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем в группе с сохраненной функцией эпифиза.

от 12 пг/мл до 40 пг/мл, в среднем 17 ± 2 пг/мл, т.е. значительно ниже, чем у молодых и у пожилых с сохраненной функцией эпифиза.

Коррекция возрастных нарушений мелатонинообразующей функции эпифиза***Влияние курсового введения пептидных препаратов на мелатонин-образующую функцию эпифиза у молодых и старых обезьян***

У молодых обезьян эпیتالон не оказывал влияния на концентрацию мелатонина в плазме крови в разное время суток. В то же время, у старых животных на 10-е сутки опыта отмечалось существенное (в 1,7–1,8 раза) повышение уровня мелатонина в 22.00 ч по сравнению как с исходным уровнем, так и с соответствующими значениями мелатонина в контрольной группе. Концентрация мелатонина у старых обезьян достигала уровня мелатонина у молодых животных (табл. 2). Более того, у старых обезьян восстановилась амплитуда суточного ритма мелатонина.

Введение эпیتالона, так же как и эпیتالона, не оказывало влияния на концентрацию мелатонина в крови у молодых обезьян (табл. 3).

У старых животных на 10-е сутки введения эпیتالона отмечено существенное повышение уровня мелатонина в вечернее (21 ч) и ночное время (3 ч), что привело к достоверному росту (в 2 раза) амплитуды циркадианного ритма концентрации мелатонина в плазме крови. У контрольных животных обеих возрастных групп, которые получали физиологический раствор, концентрация мелатонина и ее суточный ритм не изменились.

При сопоставлении эффектов введения эпیتالона и эпیتالона может показаться, на первый взгляд, что у старых обезьян оба препарата оказывают одинаковое воздействие (рис. 3).

Однако сопоставимое повышение концентрации мелатонина в плазме крови было достигнуто в результате применения различных дозировок эпیتالона (разовая 10 мкг, курсовая 100 мкг) и эпیتالона (разовая 5 мг, курсовая 50 мг). Учитывая соотношение доз препаратов 1:500, можно полагать, что полученные результаты свидетельствуют о более высокой биологической активности эпیتالона.

Таким образом, у самок обезьян пептидные препараты эпифиза не только улучшают мелатонин-образующую функцию шишковидной железы, но и восстанавливают нарушенный при старении суточный ритм образования эндогенного мелатонина.

Влияние курсового введения пептидных препаратов на мелатонин-образующую функцию эпифиза у здоровых людей разного возраста

Распределение пожилых людей в зависимости от исходного функционального состояния шишковидной железы показало, что в каждой группе у большинства

Таблица 2

Концентрация мелатонина в плазме крови у обезьян разного возраста до и после курсового введения эпیتالона или плацебо (пг/мл)

Время суток, ч	Молодые животные (6–8 лет)		Старые животные (20–27 лет)	
	до введения	после введения	до введения	после введения
Эпیتالон				
10.00	14±4	13±2	10±1	20±7
22.00	86±7	90±7	45±8	81±9*#
Амплитуда ритма	72	77	35	61**
Плацебо				
10.00	15±1	14±1	12±1	15±3
22.00	79±6	80±6	41±6	41±6
Амплитуда ритма	64	66	29	26

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем до введения эпیتالона; # $p < 0,05$ по сравнению с показателем у контрольных животных.

Концентрация мелатонина в плазме крови у обезьян разного возраста до и после курсового введения эпیتالамина (пг/мл)

Время суток, ч	Молодые животные (6–8 лет)		Старые животные (20–27 лет)	
	до введения	после введения	до введения	после введения
9.00	44±7	53±10	26±6	23±8
21.00	73±10	74±4	43±6	77±9*
03.00	73±9	72±10	53±6	71±6*
Амплитуда ритма	29	21	27	54*

* p<0,05 по сравнению с показателем до введения эпیتالамина.

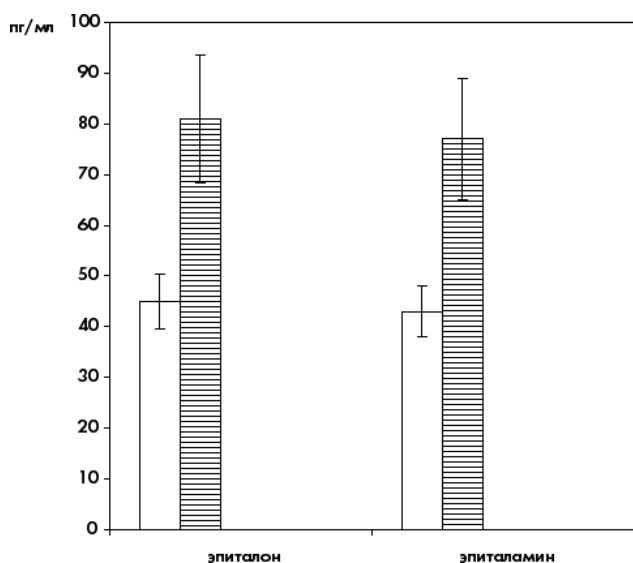


Рис. 3. Концентрация мелатонина в плазме крови у старых обезьян в вечернее время суток (22.00 ч) до и после курсового введения пептидных препаратов эпифиза. Белые столбики — до введения препаратов, заштрихованные — на 10-е сутки введения эпیتالона или эпیتالамина.

обследованных снижена мелатонин-образующая функция эпифиза и нарушен суточный ритм концентрации мелатонина в плазме крови (табл. 4).

Таблица 4

Распределение здоровых пожилых людей в зависимости от функционального состояния шишковидной железы

Препарат	Группы обследованных людей		
	всего	со сниженной функцией эпифиза	с сохраненной функцией эпифиза
Эпیتالон	15	12	3
Эпیتالамин	15	10	5
Плацебо	10	8	2

Примечания. Сниженная функция эпифиза — концентрация мелатонина в плазме в 3 ч ночи менее 40 пг/мл; сохраненная функция эпифиза — концентрация мелатонина в плазме в 3 ч ночи выше 40 пг/мл.

Из представленных в табл. 5 данных следует, что у пожилых людей контрольной группы, получавших физиологический раствор, наблюдались незначительные изменения концентрации мелатонина в плазме крови. При анализе индивидуальных суточных ритмов также не установлено их изменений под влиянием плацебо. Это свидетельствует о стабильности суточного ритма мелатонин-образующей функции эпифиза, отсутствии его значимых спонтанных изменений в стандартных условиях.

Эффект влияния курсового введения эпیتالамина на мелатонин-образующую функцию эпифиза зависел от исходной концентрации мелатонина в плазме, поэтому действие препарата оценивали отдельно в подгруппах людей с сохраненной (5 человек) и сниженной мелатонинобразующей функцией эпифиза (10 человек).

Таблица 5

Концентрация мелатонина в плазме крови в разное время суток до и после введения физиологического раствора у пожилых людей контрольной группы (пг/мл)

Время суток, ч	Период исследования	Концентрация мелатонина
09.00	до введения	11±4
	после введения	11±4
15.00	до введения	4±1
	после введения	4±1
21.00	до введения	15±4
	после введения	12±4
03.00	до введения	33±7
	после введения	28±6

У лиц с сохраненной мелатонин-образующей функцией эпифиза эпیتالамин недостоверно уменьшил ночной пик концентрации мелатонина в плазме крови (табл. 6). У пожилых людей, имеющих сниженную мелатонин-образующую функцию эпифиза, под влиянием пептидного препарата концентрация мелатонина в 3 ч ночи повысилась более чем в два раза.

Таблица 6

Концентрация мелатонина в плазме крови в разное время суток до и после курсового введения эпителина у людей пожилого возраста (пг/мл)

Время суток, ч	Период исследования	Подгруппа со сниженной функцией эпифиза (n=10)	Подгруппа с сохраненной функцией эпифиза (n=5)
09.00	до введения	5±1	16±6
	после введения	12±6	21±12
15.00	до введения	4±1	7±2
	после введения	5±1	7±1
21.00	до введения	15±3	66±21 [#]
	после введения	16±5	30±12
03.00	до введения	24±5	150±42 [#]
	после введения	59±13 [*]	75±38

[#] p<0,05 по сравнению с показателем в подгруппе пожилых людей со сниженной функцией эпифиза; ^{*} p<0,05 по сравнению с показателем до введения эпителина.

Таблица 7

Концентрация мелатонина в плазме крови у пожилых людей со сниженной функцией эпифиза до и после курсового введения эпителина или физиологического раствора (пг/мл)

Время суток, ч	Период исследования	Эпителин (n=12)	Физиологический раствор (n=8)
09.00	до введения	9±1	9±2
	после введения	10±2	9±3
15.00	до введения	5±1	4±1
	после введения	6±1	4±1
21.00	до введения	12±3	12±3
	после введения	25±4 [*]	11±3 [#]
03.00	до введения	20±4	27±4
	после введения	49±7 [*]	25±4 [#]

^{*} p<0,05 по сравнению с показателем до введения эпителина; [#] p<0,05 по сравнению с показателем в группе с введением физиологического раствора.

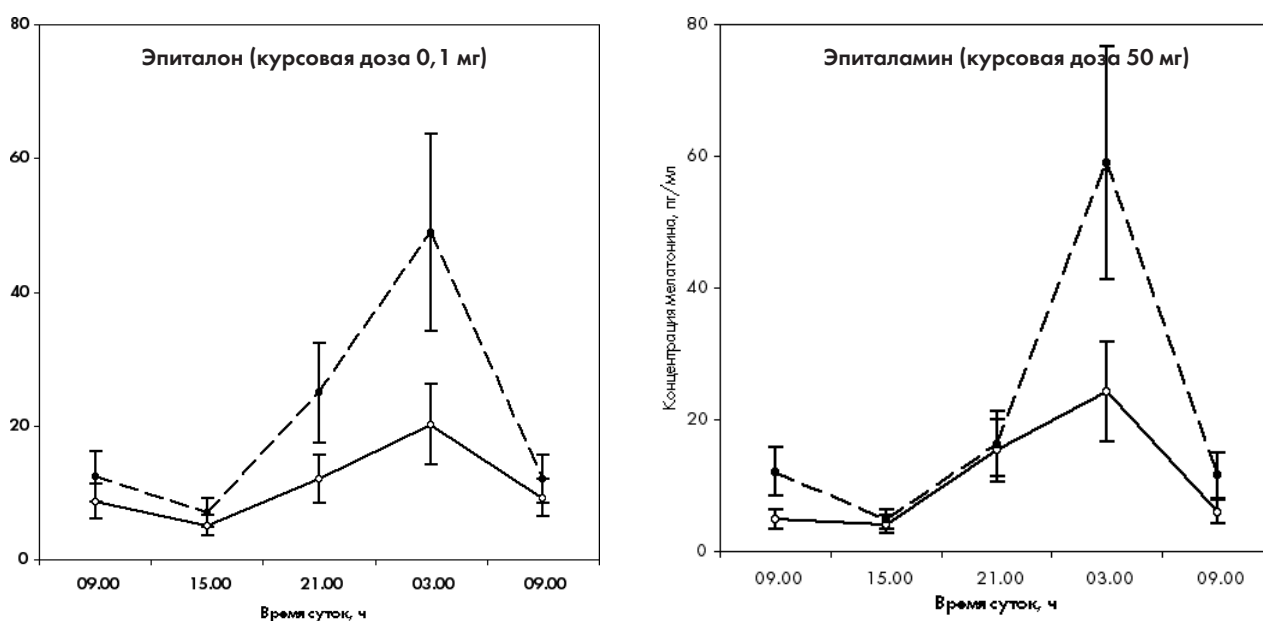


Рис. 4. Концентрация мелатонина в плазме крови в разное время суток у пожилых людей со сниженной мелатонин-образующей функцией эпифиза до и после введения пептидных препаратов. Сплошная линия — до введения препаратов, пунктирная — после.

Зависимость эффекта эпиталамина от исходного уровня мелатонин-образующей функции эпифиза свидетельствует о модулирующем влиянии пептидного препарата. В то же время у обследованных людей контрольной группы, получавших инъекции физиологического раствора, концентрация мелатонина не изменилась (см. табл. 5).

Влияние курсового введения эпиталона отличалось от влияния физиологического раствора существенным повышением концентрации мелатонина в плазме как в 3 ч ночи, так и в 21 ч вечера (табл. 7). В течение светлого периода суток эпиталон не изменял концентрацию мелатонина в плазме.

Необходимо отметить, что в использованных дозах эпиталамин и эпиталон оказывали одинаковое влияние на концентрацию мелатонина в плазме крови в 3 ч ночи (рис. 4).

Однако сопоставимый эффект пептидных препаратов достигался введением значительно меньшей курсовой дозы эпиталона (0,1 мг) по сравнению с эпиталамином (50 мг), что характеризует более высокую биологическую активность эпиталона. К такому же выводу на основании экспериментальных исследований пришли ранее В.Х. Хавинсон и В.Н. Анисимов [33, 34]. Другой отличительной особенностью действия эпиталона на людей пожилого возраста является то, что концентрация мелатонина в плазме повышалась не только ночью, но и в 21 ч вечера, совпадая с периодом начала физиологического подъема секреторной активности эпифиза.

Таким образом, у пожилых людей с функциональной недостаточностью шишковидной железы эпиталон в значительно меньшей курсовой дозе оказывал сопоставимое с эпиталамином активирующее воздействие на мелатонин-образующую функцию эпифиза. В то же время у троих пожилых людей с сохраненной функцией шишковидной железы эпиталон не изменял концентрацию мелатонина в плазме крови. Поэтому, характеризуя влияние эпиталона в целом, можно говорить о модулирующем воздействии этого пептидного препарата на функциональную активность шишковидной железы.

Обсуждение результатов

Адаптация организма к изменениям светового режима осуществляется циркадианной системой, функциональными звеньями которой являются сетчатка, ретино-гипоталамический тракт, супрахиазматическое ядро гипоталамуса, верхние шейные симпатические ганглии, эпифиз [73]. Влияние эпифиза на циркадианные и цирканнуальные ритмы осуществляется посредством мелатонина, секреция которого периодически изменяется в течение суток и в течение года в соответствии с ритмами внешней освещенности.

В старости мелатонин-образующая функция пинеальной железы прогрессивно снижается в основном за счет угнетения формирования ночного пика мелатонина [6, 17, 53, 58, 65, 70, 75].

Процесс старения затрагивает различные звенья циркадианной системы. В сетчатке уменьшается количество фоторецепторов, снижается их чувствительность к световым сигналам [59]. В супрахиазматических ядрах гипоталамуса при старении уменьшается количество нейронов и рецепторов к мелатонину [54, 68]. В них появляются апоптотные, гиперхромные и дистрофически измененные нейроны. В большинстве нейронов происходит избыточное накопление липидов и липофусцина [24, 46, 66].

Ослабление функциональной активности эпифиза при старении может быть обусловлено уменьшением плотности и реакционной способности бета-адренорецепторов мембран пинеалоцитов, взаимодействующих с норадреналином [51, 52]. С возрастом нарушается синтез и освобождение норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических волокон. Уменьшение содержания в эпифизе предшественников мелатонина и активности N-ацетилтрансферазы, ключевого фермента реакций превращения серотонина в мелатонин, также способствует снижению ночной продукции мелатонина [60].

У старых животных гипофункция эпифиза приводит к нарушению циркадианной и цирканнуальной ритмов функционального состояния тимуса, иммунной системы, надпочечников и половых желез [10, 22, 24].

Однократное введение экзогенного ³H-мелатонина половозрелым крысам приводит к достоверному повышению (на 77 %) содержания мелатонина в эпифизе за счет активного захвата пинеалоцитами [7, 8, 39]. Однако поглощение ³H-мелатонина значительно уменьшалось на фоне предварительного 10-дневного введения малой дозы (0,05 мг/кг) и полностью прекращалось при использовании умеренной дозы гормона (0,5 мг/кг). Более того, при 10-дневном введении мелатонина отмечались морфологические признаки угнетения функциональной активности пинеалоцитов.

В последнее время, наряду с мелатонином, интенсивно изучаются биологические эффекты пептидных факторов эпифиза. В ряде исследований показано, что пептидные препараты эпиталамин и эпиталон оказывают разностороннее влияние на стареющий организм. Они увеличивают продолжительность жизни [5, 33, 34, 40, 42, 43]; уменьшают реакции свободнорадикального окисления и повышают активность антиоксидантных ферментов [3, 36, 39]; угнетают спонтанный и индуцированный канцерогенез [38, 41, 49]; улучшают состояние механизмов нейроэндокринной регуляции [2, 29, 32]; проявляют иммуномодулирующий эффект [11, 19, 28]; уменьшают нарушения липидного и углеводного обмена [35].

Высказано предположение, что значительная часть благоприятных эффектов пептидных препаратов эпифиза связана с их стимулирующим влиянием на выработку эндогенного мелатонина. Экспериментальные исследования подтвердили правильность этой гипотезы [40, 50, 57].

Хронофармакологическое исследование влияния эпиталамина на формирование ночного пика мелатонина в пинеальной железе показало четкую зависимость эффекта от времени введения препарата [8, 40]. Отмечено, что у крыс ни дневное, ни вечернее, ни ночное введение эпиталамина не стимулирует формирование ночного пика мелатонина в пинеальной железе. Однако однократное и курсовое (ежедневно в течение 5 сут) введение эпиталамина в 10 ч утра приводило к повышению содержания мелатонина в пинеальной железе. Вследствие активирующего влияния эпиталамина на функциональное состояние пинеалоцитов у животных существенно (на 55 %) увеличилась концентрация мелатонина в сыворотке крови. Эпиталамин более значительно повышал уровень мелатонина зимой, нежели летом, сохраняя при этом цирканнуальный ритм мелатонин-образующей функции эпифиза.

У получавших эпиталамин животных наблюдались благоприятные изменения ультраструктуры эпифиза. Усиление функциональной активности пинеалоцитов выявлялось в течение 24–48 ч и заканчивалось через 72 ч после однократной инъекции эпиталамина [20, 26]. При этом исследователи отмечали расширение канальцев гранулярной и гладкой эндоплазматической сети, что свидетельствует об усилении синтеза и секреции мелатонина.

Электронно-микроскопическое исследование показало, что у подвергнутых общему гамма-облучению крыс после введения эпиталона наблюдаются ультраструктурные признаки повышения функциональной активности эпифиза [37]. В другом исследовании интраназальное введение эпиталона усиливало экспрессию гена *c-fos* в пинеалоцитах, которая зависит от уровня активности клеток. Кроме того, отмечено повышение электрической активности пинеалоцитов [30].

В основе активирующего влияния пептидов эпифиза на функциональное состояние пинеалоцитов может лежать повышение чувствительности сетчатки глаза и супрахиазматических ядер гипоталамуса к стимулам, восстановление катехоламинергической регуляции функции эпифиза.

Отмечено, что препараты эпифиза оказывают благоприятное воздействие на структуру и функцию супрахиазматических ядер гипоталамуса (СХЯ). Так, при длительном введении эпиталамина в нейронах СХЯ уменьшается количество липидных включений и липофусцина, повышается функциональная активность гранулярной эндоплазматической сети до уровня молодых

животных [21]. По данным В.Д. Слепушкина и др. [31], под влиянием 10-дневного введения эпиталамина происходит накопление нейросекреторного материала в нейрогипофизе, повышается активность нейросекреторных клеток паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса.

Другие исследователи отмечали, что под влиянием курсового введения эпиталамина в СХЯ старых мышей изменяется баланс нейромедиаторов, отмечается улучшение соотношения между содержанием норадреналина и серотонина [10, 25]. Сдвиги в обмене нейромедиаторов способствуют восстановлению сниженной с возрастом чувствительности ядер гипоталамуса к регуляторным влияниям центральных мозговых структур и периферических сигналов. Это объясняет, почему у старых самок крыс эпиталамин повышает чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к эстрогенам и восстанавливает циклическую деятельность яичников [4, 32].

Вследствие улучшения функционального состояния супрахиазматического ядра гипоталамуса и мелатонин-образующей функции эпифиза пептидные препараты оказывают нормализующее воздействие на нарушенные в процессе старения биологические ритмы организма. Так, в опытах на обезьянах Н.Д. Гончаровой и др. [13] продемонстрировано, что курсовое введение эпиталона способствует восстановлению суточного ритма концентрации кортизола в крови у старых животных. В исходном состоянии у них, в отличие от молодых обезьян, уровень кортизола утром и вечером одинаков. После введения эпиталона концентрация кортизола уменьшилась вечером почти на 30 %. Вследствие этого у старых животных появился отчетливый суточный ритм гормона с амплитудой, которая достоверно не отличалась от таковой у молодых обезьян.

Возможность нормализации эндокринной функции тимуса и ее суточного ритма с помощью эпиталамина показана у крыс линии Вистар [21]. У стареющих (17 мес) и старых (27 мес) животных под влиянием эпиталамина титр ТСФ становился достоверно выше, чем у контрольных животных аналогичного возраста, получавших физиологический раствор. При этом пептидный препарат эпифиза восстанавливал ночной показатель титра ТСФ до уровня молодых 6-месячных животных. Наряду с улучшением эндокринной функции тимуса эпиталамин существенно уменьшил ночью концентрацию кортикостерона в сыворотке крови у старых крыс, что привело к достоверному росту амплитуды суточного ритма кортикостерона до уровня, характерного для молодых животных.

В другой серии экспериментов исследована возможность восстановления цирканнуального ритма эндокринной функции тимуса у старых мышей линии СВА [10]. Начиная с 4-месячного возраста, животным

периодически проводилось курсовое введение эпиталамина. У контрольных молодых мышей цирканнуальный ритм титра ТСФ характеризуется максимумом в летний и осенний период года и минимальным уровнем зимой. У старых животных титр ТСФ мало изменяется в течение года, амплитуда цирканнуального ритма показателя значительно меньше, чем у молодых, а акрофаза ритма смещена на осень. Под влиянием эпиталамина титр ТСФ у старых мышей существенно возрос в разное время года, особенно летом и осенью. В целом наблюдалось восстановление акрофазы цирканнуального ритма ТСФ (смещение с осени на лето) и увеличение почти в 3 раза его амплитуды. У получавших эпиталамин старых животных цирканнуальный ритм эндокринной функции тимуса приближался к таковому у молодых мышей. Эпиталамин также оказывал нормализующее влияние на цирканнуальный ритм секреции кортикостерона в плазме крови.

Таким образом, в отличие от мелатонина, который при длительном введении в организм приводит к дозо-зависимому угнетению секреторной активности эпифиза, курсовое введение пептидного препарата эпиталамина в утреннее время суток (10 ч) оказывает активирующее воздействие на ночную секрецию мелатонина в пинеальной железе, что сопровождается повышением ночного пика концентрации мелатонина в плазме крови как у молодых, так и у старых крыс, а у последних как зимой, так и летом [9, 40].

В данном исследовании нами впервые показано, что у пожилых людей пептидные препараты оказывают на мелатонин-образующую функцию эпифиза модулирующее влияние — у лиц с функциональной недостаточностью железы уровень мелатонина в плазме крови повышается ночью более, чем в два раза, но существенно не изменяется у обследованных с сохраненной функцией эпифиза. Аналогичное влияние пептидные препараты оказывают на амплитуду суточного ритма мелатонина.

Эпиталамин и эпиталон у старых обезьян и пожилых людей в одинаковой степени повышают концентрацию мелатонина в плазме крови в 3 ч ночи, однако такой эффект был достигнут при введении значительно меньшей курсовой дозы эпиталона (0,1 мг) по сравнению с эпиталамином (50 мг). Это свидетельствует о более высокой биологической активности эпиталона. Другой особенностью действия эпиталона на пожилых людей является повышение концентрации мелатонина в плазме не только ночью, но и в 21 ч вечера, т.е. в период начала физиологического подъема секреторной активности эпифиза.

Для устранения функциональной недостаточности шишковидной железы в пожилом возрасте можно использовать мелатонин и пептидные препараты эпифиза. Однако необходимо отметить, что мелатонин, являясь средством заместительной терапии, не оказывает нор-

мализирующего влияния на биосинтез этого вещества в эпифизе. Более того, при длительном применении фармакологических доз мелатонина возможно угнетение выработки его эндогенным путем. До выяснения вопросов безопасности длительного применения мелатонина его препараты могут применяться для коррекции функциональной недостаточности эпифиза короткими курсами (2–4 недели) в минимальных дозах (0,3–1 мг). Перед назначением необходимо оценить состояние мелатонин-образующей функции эпифиза путем определения концентрации мелатонина в плазме крови в 2–3 ч ночи или уровня ночной экскреции 6-сульфатоксимелатонина с мочой. На наш взгляд, мелатонин не нужно назначать пожилым людям с сохраненной мелатонин-образующей функцией эпифиза, например, если уровень гормона в плазме в 3 ч ночи превышает 40 нг/л.

Преимущество пептидных препаратов эпифиза состоит в том, что они оказывают модулирующее влияние на функциональную активность пинеалоцитов. При сниженной мелатонин-образующей функции эпифиза эпиталамин и эпиталон проявляют мягкое стимулирующее воздействие на эндогенный синтез мелатонина, что приводит к умеренному повышению концентрации гормона в плазме крови в темное время суток. У людей с сохраненной мелатонин-образующей функцией эпифиза введение пептидных препаратов не оказывает стимулирующего или угнетающего влияния на выработку эндогенного мелатонина. Поэтому назначение эпиталамина и эпиталона не требует предварительной оценки функционального состояния эпифиза.

Для восстановления мелатонин-образующей функции эпифиза эпиталамин целесообразно использовать двухнедельным курсом (по 10 мг внутримышечно в 10 ч утра, 1 инъекция в 3 сут, курсовая доза 50 мг) через каждые 4–6 месяцев. Аналогичный эффект может быть достигнут после 10-дневного курсового введения эпиталона в дозе 10 мкг ежедневно, 2–3 курса в течение года.

Выводы

1) При старении в организме обезьян и людей уменьшается ночной и среднесуточный уровень мелатонина в плазме крови, а также амплитуда циркадианного ритма гормона, что свидетельствует о нарушении мелатонин-образующей функции эпифиза.

2) У старых обезьян и пожилых людей пептидные препараты эпифиза восстанавливают ночную продукцию эндогенного мелатонина, что приводит к нормализации циркадианного ритма гормона в плазме крови.

3) У пожилых людей эпиталамин и эпиталон оказывают модулирующее влияние на функциональное состояние эпифиза: ночной уровень мелатонина повышается у людей с функциональной недостаточностью эпифиза,

но не изменяется существенно у лиц с сохраненной мелатонин-образующей функцией желез.

4) Эпиталон в курсовой дозе 0,1 мг и эпиталамин в курсовой дозе 50 мг оказывают сопоставимое влияние на ночную продукцию мелатонина. Однако, учитывая соотношение дозировок пептидных препаратов (1:500), можно констатировать более высокую биологическую активность эпиталона.

5) Эпиталон и эпиталамин могут использоваться для коррекции функциональной недостаточности эпифиза у старых обезьян и людей пожилого возраста.

Литература

- Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза // Росс. физиол. журн.—1997.—Т. 83, № 8.—С. 1–13.
- Анисимов В.Н. Средства профилактики ускоренного старения (геропротекторы) // Успехи геронтол.—2000.—Вып. 4.—С. 55–75.
- Анисимов В.Н., Арутюнян А.В., Хавинсон В.Х. Влияние мелатонина и эпиталамина на активность системы антиоксидантной системы у крыс // Докл. РАН.—1997.—Т. 352, № 6.—С. 831–833.
- Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Дильман В.М. Снижение порога чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к действию эстрогенов под влиянием экстракта эпифиза у старых самок крыс // Докл. АН СССР.—1973.—Т. 213.—С. 483–486.
- Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Заварзина Н.Ю. и др. Влияние пептидных биорегуляторов и мелатонина на показатели биологического возраста и продолжительность жизни мышей // Успехи геронтол.—2000.—Вып. 4.—С. 97–101.
- Бондаренко Л.А. Некоторые биохимические аспекты функционирования пинеальной железы крысы в онтогенезе // Онтогенез.—1991.—Т. 22, № 1.—С. 57–62.
- Бондаренко Л.А. Значение взаимодействия факторов внутренней и внешней среды в регуляции функциональной активности пинеальной железы: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук: 14.01.14 (Институт эндокринологии и обмена веществ АМН Украины).—Киев, 2003.—36 с.
- Бондаренко Л.А., Анисимов В.Н. Влияние пептидного препарата эпиталамина на метаболизм серотонина в шишковидной железе у крыс // Бюлл. экспер. биол. мед.—1990.—№ 8.—С. 150–151.
- Бондаренко Л.А., Анисимов В.Н. Возрастные особенности влияния эпиталамина на метаболизм серотонина в шишковидной железе у крыс // Бюлл. экспер. биол. мед.—1992.—№ 2.—С. 194–195.
- Бутенко Г.М., Лабунец И.Ф., Магдич Л.В., Терешина О.П. Нарушения циркануальных ритмов функционального состояния иммунной и эндокринной систем при старении и возможность их коррекции пептидным фактором эпифиза эпиталамином (экспериментальное исследование) // Журн. АМН Украины.—2004.—Т. 10, № 4.—С. 737–745.
- Бутенко Г.М., Коркушко О.В., Лабунец И.Ф. и др. Влияние пептидного фактора эпифиза на возрастные изменения функций иммунной и эндокринной систем: клинко-экспериментальное исследование // Журн. АМН Украины.—2002.—Т. 8, № 3.—С. 457–471.
- Бутенко Г.М., Лабунец И.Ф., Коркушко О.В. и др. Мелатонин и ритмы функций иммунной и эндокринной систем у пожилых людей // Клин. геронтол.—2004.—№ 12.—С. 8–12.
- Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Лапин Б.А. Регулирующее влияние эпиталона на продукцию мелатонина и кортизола у старых обезьян // Бюлл. экспер. биол. мед.—2001.—Т. 131, № 4.—С. 466–468.
- Гончарова Н.Д., Венгерин А.А., Шмалий А.В., Хавинсон В.Х. Пептидная коррекция возрастных нарушений функции эпифиза у обезьян // Успехи геронтол.—2003.—Вып. 12.—С. 121–127.
- Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Бутенко Г.М., Шатило В.Б. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения.—СПб.: Наука, 2002.—202 с.
- Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б., Магдич Л.В. Влияние пептидного препарата эпиталамина на суточный ритм мелатонинобразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста // Бюлл. экспер. биол. мед.—2004.—Т. 137, № 4.—С. 441–443.
- Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б. и др. Суточные ритмы мелатонинобразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста // Успехи геронтол.—2004.—Вып. 15. С. 70–75.
- Коркушко О.В., Шатило В.Б., Писарук А.В. и др. Влияние экзогенного мелатонина на суточный ритм мелатонинобразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста // Журн. АМН Украины. 2004.—Т. 10, № 2.—С. 393–401.
- Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины.—СПб.: Наука, 1998.—310 с.
- Лабунец И.Ф., Бутенко Г.М. Влияние биологически активных факторов эпифиза на функциональное состояние тимуса и иммунной системы у стареющих животных // Пробл. старения и долголетия.—1992.—№ 3.—С. 280–285.
- Лабунец И.Ф., Бутенко Г.М., Хавинсон В.Х. Влияние биологически активных факторов шишковидной железы на функцию тимуса и клеточный состав костного мозга и селезенки у мышей разного возраста // Бюлл. экспер. биол. мед.—2004.—Т. 137, № 5.—С. 510–512.
- Лабунец И.Ф., Магдич Л.В., Жеребицкий В.М. Эпифиз и возрастные нарушения ритмических колебаний функции надпочечниковых и половых желез у животных // Эндокринология (Украина).—2003.—Т. 8, № 1.—С. 85–92.
- Лабунец И.Ф., Магдич Л.В., Шатило В.Б. Циркадианные взаимоотношения функций тимуса, эпифиза и гипоталамно-надпочечниковой системы у молодых и пожилых людей // Эндокринология.—2004.—Т. 9, № 1.—С. 70–76.
- Лабунец И.Ф., Бутенко Г.М., Драгунова В.А. и др. Пептидные факторы эпифиза и ритмы функций тимуса и костного мозга у животных при старении // Успехи геронтол.—2004.—Вып. 13.—С. 81–89.
- Лабунец И.Ф., Бутенко Г.М., Хавинсон В.Х. и др. Регулирующее влияние пептидов эпифиза на развитие Т-лимфоцитов у мышей линии СВА при старении: роль микроокружения органов иммунной системы и нейроэндокринных факторов // Успехи геронтол.—2003.—Вып. 12.—С. 111–120.
- Лабунец И.Ф., Терешина О.П., Максьюк Т.В. и др. Новые подходы к применению тималина и эпиталамина в стареющем организме // Фармакол. вестн. (Украина).—1997.—№ 1.—С. 45–47.
- Малиновская Н.К. Роль мелатонина в организме человека // Клин. мед.—1998.—№ 10.—С. 15–22.
- Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения).—СПб.: Наука, 1996.—74 с.
- Остроумова М.Н., Дильман В.М. Влияние экстракта эпифиза на порог чувствительности гипоталамуса к ингибирующему эффекту преднизолона // Вопр. онкол.—1972.—№ 11.—С. 53–55.
- Сибаров Д.А., Коваленко Р.И., Ноздрачев А.Д. и др. Влияние пептидов эпифиза на спонтанную электрическую активность пинеалоцитов крыс // Докл. РАН.—2002.—Т. 385, № 4.—С. 568–570.
- Слепушкин В.Д., Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х. и др. Эпифиз, иммунитет и рак: Теоретические и клинические аспекты.—Томск: Изд-во Томского ун-та, 1990.—148 с.
- Слепушкин В.Д., Мордовин В.Ф., Золоев Г.К. и др. Влияние препарата из эпифиза эпиталамина на гонадотроп-

- ную функцию гипофиза // Пробл. эндокринол.—1983.—Т. 29, № 6.—С. 51–54.
33. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение.—СПб.: Наука, 2003.—223 с.
34. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения.—СПб.: ИКФ «Фолиант», 2001.—С. 65–75.
35. Хавинсон В.Х., Шутак Т.С. Применение эпителина при инсулиннезависимом сахарном диабете.—СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000.—64 с.
36. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Анисимов В.Н. Влияние эпителина на свободнорадикальные процессы у человека и животных // Успехи геронтол.—1999.—Вып. 3.—С. 133–142.
37. Хавинсон В.Х., Яковлева Н.Д., Попучиев В.В. и др. Репаративное действие эпителина на ультраструктуру пинеальной железы у облученных крыс // Бюлл. exper. биол. мед.—2001.—Т. 131, № 1.—С. 98–103.
38. Anisimov V.N. Life span extension and cancer risk: myths and reality // Exp. Gerontol.—2001.—Vol. 36, № 7.—P. 1101–1136.
39. Anisimov V.N., Arutjunyan A.V., Khavinson V.K. Effects of pineal peptide preparation Epithalamin on free-radical processes in humans and animals // Neuroendocrinol. Lett. 2001.—Vol. 22, № 1.—P. 9–18.
40. Anisimov V.N., Bondarenko L.A., Khavinson V.Kh. Effect of pineal peptide preparation (epithalamin) on life span and pineal and serum melatonin level in old rats // Ann. N.Y. Acad. Sci.—1992.—Vol. 673.—P. 53–57.
41. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Carcinogenesis and aging IV. Effect of low-molecular-weight factors of thymus, pineal gland and anterior hypothalamus on immunity, tumor incidence and life span of C3H/Sn mice // Mech. Ageing Dev.—1982.—Vol. 19.—P. 245–258.
42. Anisimov V.N., Mylnikov S.V., Khavinson V.K. Pineal peptide preparation epithalamin increases the lifespan of fruit flies, mice, and rats // Mech. Ageing Dev.—1998.—Vol. 103, № 2.—P. 123–132.
43. Anisimov V.N., Mylnikov S.V., Oparina T.I., Khavinson V.K. Effect of melatonin and pineal peptide preparation epithalamin on life span and free radical oxidation in *Drosophila melanogaster* // Mech. Ageing Dev.—1997.—Vol. 97, № 2.—P. 81–91.
44. Arendt J. Melatonin and the mammalian pineal gland.—London: Chapman and Hall, 1995.—331 p.
45. Boguszewska A., Pasternak K. Melatonin and its biological significance // Pol. Merkuriusz. Lek.—2004.—Vol. 17, № 101.—P. 523–527.
46. Chee C.A., Roozendaal B., Swaab D.F. et al. Vasoactive intestinal polypeptide neuron changes in the senile rat suprachiasmatic nucleus // Neurobiol Aging.—1988.—Vol. 9, № 3.—P. 307–312.
47. Cugini P., Touitou Y., Bogdan A. et al. Is melatonin circadian rhythm a physiological feature associated with healthy longevity? A study of long-living subjects and their progeny // Chronobiol. Int.—2001.—Vol. 18, № 1.—P. 99–107.
48. Dawson D. et al. Integrating the actions of melatonin on human physiology // Ann. Med.—1998.—Vol. 30, № 1.—P. 95–102.
49. Dilman V.M., Anisimov V.N., Ostroumova M.N. et al. Study of the antitumor effect of polipeptide pineal extract // Oncology.—1979.—Vol. 36, № 6.—P. 274–280.
50. Goncharova N.D., Vengerin A.A., Khavinson V.Kh., Lapin B.A. Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal functions of the pineal gland and the pancreas // Exp. Gerontol.—2005.—Vol. 40, № 1–2.—P. 51–57.
51. Greenberg L.H., Weiss B. Beta-adrenergic receptors in aged rat brain: reduced number and capacity of pineal to develop supersensitivity // Science.—1978.—Vol. 201.—P. 61–63.
52. Henden T., Stokkan K.A., Reiter R.J. et al. The age-associated reduction in pineal beta-adrenergic receptor density is prevented by life-long food restriction in rats // Biol. Signals.—1992.—Vol. 1.—P. 34–39.
53. Hendrick J.C., Crasson M., Hagelstein M.T. et al. Urinary excretion of 6-sulphatoxymelatonin in normal subjects: statistical approach to the influence of age and sex // Ann. Endocrinol. (Paris).—2002.—Vol. 63, № 1.—P. 3–7.
54. Hofman M.A., Swaab D.F. Alterations in circadian rhythmicity of the vasopressin-producing neurons in the human suprachiasmatic nucleus with aging // Brain Res.—1994.—Vol. 651.—P. 134–142.
55. Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases // Exp. Gerontol.—2004.—Vol. 39, № 11–12.—P. 1723–1729.
56. Khavinson V.Kh. Peptides and Ageing // Neuroendocrinol. Lett.—2002.—Vol. 23, Suppl. 3. Special Issue.—P. 111–114.
57. Khavinson V., Goncharova N., Lapin B. Synthetic tetrapeptide epithalamin restores disturbed neuroendocrine regulation in senescent monkeys // Neuroendocrinol. Lett.—2001.—Vol. 22.—P. 251–254.
58. Magri F., Sarra S., Cinchetti W. et al. Qualitative and quantitative changes of melatonin levels in physiological and pathological aging and in centenarians // Pineal Res.—2004.—Vol. 36, № 4.—P. 256–261.
59. Meisami F. Aging of the nervous system: sensory changes // Physiological Basis of Geriatrics / Timiras P.S. (Ed.).—New York: MacMillan, 1988.—P. 156–178.
60. Pazo D., Cardinali D.P., Cano P. et al. Age-related changes in 24-hour rhythms of norepinephrine content and serotonin turnover in rat pineal gland: effect of melatonin treatment // Neurosignals.—2002.—Vol. 11, № 2.—P. 81–87.
61. Pevet P. Melatonin and biological rhythms // Therapie.—1998.—Vol. 53, № 5.—P. 411–420.
62. Pierpaoli W., Dall'Ara A., Pedniss E., Regelson W. The pineal control of aging: the effects of melatonin and pineal grafting on the survival of older mice // Ann. N.Y. Acad. Sci.—1991.—Vol. 621.—P. 291–313.
63. Pierpaoli W., Bulian D., Dall'Ara A. et al. Circadian melatonin and young-to-old pineal grafting postpone aging and maintain juvenile conditions of reproductive functions in mice and rats // Exp. Gerontol.—1997.—Vol. 32, № 4–5.—P. 587–602.
64. Reiter R.J., Richardson B.A., Johnson L.Y. et al. Pineal melatonin rhythm: reduction in aging Syrian hamsters // Science.—1980.—Vol. 210.—P. 1372–1373.
65. Reiter R.J., Craft C.M., Johnson J.E. et al. Age-associated reduction in nocturnal pineal melatonin level in female rats // Endocrinology.—1981.—Vol. 109.—P. 1295–1297.
66. Roozendaal B., van Gool W.A., Swaab D.F. et al. Changes in vasopressin cells of the rat suprachiasmatic nucleus with aging // Brain Res.—1987.—Vol. 409, № 2.—P. 259–264.
67. Ruzsas C., Ghosh M., Rekesi Z., Mess M. Melatonin secretion of the rat pineal gland in response to norepinephrine in different types of the anovulatory syndrome // Neurobiology.—1997.—Vol. 5.—P. 413–421.
68. Swaab D.F., Fliers E., Partiman T.S. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia // Brain Res.—1985.—Vol. 342.—P. 37–44.
69. Tang F., Hadjucinstaninou M., Pang S.F. Aging and diurnal rhythms of pineal serotonin, 5-hydroxyindolacetic acid, norepinephrine, dopamine and serum melatonin in the male rats // Neuroendocrinology.—1985.—Vol. 40.—P. 160–164.
70. Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance // Exp. Gerontol.—2001.—Vol. 36, № 7.—P. 1083–1100.
71. Waldhauser F., Kovacs J., Reiter E. Age-related changes in melatonin levels in humans and its potential consequences for sleep disorders // Exp. Gerontol.—1998.—Vol. 33, № 7–8.—P. 759–772.
72. Wetterberg L., Bergiannaki J.D., Paparrigopoulos T. et al. Normative melatonin excretion: a multinational study // Psychoneuroendocrinology.—1999.—Vol. 24, № 2.—P. 209–226.
73. Yu H.-S., Reiter R.J. (Eds.) Melatonin. Biosynthesis, physiological effects, and clinical applications.—Boca Raton: CRC Press, 1993.—527 p.

74. Zawilska J.B., Nowak J.Z. Melatonin: from biochemistry to therapeutic applications // *Pol. J. Pharmacol.*—1999.—Vol. 51, № 1.—P. 3–23.

75. Zhao Z.Y., Xie Y., Fu Y.R. et al. Aging and circadian rhythm of melatonin: a cross-sectional study of Chinese subjects 30–110 yr of age // *Chronobiol. Intern.*—2002.—Vol. 19, № 6.—P. 1171–1182.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 74–85

O.V. Korkushko¹, B.A. Lapin², N.D. Goncharova², V.Kh. Khavinson³, V.B. Shatilo¹, A.A. Vengerin², I.A. Antonuk-Scheglova¹, L.V. Magdich¹

NORMALIZING EFFECT OF THE PINEAL GLAND PEPTIDES ON THE DAILY MELATONIN RHYTHM IN OLD MONKEYS AND ELDERLY PEOPLE

¹ Institute of Gerontology of the Ukrainian AMS, 67 Vyshgorodskaya ul., Kiev-114, 04114 Ukraine; vshatilo@ukr.net;

² Institute of Medical Primatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Sochi-Adler, Veseloye-1, ndgoncharova@mail.ru; ³ St.Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology NWB RAMS, 3 Dynamo pr., St.Petersburg 197110, Russia; e-mail: ibg@gerontology.ru

In the course of aging both monkeys and people reveal decreased night and average daily level of melatonin in the blood plasma and reduced hormone circadian rhythm amplitude, which evidence the disorder of the pineal gland melatonin releasing function. Peptide preparations of the pineal gland (Epithalamin – a complex of peptides isolated from the pineal gland and Epitalon – synthetic tetrapeptide) recover night release of endogenous melatonin and lead to the normalization of the hormone circadian rhythm in the blood plasma. In elderly people Epithalamin and Epitalon modulate pineal gland functional state: people with pineal gland functional insufficiency report an increase of night melatonin level. The preparations of the pineal gland, effectively increasing melatonin concentration and having no side effects, can be used in clinical geriatric practice.

Key words: pineal gland, daily melatonin rhythm, young and old monkeys, elderly people.

И.Ф. Лабунец

ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФАКТОРОВ ТИМУСА НА МЕЛАТОНИН-ОБРАЗУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ЭПИФИЗА У ЖИВОТНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА: ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Институт геронтологии АМН Украины, ул. Вышгородская, 67, Киев-114, 04114 Украина; e-mail: admin.@geront.kiev.ua

У взрослых и старых мышей линии СВА исследованы изменения мелатонин-образующей функции эпифиза под действием биологически активных факторов тимуса, а также участие глюкокортикоидов в реализации их влияния. Установлено, что у взрослых мышей после одной инъекции тимического препарата тималин изменения концентрации мелатонина в сыворотке крови имели фазовый характер (повышение через 3 ч и снижение через 24 ч). Активация функции эпифиза зависит от сезона года и сочетается с повышением в крови уровня тимического сывороточного фактора (ТСФ, тимулин) и снижением концентрации кортикостерона. Супернатант стромы тимусов взрослых мышей, в котором содержание ТСФ было высоким, усиливал *in vitro* мелатонин-образующую функцию эпифиза. У старых мышей тималин *in vivo* и тимический супернатант *in vitro* не оказали влияния на функцию эпифиза. Отмечено повышение уровня ТСФ и отсутствие изменений концентрации кортикостерона у старых мышей, получивших тималин. Обсуждаются значение и механизмы влияния факторов тимуса на функцию эпифиза во взрослом организме и их особенности при старении.

Ключевые слова: тималин, тимический сывороточный фактор, мелатонин, кортикостерон, возраст, мыши.

В иммуно-эндокринных взаимодействиях особое значение имеют связи, которые реализуются на уровне центральных органов этих систем, а именно тимуса и эпифиза [7, 19, 26]. Так, установлено, что у взрослых мышей после эпифизэктомии уменьшается масса и клеточность тимуса, нарушается структура его секреторного компонента [18, 20]. Эти изменения сочетаются со снижением интенсивности клеточных и гуморальных иммунных реакций. Мы показали, что у взрослых мышей с фармакологической блокадой функции эпифиза существенно снижается в крови уровень одного из гормонов тимуса — тимического сывороточного фактора (ТСФ, тимулин), который влияет на дифференцировку Т-лимфоцитов и их функциональные свойства, взаимодействует с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой [3, 9, 19]. В то же время после введения мелатонина или у животных с усиленной мелатонин-образующей функцией эпифиза уровень ТСФ в крови и интенсивность иммунных реакций существенно увели-

чиваются [9, 20]. Положительное влияние факторов эпифиза на иммунную систему ослабевает у животных с удаленным тимусом [9].

Значительно меньше известно о влиянии тимуса на эпифиз. Показано, что у тимэктомированных животных изменяется ритмичность некоторых иммунологических показателей и глюкокортикоидной функции коры надпочечников [10]. Поскольку мелатонин является регулятором биоритмов иммунной и гипофизарно-надпочечниковой систем [7, 12, 20], можно предположить, что факторы тимуса способны оказать влияние на мелатонин-образующую функцию эпифиза. Пути реализации такого влияния остаются недостаточно изученными.

Большой интерес вызывает исследование связи функционального состояния тимуса и функционального состояния эпифиза при старении.

С возрастом концентрация мелатонина в эпифизе и крови, а также ритмичность его колебаний изменяются [7, 23]. Возрастные нарушения ритма ТСФ опережают таковые периферического звена иммунной системы, тогда как введение стареющим мышам биологически активного фактора тимуса «тималин» приводит к улучшению некоторых из них [7, 10].

Цель работы — исследование в эксперименте изменения мелатонин-образующей функции эпифиза под действием факторов тимуса; оценка значения возраста и функции коры надпочечников в реализации их влияния.

Материалы и методы исследований

Эксперимент был проведен на взрослых (3–4 мес) и старых (23–24 мес) мышах линии СВА (питомник Института геронтологии АМН Украины). Для изучения влияния факторов тимуса на мелатонин-образующую функцию эпифиза у мышей использовали подходы *in vivo* и *in vitro*.

In vivo. В этой серии экспериментов оценивали действие биологически активного фактора тимуса тималина на динамику изменений мелатонин-образующей функции эпифиза, колебания последней в зависимости от сезона, а также изучали возможные

механизмы влияния препарата на функцию эпифиза. Для исследования динамики изменений функции эпифиза тималин вводили взрослым ($n=14$) и старым ($n=11$) мышам однократно, подкожно, в разовой дозе 5,0 мг на 100 г массы тела животного. Исследования проведены через 20 мин и 3 ч после инъекции препарата. Сезон экспериментов — осень. При изучении сезонных особенностей влияния тималина на функцию эпифиза его вводили взрослым ($n=21$) и старым ($n=21$) мышам один раз, подкожно, весной или осенью, разовая доза препарата 5,0 мг на 100 г массы. Исследования выполнены в тех же сезонах, через 3 ч (у взрослых мышей) и 24 ч (у взрослых и старых мышей) после инъекции.

Контрольные группы взрослых ($n=31$) и старых ($n=21$) мышей получили соответствующее количество инъекций 0,9 % раствора хлорида натрия.

В день исследований мышей указанных выше групп декапитировали под эфирным наркозом. Сыворотку крови хранили при -20°C в течение 2 мес и использовали для определения концентрации мелатонина. Кроме того, при изучении эндокринных механизмов влияния тималина *in vivo* на функцию эпифиза в сыворотке крови мышей оценивали уровень ТСФ и кортикостерона. Нами установлено, что тималин изменяет уровень ТСФ и глюкокортикоидов в крови мышей [10].

In vitro. В этой серии экспериментов исследовали возможность непосредственного влияния факторов тимуса на мелатонин-образующую функцию эпифиза взрослых и старых мышей. В качестве тимического фактора использовали супернатант трехчасовых культур стромы тимусов взрослых интактных мышей с известным содержанием ТСФ. Для получения такого супернатанта из тимуса этих мышей ($n=5$) выделяли клетки, а оставшуюся стромальную ткань инкубировали в среде 199 в объеме 1×10^{-3} л при 37°C в течение 3 ч [8]. Затем у интактных взрослых ($n=16$) и старых ($n=16$) мышей выделяли эпифизы, которые разделили на контрольную и опытную группы. Эпифизы контрольных взрослых и старых мышей инкубировали в $1,5 \times 10^{-4}$ л среды 199 при 37°C в течение 3 ч в атмосфере, которая состояла из 95 % O_2 и 5 % CO_2 [24]. Эпифизы подопытных взрослых и старых мышей инкубировали в тех же культуральных условиях, но в присутствии $1,0 \times 10^{-4}$ л тимического супернатанта. После инкубации культуральную среду эпифизов всех групп животных экстрагировали дихлорметаном в объеме 5×10^{-4} л и экстракт выпаривали в токе азота при комнатной температуре. После выпаривания осадок растворяли в $2,0 \times 10^{-4}$ л бидистиллированной воды и использовали для определения концентрации мелатонина.

Поскольку тималин положительно действует на измененную структуру секреторного компонента тимуса животных, а его синтетический аналог вилон усиливает пролиферацию эпителиальных клеток тимуса в старых культурах [14, 15], мы в опытах *in vitro* также оценили возможность прямого влияния препарата на способность стромы тимусов мышей разного возраста к секреции ТСФ. С этой целью строму, выделенную из тимусов мышей разного возраста инкубировали при 37°C в течение 3 ч с тималином (0,1 мг в 1,0 мл среды 199). Затем строму тимусов трижды отмывали средой 199 от препарата и снова инкубировали

при 37°C в течение 3 ч в среде 199 в объеме 1×10^{-3} л. Контроль — стромы тимусов, инкубированные в среде 199 без препарата. Затем в контрольных и опытных супернатантах стромы тимусов определяли содержание тимического гормона.

Для определения уровня ТСФ в супернатанте стромы тимусов и сыворотке периферической крови мышей использовали метод Vach J.F. et al. [16]. Метод основан на восстановлении тимическим гормоном чувствительности спонтанных розетко-образующих клеток селезенки взрослых тимэктомированных мышей к азотиоприну. Результаты выражали в виде \log_2 титра гормона.

Концентрацию мелатонина в сыворотке периферической крови и культуральной среде эпифизов оценивали радиоиммунологическим методом с помощью тест-набора «Melatonin-RIA» фирмы «Biosource» (Бельгия). Результаты выражали в виде пг/железу [24].

Концентрацию кортикостерона в сыворотке периферической крови определяли с помощью кортикостероид-связывающего глобулина, полученного из сыворотки крови самок крыс [21].

Полученные данные обрабатывали статистически с помощью *t*-критерия Стьюдента [11].

Обсуждение результатов

Влияние биологически активных факторов тимуса *in vivo* на функцию эпифиза у мышей разного возраста

Результаты исследований динамики изменений мелатонин-образующей функции эпифиза у мышей разного возраста после одной инъекции тималина представлены в табл. 1. Если у взрослых мышей концентрация мелатонина существенно увеличилась через 3 ч после введения препарата, то у старых мышей в эти сроки исследования значения показателя не отличались от контрольной группы. В более ранние сроки концентрация мелатонина имела тенденцию к уменьшению независимо от возраста животных.

Таблица 1

Концентрация мелатонина в крови взрослых и старых мышей в разные сроки после одной инъекции тималина, пмоль/л

Возрастная группа мышей	Препарат	Сроки исследования	
		20 мин	3 ч
Взрослые, получившие:	0,9% NaCl (контроль)	403,7±164,3 (n=5)	51,8±13,6** (n=6)
	Тималин	280,8±109,2 (n=7)	236,5±78,1* (n=7)
Старые, получившие:	0,9% NaCl (контроль)	233,1±123,4 (n=5)	97,2±6,0 (n=6)
	Тималин	74,0±24,7 (n=5)	113,1±36,9 (n=6)

* — $p < 0,05$ по сравнению с мышами соответствующего возраста, получивших 0,9% NaCl; ** — $p < 0,05$ по сравнению с 20 мин. В скобках — количество животных. Исследования проведены осенью.

**Концентрация мелатонина в крови взрослых и старых мышей
через 24 ч после одной инъекции тималина в разные сезоны года, пмоль/л**

Возрастная группа мышей	Препарат	Весна	Осень
Взрослые, получившие:	0,9 % NaCl (контроль)	396,0±160,8 (n=4)	427,4±126,4 (n=6)
	Тималин	690,2±291,5** (n=4)	119,1±6,9* (n=6)
Старые, получившие:	0,9 % NaCl (контроль)	100,2±7,3** (n=4)	466,1±83,9 (n=6)
	Тималин	207,3±69,7 (n=5)	303,2±55,9# (n=6)

* $p < 0,05$ по сравнению с мышами, получившими 0,9 % NaCl; ** $p < 0,05$ по сравнению с осенью; # $p < 0,05$ по сравнению со взрослыми. В скобках — количество животных.

Таблица 3

Титр ТСФ в крови у взрослых и старых мышей в разные сроки после одной инъекции тималина, \log_2

Экспериментальные группы мышей	Препарат	Сроки исследования	
		3 ч	24 ч
Взрослые, получившие:	0,9% NaCl (контроль)	4,3±0,2 (n=6)	5,3±0,5 (n=6)
	Тималин	9,7±0,2* (n=6)	8,0±0,5*.# (n=6)
Старые, получившие:	0,9% NaCl (контроль)	3,0±0,4** (n=6)	4,5±0,2# (n=6)
	Тималин	6,8±0,9*, ** (n=6)	7,3±0,7* (n=6)

* $p < 0,05$ по сравнению с мышами, получившими 0,9 % NaCl. ** $p < 0,05$ по сравнению со взрослыми мышами. # $p < 0,05$ по сравнению с 3 ч. В скобках — количество животных. Исследования проведены осенью.

При изучении особенностей влияния тималина на мелатонин-образующую функцию эпифиза в зависимости от сезона получены следующие результаты. Через 3 ч после введения препарата взрослым мышам весной концентрация мелатонина в крови не отличалась от значений контрольной группы ($p > 0,05$). В то же время в эти сроки исследования осенью концентрация мелатонина в крови взрослых мышей существенно увеличилась (см. табл. 1). Через 24 ч после введения тималина взрослым мышам осенью значения показателя стали ниже, чем в контрольной группе (табл. 2). У старых мышей подобных колебаний концентрации мелатонина в крови не наблюдалось.

Следовательно, у взрослых мышей, в отличие от старых, изменения мелатонин-образующей функции эпифиза после введения тималина имели фазовый характер, и их направление зависело от сезона года.

Влияние биологически активного фактора тимуса *in vitro* на мелатонин-образующую функцию эпифиза у мышей разного возраста

Для проведения этого эксперимента использовали супернатант стромы тимусов взрослых мышей, активность которого оценивали по методу Bach J. F. et al. [16]. В нем \log_2 титра ТСФ был 8, что соответствует высоким значениям тимического гормона [7]. Установлено, что в культуральной среде эпифизов взрослых мышей концентрация мелатонина после инкубации с тимическим супернатантом существенно выше, чем в контрольных образцах (соответственно $34,5 \pm 4,9$ пг/железу, $n=8$ и

$22,4 \pm 3,3$ пг/железу, $n=8$, $p < 0,05$). У старых мышей значения показателя в контроле и опыте существенно не различались и составили соответственно $14,3 \pm 0,5$ пг/железу, $n=8$ и $14,8 \pm 0,8$ пг/железу, $n=8$, ($p > 0,05$).

Итак, тимический супернатант, в котором содержание ТСФ было высоким, способен непосредственно изменить мелатонин-образующую функцию эпифиза у взрослых мышей. Для старых мышей такая возможность не установлена.

Влияние тималина на функцию тимуса и коры надпочечников у животных разного возраста

Результаты исследований влияния тималина *in vivo* на титр ТСФ представлены в табл. 3 (сезон исследования — осень). Установлено, что через 3 ч титр ТСФ в периферической крови существенно увеличился независимо от возраста животных. Через 24 ч его значения по-прежнему превышали таковые контрольной группы, но были ниже, чем через 3 ч.

Оказалось, что повышение титра ТСФ в крови старых мышей после введения тималина может быть отчасти связано с прямым активирующим влиянием препарата *in vitro* на способность стромы тимусов к секреции гормона. Так, титр ТСФ в контрольном супернатанте после инкубации с тималином составил соответственно у взрослых мышей $3,8 \pm 0,6$ ($n=5$) и $6,0 \pm 0,9$ ($n=5$), $p > 0,05$, у старых — $1,6 \pm 0,9$ ($n=5$) и $8,7 \pm 1,3$ ($n=5$) ($p < 0,05$).

Концентрация кортикостерона в крови взрослых мышей через 24 ч после введения тималина (сезон ис-

следования — весна) была выше, чем в контроле, и составила соответственно $152,5 \pm 23,9$ нмоль/л ($n=5$) и $83,2 \pm 10,1$ нмоль/л ($n=5$), $p < 0,05$. У старых мышей, получивших тималин, значения показателя в этом сезоне не отличались от контрольных (соответственно $92,4 \pm 19,9$ нмоль/л, $n=5$ и $124,5 \pm 49,4$ нмоль/л, $n=5$, $p > 0,05$).

Следовательно, после введения тималина взрослым мышам в определенные сезоны года титр ТСФ и уровень кортикостерона в периферической крови изменяются. У старых мышей сохраняется реакция тимуса на введение препарата, тогда как реакция надпочечниковых желез исчезает.

Таким образом, по результатам наших исследований *in vivo* и *in vitro* можно заключить, что у взрослых животных биологически активные факторы тимуса влияют на мелатонин-образующую функцию эпифиза. Опыты с введением тималина показали, что изменения концентрации мелатонина в периферической крови имеют фазовый характер: некоторое снижение показателя через 20 мин сменяется значительным повышением через 3 ч и повторным снижением через 24 ч (см. табл. 2). Фазность изменений мелатонин-образующей функции эпифиза свойственна взрослым животным и при действии на организм стрессовых факторов разной природы (гипотермия, облучение, гипокинезия, иммунизация) [2, 5]. Нами установлено, что у взрослых мышей, иммунизированных Т-зависимым антигеном, характер колебаний концентрации мелатонина в крови в индуктивную фазу иммунного ответа совпадает с таковым титра ТСФ [6]. В этом исследовании показано также совпадение динамики колебаний уровня мелатонина и тимического гормона у взрослых животных, получивших тималин (повышение через 3 ч и снижение через 24 ч по сравнению с 3-часовым интервалом). Хотя сроки активации мелатонин-образующей функции эпифиза у иммунизированных мышей и после введения тималина были разными, однотипность характера изменений в крови уровня мелатонина и титра ТСФ может быть подтверждением их связи. Повышение титра ТСФ в супернатанте стромы тимусов взрослых мышей после инъекции тималина отражает истинную активацию функции тимуса [10]. Причем, подобное изменение уровня гормона в тимическом супернатанте не обусловлено прямым влиянием тималина на секреторный компонент тимуса взрослых мышей. Наши данные согласуются с результатами исследований других авторов, показавших, что в обычных условиях вилон не способен *in vitro* изменить спонтанную выработку тимулина эпителиальными клетками тимуса [13].

Не исключено, что изменение титра ТСФ в крови взрослых мышей после инъекции тималина может быть связано с особенностями колебаний концентрации глюкокортикоидов, к которым обнаружены рецепторы

в эпителиальных клетках тимуса [10, 26]. Нами установлено, что через 24 ч концентрация кортикостерона весной была выше, чем осенью, в то время как у тимического гормона была другая сезонная направленность изменений. Если осенью титр ТСФ существенно увеличился после инъекции тималина (см. табл. 3), то весной (по предварительным данным) он не изменился и составил соответственно $5,3 \pm 0,3$ против $4,5 \pm 0,2$ в контроле. При этом необходимо отметить сложность и неоднозначность связей между гормонами тимуса и глюкокортикоидами, действие которых может быть как угнетающим, так и стимулирующим [6, 10, 17, 26].

Следовательно, по нашим данным, в механизме влияния тималина на концентрацию мелатонина в крови взрослых мышей имеет значение изменение титра ТСФ и уровня кортикостерона. При этом тимический гормон способен непосредственно активировать мелатонин-образующую функцию эпифиза.

Изменение концентрации мелатонина в условиях модуляции содержания тимических факторов важно при реализации циркадианных взаимодействий функций тимуса и эпифиза во взрослом организме [7]. Взаимосвязь функций этих желез имеет также значение при адаптивных изменениях иммунной системы у иммунизированных животных в зависимости от сезона года. Так, нами показано, что у взрослых мышей в ранние сроки после введения Т-зависимого антигена (через 15–20 мин) титр ТСФ в крови существенно увеличивается [6]. Тимические гормоны, наряду с другими биологически активными факторами активированных антигеном клеток иммунной системы, играют роль афферентного сигнала для гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, который значительно усиливает ее активность [4, 17]. Резкое повышение концентрации глюкокортикоидов в крови в индуктивную фазу иммунного ответа способствуют снижению функции высокочувствительных к их действию Т-супрессоров [4, 17]. Содержание последних в селезенке осенью значительно ниже, чем весной, тогда как сила иммунного ответа, наоборот, выше [10, 22]. При этом степень активации функционального состояния тимуса и коры надпочечников в ранние сроки после действия антигенного стимула зависит от сезона года и более выражена осенью, чем весной [6]. В данном исследовании показано, что выраженность активации функции эпифиза (через 3 ч) в условиях гиперфункции тимуса также выше осенью. Известно, что мелатонин повышает количество Т-хелперов и регулирует экспрессию рецепторов к глюкокортикоидам на клетках тимуса [20, 25].

Поскольку эпифиз включается в развитие адаптивных реакций организма [1, 12], не исключено, что влияние гормонов тимуса на концентрацию глюкокортикоидов в крови реализуется не только на уровне гипоталамуса и гипофиза [17], но и эпифиза. Активация

мелатонин-образующей функции эпифиза сменяется через 24 ч ее ослаблением (см. табл. 2), которое, скорее всего, направлено на ограничение сверхмерного усиления активности гипофизарно-надпочечниковой системы, в частности в условиях антигенной нагрузки [6]. Возможность существования такого механизма при действии на организм взрослых животных стрессовых стимулов показана другими авторами [2]. Мы полагаем, что определенные фазовые отношения, которые складываются между концентрацией мелатонина, ТСФ и кортикостерона в отдельные сезоны года, играют важную роль для цирканнуальных колебаний иммунного ответа у взрослых животных.

При старении факторы тимуса действуют на эпифиз иначе. Так, мы не наблюдали активирующего влияния тималина *in vivo* на мелатонин-образующую функцию эпифиза старых мышей, несмотря на то, что через 3 ч после инъекции препарата титр ТСФ был высоким (см. табл. 3). При этом изменился механизм влияния тималина на секреторный компонент тимуса. Кроме того, мы не обнаружили *in vitro* активирующего влияния тимического супернатанта с высоким содержанием ТСФ на функцию эпифиза у старых животных. Снижение чувствительности эпифиза к действию тимических факторов, в частности ТСФ, может быть связано с возрастными структурными нарушениями в эпифизе [23].

Кроме того, для изменений сезонной реакции мелатонин-образующей функции эпифиза на введение тимических факторов могут иметь значение особенности эндокринного баланса стареющего организма [13]. Нами установлено, что у старых мышей содержание кортикостерона осенью было существенно выше, чем весной, тогда как у взрослых мышей показатели в эти сезоны не различались [10]. Избыток глюкокортикоидов у старых животных может ослабить мелатонин-образующую функцию эпифиза, а также активирующее влияние тимических факторов на нее [1, 23]. По-видимому, при старении складываются иные, чем во взрослом организме, взаимоотношения между тимусом и эпифизом, а также между этими железами и корой надпочечников. Это может способствовать возрастным нарушениям не только циркадианных, но и цирканнуальных колебаний функций иммунной системы [7]. Так, у старых мышей в ранние сроки после введения Т-зависимого антигена, в отличие от взрослых животных, уровень тимического гормона не повышался [6]. Концентрация мелатонина и кортикостерона в крови старых иммунизированных мышей также не изменяется [5, 6]. При этом осенью количество Т-супрессоров в селезенке остается высоким, а концентрация антител резко уменьшается [10]. И так, исследования в условиях антигенной нагрузки показали патогенетическое значение возрастного ослабления эндокринной функции тимуса для формирования измененной сезонной реакции эпифиза и коры надпочечников на антиген [5, 6].

Заключение

Таким образом, полученные ранее данные, а также результаты этого исследования позволили нам установить существование во взрослом организме реципрокных связей между функционированием тимуса и эпифиза. При старении характер связи между этими железами нарушается, что может иметь значение для формирования возрастной дисфункции иммунной системы.

Тималин для исследований был любезно предоставлен чл.-кор. РАМН проф. В.Х. Хавинсоном.

Литература

1. Бондаренко Л.А. Современные представления о физиологии эпифиза // *Нейрофизиология*.—1997.—Т. 29, № 3.—С. 212–233.
2. Бондаренко Л.А., Губина-Вакулик Г.И. Морфо-функциональные изменения пинеальной железы в динамике адаптации к гипотермии // *Рос. физиол. журн.*—2001.— Т. 87, № 2.—С. 1643–1649.
3. Иммунология гормонов тимуса / Под ред. Гриневича Ю.А., Чеботарева В.Ф.—Киев: Здоров'я, 1989.—152 с.
4. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система.—Л.: Наука, 1988.—351 с.
5. Лабунец І.Ф. Вікові зміни мелатонінотворювальної функції епіфіза у імунізованих Т-залежним антигеном мишей лінії СВА // *Фізіол. журн.*—2005.—Т. 51, № 4.—С. 45–50.
6. Лабунец І.Ф. Вікові особливості функції тимуса та кори надниркових залоз у імунізованих Т-залежним антигеном мишей лінії СВА // *Фізіол. журн.*—2005.—Т. 51, № 1.—С. 77–83.
7. Лабунец І.Ф. Влияние мелатонина на биоритмы функционального состояния тимуса, иммунной системы и коры надпочечников у пожилых людей // *Пробл. старения и долголетия*.—2005.—Т.14, № 4.—С. 313–322.
8. Лабунец І.Ф., Бутенко Г.М. Влияние биологически активных факторов эпифиза на функциональное состояние тимуса и иммунной системы у стареющих животных // *Пробл. старения и долголетия*.—1992.—Т.2, № 3.—С. 280–285.
9. Лабунец І.Ф., Бутенко Г.М. Вплив змін функції епіфіза на стан центральної та периферичної ланок імунної системи у мишей // *Фізіол. журн.*—1993.—Т.39, № 5–6.—С. 40–46.
10. Лабунец І.Ф., Драгунова В.О., Магдич Л.В., Копилова Г.В. Вплив модуляції функції тимуса на цирканнуальний ритм функціонального стану кісткового мозку у мишей лінії СВА // *Пробл. старения и долголетия*.—2005.—Т. 14, № 1.—С. 27–33.
11. Лакин Г.Ф. Биометрия.—М.: Высшая школа, 1973.—343 с.
12. Малиновская Н.К. Роль мелатонина в организме человека // *Клин. мед.*—1998.—Т. 76, № 10.—С. 15–22.
13. Старение мозга / Под общ. ред. акад. АН УССР В.В. Фролькиса.—Л.: Наука, 1992.—277 с.
14. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения.—СПб.: ИКФ «Фолиант», 2001.—160 с.
15. Хавинсон В.Х., Ярилин А.А., Синицкая Н.С. и др. Влияние вилона и эпиталона на секреторную активность тимусных эпителиальных клеток и дифференцировку тимоцитов // В кн.: Новые данные о редких и распространенных заболеваниях / Сб. науч. тр. под ред. чл.-кор. РАМН, засл. деят. науки РФ, проф. Н.М. Аничкова.—СПб., 2003.—С. 211–218.
16. Bach J.F., Dardenne M., Bach M.A. Demonstration of a circulation thymic hormone in mouse and in man // *Transplant. Proc.*—1973.—Vol. 1, № 1.—P. 99–104.

17. Besedovsky H.J., del Rey A. Immunoneuroendocrine interactions: facts and hypotheses // *Endocrine Reviews*.—1996.—Vol. 17, № 1.—P. 64–102.
18. Fabris N., Vocchegiani E., Provinciali M. Plasticity of neuroendocrine-thymus interaction during aging // *Exp. Gerontol.*—1997.—Vol. 32, № 4–5.—P. 415–429.
19. Goya R.G., Bolognani F. Homeostasis, thymic hormones and aging // *Gerontology*.—1999.—Vol. 45, № 3.—P. 174–178.
20. Guerrero J.M., Reiter R.J. Melatonin-immune system relationships // *Current Topics in medical chemistry*.—2002.—Vol. 2, № 2.—P. 167–179.
21. Henning S.G. A sensitive and convenient method for measurement of corticosterone in rat serum // *Steroids*.—1980.—Vol. 35, № 6.—P. 673–683.
22. Prendergast B.J., Nelson R.J., Zucker I. Mammalian seasonal rhythms: behavior and neuroendocrine substrates // *Hormone, brain and behavior*.—Elsevier Science (USA), 2002.—P. 93–156.
23. Reiter R.J. Experimental observations related to the utility of melatonin in attenuating age-related diseases // *Adv. Gerontology (St. -Petersburg)*.—1999.—№ 3.—P. 121–132.
24. Richardson B.A., Yaga K., Reiter R.J., Morton D.L. Pulsed static magnetic field effects on in-vitro pineal indolamine metabolism // *Biochem. Biophys. Acta*.—1997.—Vol. 1137.—P. 59–64.
25. Saintz R.M., Mayo J.C., Reiter R.J. et al. Melatonin regulates glucocorticoids receptor an answer to its antiapoptotic action in thymus // *FASEB J.*—1999.—Vol. 13, № 12.—P. 1547–1556.
26. Savino W., Dardenne M. Neuroendocrine control of thymus physiology // *Endocrine reviews*.—2000.—Vol. 21, № 4.—P. 412–443.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 86–91

I.F. Labunets

THYMIC FACTORS INFLUENCE ON MELATONIN-PRODUCING PINEAL FUNCTION IN MICE OF DIFFERENT AGE: THE POSSIBLE MECHANISMS

Institute of Gerontology of AMS Ukraine, Kiev; 67 Vyshgorodskaya ul., Kiev-114, 04114 Ukraine;
e-mail: admin@geront.kiev.ua

The aging peculiarities of thymic factors influence on pineal gland function in CBA mice were investigated. Significant increase of melatonin serum level in 3 h and decrease in 24 h after one injection of thymic preparation «thymalin» in adult mice was shown. The activating influence of thymalin was depended on season and linked with increase of thymic serum factor (FTS, thymulin) level and decrease of corticosterone blood level. Thymic stroma supernatant of adult mice, which had high level of FTS, intensified in vitro melatonin-producing pineal function. The activating influence of thymic factors *in vivo* and *in vitro* on pineal function in old mice was not revealed. FTS content increased and corticosterone level did not change in old mice after injection of thymalin. The mechanisms of thymic factors influence on melatonin level in adult organism and their peculiarities in aging were discussed.

Key words: thymalin, thymic serum factor, melatonin, corticosteron, age, mice.

Г.И. Губина-Вакулик¹, Л.А. Бондаренко², Н.Н. Сотник²**ДЛИТЕЛЬНОЕ КРУГЛОСУТОЧНОЕ ОСВЕЩЕНИЕ КАК ФАКТОР
УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ ПИНЕАЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**¹ Харьковский государственный медицинский университет, 61022 Украина, г. Харьков, пр. Ленина, 4;² Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины, 61002, Украина, г. Харьков, ул. Артема, 10;
e-mail: chrono@bk.ru

На молодых половозрелых кроликах породы шиншилла, содержащихся в условиях круглосуточного освещения в течение 5 мес, изучена динамика изменений структуры пинеальной железы. Установлена постепенная, прогрессирующая во времени утеря паренхимы органа, возникающая вследствие массовой гибели (путем апоптоза) функционирующих с перенапряжением пинеалочитов, что указывает на развитие гипопинеализма. Круглосуточное освещение следует рассматривать как фактор, способствующий ускоренному старению пинеальной железы.

Ключевые слова: пинеальная железа, старение, гипопинеализм.

Известно, что фотопериод играет определенную роль в синхронизации циркадных и циркадианных ритмов функционирования живых существ, обеспечивая всем органам и системам условия для проявления максимальной активности днем и отдыха ночью [9, 12, 13]. На протяжении тысячелетий у разных представителей животного мира, включая человека, выработались механизмы регуляции, посредством которых изменения окружающей среды вызывают соответствующие изменения на уровне клетки, органа, системы и организма в целом [5]. Центральным органом, обеспечивающим организм информацией об изменениях светового режима, считается пинеальная железа (эпифиз мозга, шишковидное тело). Вместе с тем исторически совсем недавно, а именно после появления электричества и его повсеместного использования в быту, уклад жизни современного человека коренным образом изменился. Изменения вызваны, прежде всего, искусственным увеличением продолжительности светового дня, которое неизбежно влияет на образ жизни всех слоев населения (начиная с маленьких детей и заканчивая стариками). Более того, ряд людей (в основном, лиц репродуктивного возраста) значительную часть своей жизни проводят в условиях круглосуточного освещения. Это связано не только с работой в ночное время, но и с ночным так называемым «отдыхом», что в последние годы находит все большее распространение и в нашей стране. Теперь уже хорошо известно, что полноценный здоровый сон невозможен без участия гормона мелатонина, который в норме вы-

рабатывается в нейроэндокринных клетках пинеальной железы — пинеалоцитах ночью в условиях отсутствия света [11, 15], тогда как днем доминирует продукция серотонина. Кроме мелатонина и серотонина (индоламина) пинеальная железа в тех же пинеалоцитах вырабатывает несколько десятков пока еще мало изученных биологически активных полипептидов.

В настоящее время имеется достаточно большой массив научной литературы, свидетельствующей о том, что активно функционирующая пинеальная железа, благодаря, прежде всего, своему гормону мелатонину, способна предупреждать процессы старения [2, 3, 7], в связи с чем препараты мелатонина стали использовать в клинической практике в качестве геропротектора [1, 14, 16, 17]. Несомненный интерес представляют также имеющиеся данные о том, что в пинеальной железе возрастные изменения начинают проявляться значительно раньше, чем в других железах внутренней секреции и в других системах организма [10]. Исходя из вышеизложенного, авторы данной работы предположили, что длительное освещение в ночное время способствует не только угнетению мелатонин-образующей функции пинеальной железы, что общеизвестно, но и ускорению процессов старения этого органа.

Целью настоящего исследования явилось установление динамики морфофункциональных изменений пинеальной железы в условиях длительного круглосуточного освещения.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 20 молодых половозрелых кроликах-самцах породы шиншилла, содержащихся в стандартных условиях вивария. Животных разделили на 2 группы: контрольных содержали в условиях естественной смены дня и ночи, а подопытных — в условиях круглосуточного освещения (днем естественный солнечный свет, ночью электрический). Уровень освещенности в клетках составлял от 30 до 40 люкс. Продолжительность эксперимента 5 месяцев. Через 1, 3 и 5 мес после начала световой экспозиции животных (по 5 кроликов в группе) выводили из эксперимента под наркозом (с использованием тиопентала

натрия) согласно с «Общими этическими принципами проведения экспериментов на животных» [8].

После извлечения пинеальные железы контрольных и подопытных животных фиксировали в 10 % формалине, проводили через спирты нарастающей концентрации и заливали в парафин, после чего изготавливали срезы толщиной не более 5 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином и галлоцианином по Эйнарсону. Изучение микропрепаратов производили при помощи микроскопа Olympus BX-41 (Япония). Дополнительным критерием оценки морфофункционального состояния пинеалоцитов служили данные измерения их ядер, что осуществлялось с помощью компьютерных изображений микропрепаратов, полученных с помощью цифровой фотокамеры. Цифровой материал подвергали статистической обработке с использованием *t*-критерия Стьюдента, математический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ фирмы Microsoft «EXCEL-5.0».

Обсуждение результатов

Пинеальная железа у интактного половозрелого кролика имеет конусовидную либо каплевидную форму. Изучение морфофункционального состояния показало, что паренхима органа хорошо сохранена, а признаки возрастной инволюции не выражены (рис. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что в дистальном отделе железы расположены плотно прилегающие друг к другу пинеалоциты небольшого размера. Большинство этих клеток имеют мелкое темноватое (чаще неправильной формы) ядро и незначительное содержание РНК в цитоплазме. Это так называемые «запасные» клетки, находящиеся в спокойном состоянии. Среди них диффузно расположены клетки с большим овальным эухромным ядром и достаточно заметным содержанием РНК в цитоплазме, которые в данный момент специализируются на продукции полипептидов.

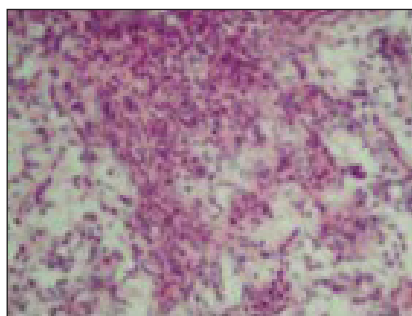


Рис. 1. Структура пинеальной железы интактного молодого половозрелого кролика. Паренхима сохранена, отмечается наличие групп клеток различного морфофункционального состояния: с эозинфильной цитоплазмой и с прозрачными цитоплазматическими вакуолями.

Большое количество пинеалоцитов выглядят малоактивными.

Здесь и на рис. 2–4: Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 400.

Одновременно в центральной части органа присутствуют преимущественно пинеалоциты, специализирующиеся на биосинтезе веществ индоламиновой природы: имеются темноватые более крупные ядра и объемная вакуолизированная цитоплазма. По периферии центральной части железы встречаются так называемые псевдоальвеолы, иногда встречаются небольшие пустоты, сформировавшиеся вследствие апоптоза некоторых пинеалоцитов, исчерпавших свои функциональные возможности. Описанная картина свидетельствует о том, что пинеальная железа интактного кролика находится в состоянии высокой функциональной активности, нацеленной на биосинтез биологически активных веществ индоламиновой и полипептидной природы, и в целом соответствует описанной в литературе.

Исследование структуры пинеальной железы кроликов через 1 мес пребывания в условиях круглосуточного освещения обнаружило существенные изменения (рис. 2), указывающие на заметную убыль пинеалоцитов и образование на месте погибших клеток пустот, а также заметное уменьшение количества запасных клеток. Функционирующие пинеалоциты — неправильной формы, с более округлым и крупным ядром, в котором обнаруживается мелкодисперсный хроматин; цитоплазма приобретает сетчатый вид, что можно трактовать как интенсивную продукцию индоламинов с одновременным их выведением. Вместе с тем обнаруживаются также пинеалоциты, в ядрах которых отмечается маргинация хроматина, что указывает на начальную стадию форсированного апоптоза [6]. Более того, на препаратах, окрашенных по Эйнарсону, хорошо заметно наличие апоптотических тел, образовавшихся из погибших пинеалоцитов вследствие их чрезмерной и длительной нагрузки. Приведенные данные свидетельствуют о том, что в пинеальной железе подопытных животных уже через 1 мес круглосуточной световой экспозиции происходят выраженные изменения морфофункционального состояния, указывающие на стимуляцию продукции индоламинов, которая, однако, не только не связана с усилением биосинтеза мелатонина, а наоборот, отмечается на фоне резкого снижения концентрации этого гормона в крови [4]. Одновременно в части клеток на фоне морфофункционального истощения появляются признаки и апоптоза, и убыли паренхимы органа.

При изучении морфоструктуры пинеальной железы кроликов, содержащихся в течение 3 мес в условиях круглосуточного освещения, привлекает внимание, прежде всего, прогрессирующее уменьшение объема паренхимы на фоне формирования глиозов и коллагенизированных соединительных септ на периферии железы. Толстые септы разделяют железу на дольки, в которых много огромных пустот и уменьшено количество пинеалоцитов (относительно предыдущего срока), что указывает на значительную утрату пинеалоцитов уже

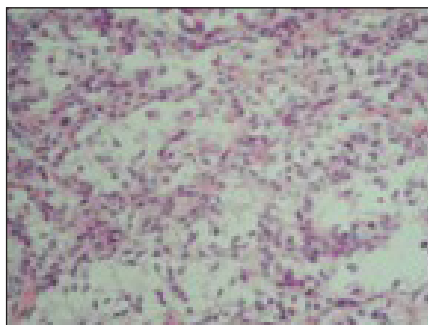


Рис. 2. Структура пинеальной железы молодого половозрелого кролика через 1 мес после содержания в условиях круглосуточного освещения. Уменьшение пинеалоцитов с эозинфильной цитоплазмой, а среди пинеалоцитов с вакуолизированной цитоплазмой местами образуются пустоты.

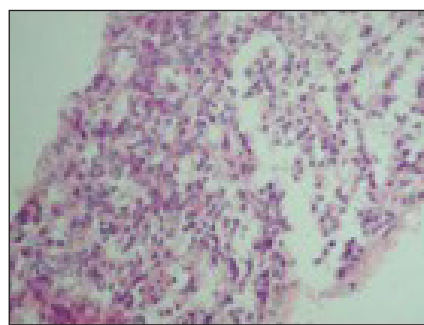


Рис. 3. Структура пинеальной железы молодого половозрелого кролика через 3 мес после содержания в условиях круглосуточного освещения. Образование псевдоальвеол с пустотами в ткани пинеальной железы, многочисленные пинеалоциты с маргинацией хроматина и пикнозом ядер.

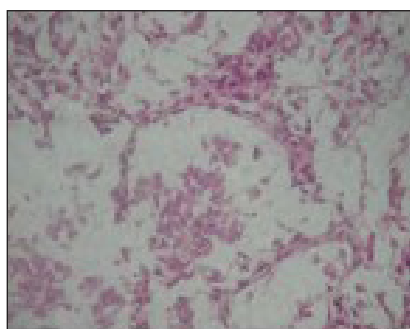


Рис. 4. Структура пинеальной железы молодого половозрелого кролика через 5 мес после содержания в условиях круглосуточного освещения. В ткани пинеальной железы преобладают псевдоальвеолы с малым количеством пинеалоцитов и большими пустотами.

после формирования этих долек (рис. 3). Кроме того, большинство оставшихся пинеалоцитов уже не обнаруживают запасов индоламинов.

При изучении микроструктуры пинеальной железы кроликов через 5 мес после начала световой экспозиции прежде всего обращает на себя внимание продолжающаяся, прогрессирующая во времени убыль паренхимы и образование пустот, а также расширение глиозов на месте гибели пинеалоцитов вследствие их изношенности (рис. 4). Небольшое количество оставшихся пинеалоцитов, специализирующихся на биосинтезе веществ индоламиновой природы, выявляет морфофункциональные признаки отсутствия накопления и запасов индоламинов и гиперхромность ядер. Именно в участках расположения таких пинеалоцитов обнаруживаются многочисленные апоптотические тельца (окраска по Эйнарсону). Одновременно в поле зрения микроскопа иногда наблюдаются одиночные пинеалоциты с очень большими и светлыми ядрами, с мелкодисперсным хроматином, что соответствует высокому уровню продукции в них веществ индоламиновой природы.

Результаты изучения динамики кариометрии пинеалоцитов у кроликов в различные сроки пребывания в условиях круглосуточного освещения приведены в таблице.

Морфометрические показатели ядер пинеалоцитов кроликов в различные сроки после содержания в условиях круглосуточного освещения

Группа животных	Условия эксперимента	Статистический показатель	Площадь ядер пинеалоцитов, мкм ²
I	Естественная смена дня и ночи	n $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	30 23,2±0,8
II	Круглосуточное освещение, 1 мес	n $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ P_{I-II}	30 30,5±1,1 P<0,001
III	Круглосуточное освещение, 3 мес	n $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ P_{I-III}	30 32,6±1,3 P<0,001
IV	Круглосуточное освещение, 5 мес	n $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ P_{I-IV}	30 25,3±0,9 -

n — количество исследуемых ядер; \bar{x} — средние значения; S — квадратическое отклонение от среднего значения; p — степень достоверности.

Из таблицы следует, что в течение первых 3 мес после начала световой экспозиции происходит рабочая гипертрофия ядер пинеалоцитов, к концу эксперимента сменяющаяся уменьшением размеров ядер, вызванным пикнозом многих из них, очевидно, в связи с предстоящей гибелью.

Выводы

1. Длительное содержание кроликов в условиях круглосуточного освещения вызывает в пинеальной же-

лезе существенное уменьшение общего количества пинеалоцитов, «перепрофилирование» оставшихся клеток на преимущественную продукцию индоламинов на фоне массовой гибели путем апоптоза функционирующих с перенапряжением пинеалоцитов.

2. Выявленные изменения микроструктуры пинеальной железы следует рассматривать как экспериментальную модель гипопинеализма.

3. Динамика выявленных изменений структуры пинеальной железы у молодых половозрелых кроликов на фоне длительного круглосуточного освещения аналогична той, которая происходит спонтанно по мере старения на этапе нисходящего онтогенеза и характеризуется как возрастной гипопинеализм.

4. Полученные в работе данные позволяют рассматривать круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения пинеальной железы.

Литература

1. Андреева Н.И., Аснина В.В., Либерман С.С. Мелатонин: фармакологические свойства и клиническое применение // Хим.-фарм. журн.—1999.—№ 8.—С. 49–52.
2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. —СПб.: Наука, 2003. —468 с.
3. Анисимов В.Н. Влияние мелатонина на процесс старения / Мелатонин в норме и патологии // Под ред. Ф.И. Комарова.—М.: Медпрактика, 2004.—С. 223–237.
4. Бондаренко Л.А., Губина-Вакулик Г.И., Сотник Н.Н., Геворкян А.Р. Влияние постоянного освещения на суточный

ритм мелатонина и структуру пинеальной железы у кроликов // Пробл. эндокрин. патологии.—2005.—№ 4.—С. 38–45.

5. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина.—М.: Триада-Х, 2000.—448 с.

6. Крючков А.И. Апоптоз: общебиологический принцип типологии // Актуальные вопросы патологической анатомии: Матер. 5 межрегион. науч.-практ. конф. патологоанатомов Урала и Зап. Сибири, Челябинск, 2001 г.—Челябинск, 2001.—С. 526–529.

7. Пьерпаоли В., Регельсон У. Чудо мелатонина / Пер. с англ.—М., 1997.—256 с.

8. Резников О.Г. Загальні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія.—2003.—Т. 8, № 1.—С. 142–145.

9. Семичева Т.В., Гарибашвили А.Ю. Эпифиз: современные данные о физиологии и патологии // Пробл. эндокринолог.—2000.—№ 4.—С. 38–45.

10. Хмельницкий О.К., Ступина А.С. Функциональная морфология эндокринной системы при атеросклерозе и старении.—М.: Медицина.—1989.—245 с.

11. Ayala-Guerrero F., Pineda B.T., Hernandez M.A., Mexicano G. Effect of melatonin on sleep // Proc. West Pharmacol. Soc.—1998—№ 41.—P. 25–27.

12. Dawson D., van den Heuvel C. Integrating the actions of melatonin on human physiology // Ann. Med.—1998.—Vol. 30, № 1.—P. 95–102.

13. Korf H.W., Schomerus C., Stehle J.H. The pineal organ, its hormone melatonin, and the photoneuroendocrine system.—Berlin; N.Y.: Springer, 1998.—100 p.

14. Maestroni G.J.M., Conti A., Reiter R.J. Therapeutic potential of melatonin.—Basel; N.Y.: Karger.—1997.—174 p.

15. Shilo L., Dagan Y., Weinberg U. et al. Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study // Chronobiol. Int.—2000.—Vol. 17, № 1.—P. 71–76.

16. Wetterberg L. Melatonin and clinical application // Reprod. Nutr. Dev.—1999.—Vol. 39, № 3.—P. 368–382.

17. Zawilska J.B., Nowak J.Z. Melatonin: from biochemistry to therapeutic applications // Pol. J. Pharmacol.—1999.—Vol. 51, № 1.—P. 3–23.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 92–95

G.I. Gubina-Vakulyk¹, L.A. Bondarenko², N.N. Sotnyk²

LONG ROUND-THE-CLOCK ILLUMINATION AS A FACTOR OF ACCELERATED AGEING OF PINEAL GLAND

¹ Kharkov Medical State University, 4 Lenin pr., Kharkov 61022, Ukraine; ² V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems AMS of Ukraine, 10 Artyoma ul., 61002 Kharkov, Ukraine; e-mail: chrono@bk.ru

On sexually matured male rabbits of Shinhilla breed kept in round-the-clock illumination within 5 months, dynamic of changes of structure of pineal gland was investigated. It was found the gradual, progressing in time loss of pinealocytes amount, arising due to their apoptosis, which points out hypopinealism development. Round-the-clock illumination should be considered as the factor promoting accelerated aging of pineal gland.

Key words: pineal gland, aging, hypopinealism.

*Н.В. Алишев¹, А.А. Вашкевич¹, Б.А. Дробкин¹, Т.М. Королева², Л.С. Косицкая³,
В.М. Шубик²*

УСКОРЕННОЕ СТАРЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ВЕТЕРАНОВ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ ОСОБОГО РИСКА

¹ Научно-лечебный центр Комитета ветеранов подразделений особого риска РФ, 195030, Санкт-Петербург, ул. Красина, 10, e-mail: black_rose_13@list.ru; ² Санкт-Петербургский НИИ радиационной гигиены, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 8; ³ Институт экспериментальной медицины РАМН, 197376 Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 12

У ветеранов подразделений особого риска (ПОР) в отдаленный период после испытания ядерного оружия отмечены изменения гуморальных факторов неспецифической защиты, концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови, сенсбилизация лимфоцитов к респираторным вирусам, гуморальные и клеточные аутоиммунные сдвиги, повышение содержания опухоленекротического фактора. Некоторые из выявленных изменений (комплемент, лизоцим, концентрация иммуноглобулинов) являются следствием пожилого возраста и сопутствующих заболеваний у обследованных людей, другие (аутоиммунные сдвиги, сенсбилизация к респираторным вирусам) могут быть связаны с проведением испытаний ядерного оружия. Ряд иммунологических изменений являются, по-видимому, следствием сочетанного действия радиационного и нерадикационного факторов. Среди последних существенную роль играет стресс. Важное значение для характеристики состояния здоровья через 20–40 лет после проведения ядерных испытаний (ЯИ) и возможного радиационного воздействия имеет оценка аутоиммунных изменений. Показана важная роль таких изменений в заболеваемости ветеранов ПОР.

Ключевые слова: подразделения особого риска (ПОР), ядерное оружие (ЯО), ядерные испытания (ЯИ), ядерные взрывы (ЯВ), ионизирующие излучения (ИИ), иммуноглобулины, неспецифическая защита, аутоантитела.

Введение

Известна существенная роль изменений системы иммунитета в старении организма [12, 24]. В этой связи представляется важным оценить состояние показателей иммунитета и неспецифической защиты у ветеранов подразделений особого риска.

Рядом авторов показана повышенная заболеваемость ветеранов ПОР. Имеются указания на возможность их преждевременного старения, что проявляется общим и местным склерозированием сосудов, нарушениями регионального кровообращения, развитием катаракт, андрогенными нарушениями — снижением потенции, аденомами, простатитами [5, 14].

Возникает вопрос: с чем связана повышенная заболеваемость ветеранов ПОР? Играет ли роль в вы-

явленных изменениях радиационное воздействие? По-видимому, нельзя недооценивать значимость других сопутствующих факторов и в первую очередь стресса. Показано, что у 43% людей, принимавших участие в ядерных испытаниях и ликвидации радиационных аварий, отмечаются нарастающая астенизация, понижение настроения, повышенная раздражительность [6].

Система иммунитета радиочувствительна, и изменения ряда иммунологических реакций являются одним из ранних признаков радиационного воздействия. Кроме того, иммунологические нарушения играют существенную роль в формировании ближайших и отдаленных последствий действия ИИ, стохастических и нестохастических — раковых и инфекционных заболеваний, нарушений половой функции и зрения и др. [3, 11, 16–19, 23].

Иммунологические механизмы имеют важное значение как для поддержания гомеостаза, так и в развитии целого ряда заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной и других систем при нарушениях здоровья, отмеченных у ветеранов подразделений особого риска. То есть наличие иммунологических нарушений является объективным критерием, указывающим на нарушения состояния здоровья людей.

Материалы и методы исследований

В течение 1996–1997 гг. было проведено иммунологическое обследование 182 ветеранов ПОР. Среди них 49 чел. испытывали ядерное оружие (ЯО) на Новоземельском полигоне и 49 на Семипалатинском полигоне; 32 участвовали в Тоцких войсковых учениях в 1954 г. Остальные 52 ветерана были участниками и ликвидаторами аварий на атомных подводных лодках (АПЛ), сборщиками ЯО, работали с РВ и проч. и делились на небольшие группы людей. В настоящей статье представлены итоги обследования испытуемых ЯО с двух полигонов, Семипалатинского и Новоземельского, и участников Тоцких войсковых учений с применением атомного оружия, т. е. 130 ветеранов ПОР.

Таблица 1

Гуморальные факторы неспецифической защиты у испыталелей Семипалатинского полигона

Группа		Показатели (M±m)	
		Комплемент (гемолитические ед.)	Лизоцим (%)
1-я	Испыталелей (до 1963 г.)	22,6±3,3 ^{***x} (5–50)	51,9±3,5 ^{***} (21–70)
2-я	Испыталелей (после 1963 г.)	20,7±2,0 ^{***xxx} (5–50)	54,4±1,6 ^{***} (25–68)
3-я	Контроль — здоровые	39,9±1,2 (5–50)	64,8±1,2 (40–78)
4-я	Контроль — больные	30,5±1,6 ⁺⁺⁺ (5–50)	54,1±1 ⁺⁺⁺ (40–67)

Примечания (здесь и в табл. 10): M — среднее арифметическое концентраций комплемента и лизоцима, m — средняя ошибка; в скобках — пределы индивидуальных колебаний показателя.

*** различия с 3-й группой статистически существенны, $p < 0,001$; ^x, ^{xxx} различия с 4-й группой статистически существенны, $p < 0,05$, $p < 0,001$; ⁺⁺⁺ различия между 3-й и 4-й группами статистически существенны, $p < 0,001$.

Так, отмечалось почти двукратное снижение комплементарной активности у испыталелей 1-й и 2-й групп по сравнению с 3-й группой (контроль — здоровые). Однако у пожилых и больных людей, не связанных с ИИ, показатели как комплемента, так и лизоцима были достоверно ($p < 0,001$) снижены по сравнению со здоровыми более молодыми людьми. То есть снижение уровня в крови факторов гуморальной неспецифической защиты в известной мере было обусловлено возрастом и сопутствующими заболеваниями испыталелей. В то же время активность комплемента в 1-й и 2-й группах была несколько ниже ($p < 0,05$), чем не только в 3-й, но и 4-й группе. Видимо, нельзя исключить влияния особенностей труда и быта испыталелей Семипалатинского полигона на активность комплемента сыворотки крови.

Активность лизоцима была снижена лишь по сравнению с 3-й группой (контроль — здоровые).

Что касается клеточной неспецифической защиты, в качестве одного из показателей которой оценивалась способность моноцитов к миграции, то здесь существенные различия в показателях у людей, относящихся к различным группам, как испыталелей, так и контролю, отсутствовали.

Состояние специфических защитных реакций оценивалось по содержанию в сыворотке крови иммуноглобулинов А, G, M. Результаты определения средних их концентраций у обследованных различных групп представлены в табл. 2.

Как можно видеть, имелось лишь достоверное снижение среднего содержания IgG во 2-й группе испыталелей по сравнению с 4-й ($p < 0,001$). Иные статис-

Обследованные нами испыталели с Новоземельского и Семипалатинского полигонов были разделены на две группы: 1-я — работавшие с ЯО до 1963 г. и 2-я — после 1963 г. (после 1963 г. были прекращены ядерные испытания в атмосфере). Причем испыталели 1-й группы были старше: средний возраст 61,75±1,4 года. Возраст специалистов, испытывавших ЯО после 1963 г., на момент обследования составлял 51,0±1,5 лет. Точные войсковые учения проходили в 1954 г., т. е. более 40 лет тому назад, и возраст обследованных участников этих учений составлял 65,6±0,85 лет.

Итак, обследованные ветераны были в большинстве случаев пожилыми, больными людьми. Поэтому одновременно с ними контрольные иммунологические исследования проводились не только у здоровых людей, в большинстве случаев доноров сравнительно старшего возраста 41,2±1,5 лет (3-я группа), но и людей в возрасте 51,3±3,5 лет с такой же патологией, что и у ветеранов (4-я группа). Эти группы состояли из 66 и 41 человека, работа которых не связана с радиационным воздействием. Как в основных, так и в контрольных группах почти все обследованные (за исключением 8 женщин) были мужчины, то есть можно считать, что эти группы не различались по полу. Сопоставление показателей неспецифической защиты и иммунитета в основных группах разного возраста и в 2 контрольных группах представляется правомерным.

Проведено изучение некоторых показателей гуморальной неспецифической защиты, состояния Т- и В-системы иммунитета, аутоиммунных изменений гуморального и клеточного типа. Комплементарная активность определялась по полному гемолизу баранних эритроцитов, содержание лизоцима в сыворотке крови — по лизису лизирующегося микрококка. Противотканевые аутоантитела определялись в реакциях связывания комплемента на холоде и пассивной гемагглютинации с антигенами, приготовленными по методу Witebsky из тканей сердца, аорты, легких, печени, почек, щитовидной железы человека с нулевой группой крови, погибшего от случайной травмы. С этими же антигенами определялись клеточные аутоиммунные сдвиги в реакции торможения миграции лейкоцитов, которая была использована и для определения сенсбилизации к вирусным антигенам. Реакция считалась положительной при торможении миграции на 30% и более.

Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови определялась по Mancini.

Статистическая обработка проводилась с помощью параметрических и непараметрических методов.

Некоторые иммунологические изменения у испыталелей Семипалатинского полигона

Первое испытание атомной бомбы в СССР было проведено в августе 1949 г. на Семипалатинском испытательном полигоне. Всего на нем было проведено 467 ядерных испытаний, из них 347 подземных.

Изучение гуморальных факторов неспецифической защиты выявило выраженное их снижение у испыталелей Семипалатинского полигона (табл. 1).

Таблица 2

Иммуноглобулины сыворотки крови у испытуемых Семипалатинского полигона

Группа		Концентрация иммуноглобулинов, г/л (M±m)		
		G	M	A
1-я	Испытуемые (до 1963 г.)	13,32±2,70 (8,10–24,90)	2,48±1,36 (1,14–9,55)	1,39±0,17 (0,61–3,00)
2-я	Испытуемые (после 1963 г.)	11,79±0,36 ^{xxx} (7,5–16,20)	2,00±0,15 (0,90–4,60)	0,92±0,04 (0,61–1,70)
3-я	Контроль — здоровые	12,70±0,55 (7,4–22,90)	1,94±0,11 (0,56–3,75)	1,10±0,10 (0,61–3,40)
4-я	Контроль — больные	15,73±0,59 ⁺⁺ (7,80–22,90)	2,73±0,30 ⁺ (0,81–8,98)	1,20±0,14 (0,43–4,05)

⁺, ⁺⁺ различия между 3-й и 4-й группами статистически существенны, $p < 0,05$, $p < 0,01$; ^{xxx} различия с 4-й группой статистически существенны, $p < 0,001$.

Таблица 3

Комплемент-связывающие противотканевые антитела у испытуемых Семипалатинского полигона

Группа		Показатель	Антигены					
			Сердце	Аорта	Легкие	Печень	Почки	ЩЖ
1-я	Испытуемые (до 1963 г.)	Число	8/15	8/9 ^{**x}	6/15	6/15	7/16 [*]	10/14
		Высокие титры	5 ^{**xx}	4 ^{*x}	1	2	2	5 ^{**x}
		Средние титры (M±m)	16,5±3 ^{***}	28±10 [*]	6,5±3	12,5±6	13±5,5	20,5±3 ^{***xx}
2-я	Испытуемые (после 1963 г.)	Число	18/28 ^{*x}	10/22	20/31 ^{***x}	13/25 ^{*x}	14/27 ^{***xx}	16/28
		Высокие титры	4 ^{*x}	4 ^{*x}	6 ^{**xx}	4 ^{xx}	2	7 ^{**}
		Средние титры (M±m)	13±2 ^{***}	10±2	16,5±3,5 ^{***xx}	11±2 ^{***xx}	10,5±2 ^{***}	15,5±2 ^{***}
3-я	Контроль — здоровые	Число	11/34	4/11	8/37	5/22	5/38	4/38
		Высокие титры	–	–	–	–	–	–
		Средние титры (M±m)	4,5±1	5,5±2	3±1	3±1	2±1	6±1
4-я	Контроль — больные	Число	13/36	9/18	12/38	7/32	7/28	8/15
		Высокие титры	2	1	–	1	3	1
		Средние титры (M±m)	8,5±3	10,5±2,5	4,5±1	4±1,5	6,5±2	8,5±3

Примечания (здесь и в табл. 12): в числителе — количество положительных реакций, в знаменателе — число обследованных людей; высокие титры — число обследованных с обратными титрами 40 и выше; средние титры (M±m) — средние обратные титры антител, m — средняя ошибка.

^{*}, ^{**}, ^{***} различия между группами испытуемых и здоровым контролем статистически достоверны $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$;
^x, ^{xx}, ^{xxx} различия между группами испытуемых и 4-й группой статистически достоверны, $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

статистически существенные различия средних показателей концентрации иммуноглобулинов у испытуемых и лиц, относящихся к контрольным группам, отсутствовали. Но содержание иммуноглобулинов G и A у больных людей, не связанных с испытаниями (4-я группа), было достоверно выше, чем у здоровых контрольных людей 3-й группы. В 4-й группе было 9 человек с ЛОР-патологией, что и могло обусловить повышение концентрации в их крови IgG и IgA. Видимо, более низкое содержание IgG во 2-й группе испытуемых, по сравнению с 4-й контрольной, связано с наличием в последней таких больных людей.

В этой связи представлялось важным определить возможность циркуляции в организме обследованных респираторных вирусов. Одним из показателей наличия вирусных агентов в период обследования или в прошлом являлась сенсibilизация лимфоцитов к этим вирусам, которая определялась в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) у лиц 2-, 3-, 4-й групп. При этом было обнаружено менее выраженное торможение миграции лейкоцитов в присутствии антигена вируса гриппа А1 (H1N1) во 2-й группе (индекс торможения 8,5±3) по сравнению с контрольными — 3-й и 4-й (14,5±2 — 20,5±2). То есть сенсibilизация к этому

вирусу была, видимо, более выражена в контроле, чем у испытуемых. Тенденция к повышению индекса торможения отмечалась в 4-й контрольной группе по сравнению со 2-й группой испытуемых Семипалатинского полигона и при использовании в качестве антигена вируса гриппа А3 (H3N2). По-видимому, некоторое увеличение сенсibilизации лимфоцитов к вирусным антигенам в контроле могло быть связано с перенесенными ранее респираторными инфекциями, поскольку, по данным Л.М. Цыбаловой с соавт. [15], у ветеранов ПОР вирусы и вирусные антигены выявлялись более часто, чем в контроле.

Причиной изменения содержания в крови иммуноглобулинов могут быть также аутоиммунные реакции, изучению которых в нашей работе уделено должное внимание с учетом их важной роли в патогенезе патологических состояний и, в частности, лучевых процессов [3, 10, 17, 23]. В табл. 3 представлены результаты определения комплемент-связывающих противотканевых антител к различным тканевым антигенам, приготовленным из тканей сердца, аорты, легких, печени, почек, щитовидной железы.

Противотканевые антитела обнаруживались в крови не только испытуемых ЯО, но и в контрольных 3-й и 4-й группах; у больных пожилых людей 4-й группы число обнаружения антител к некоторым антигенам возросло. При этом в 3-й контрольной группе антитела обнаружались в низких титрах, не превышающих 20 (обратные титры). Наличие таких антител в крови здоровых людей является, видимо, следствием появления т.н. нормальных антител, участников обменных процессов, несущих в организме физиологическую функцию нейтрализации токсичных продуктов обмена веществ [13]. Известно, что с возрастом содержание аутоантител возрастает [24, 17], как и при наличии целого ряда патологических процессов. Видимо, поэтому в 4-й контрольной группе противотканевые антитела выявлялись несколько чаще, а у некоторых людей и в высоких титрах. Но существенное ($p < 0,05$) повышение содержания комплемент-связывающих противотканевых антител отмечалось у испытуемых ЯО. При проведении ядерных испытаний (ЯИ) до 1963 г., когда в основном проводились ядерные взрывы (ЯВ) в атмосфере, обычно отмечалось достоверное повышение частоты появления антител в крови либо обнаружения высоких их титров. При использовании в качестве антигена для постановки реакции связывания комплемента (РСК) ткани почек можно было выявить повышение числа обнаружений таких антител лишь по сравнению со здоровым контролем. Достоверное повышение содержания антител к легочной и печеночной ткани в этой 1-й группе испытуемых по сравнению с контрольными группами отсутствовало.

У испытуемых 2-й группы, производивших подземные ЯВ, отмечалось статистически существенное повышение содержания антител по сравнению с 3-й и 4-й контрольными группами (частота обнаружения антител, либо сыворотки с высокими титрами или повышение средних их титров) ко всем использованным в РСК антигенам. Достоверные различия содержания последних в крови наблюдались лишь по сравнению со здоровым контролем (3-я группа).

Титры антител во 2-й группе были несколько выше, чем в 1-й, а различия в отношении антител к легочной ткани ($16 \pm 3,5$ и $6,5 \pm 3$) были существенны ($p < 0,05$).

Создается впечатление о более выраженном повышении образования комплемент-связывающих противотканевых антител в организме испытуемых 2-й группы по сравнению с 1-й. Если так, то повышенное образование антител явилось, видимо, следствием не столько радиационного воздействия, сколько других неблагоприятных факторов, сопутствующих испытаниям ЯО, экологических и проч.

Существенный интерес представляют данные определения антител к щитовидной железе, поскольку одной из причин их повышенного образования могло быть воздействие радиоизотопов йода, для которых ЩЖ является органом депонирования, хотя комплемент-связывающие антитела к ЩЖ нередко обнаруживаются в крови людей, не связанных с радиацией; однако обычно в низких титрах (до 20). У испытуемых же в 25–35,7% случаев находили высокие титры антител к ЩЖ. Титры у испытуемых были в 1,8–3,4 раза выше, чем в контроле, $p < 0,001$. То есть у испытуемых Семипалатинского полигона, испытывающих ЯО как до, так и после 1963 г., отмечалось повышенное содержание комплемент-связывающих антител к ЩЖ.

Антитела к антигенам ЩЖ — тиреоглобулину (Тг) и микросомам (Мс) изучались не только в РСК, но и в реакции пассивной гемагглютинации (РПГ). Статистически существенное повышение частоты выявления антител к Тг и Мс ЩЖ ($p < 0,01$) имелось у испытуемых 2-й группы по сравнению с контролем здоровым и больным (3-я и 4-я группы).

В табл. 4 представлены результаты изучения возможности сенсibilизации лимфоцитов крови к различным тканевым антигенам в РТМЛ.

Отмечено статистически достоверное повышение индекса торможения миграции лейкоцитов у испытуемых 1-й группы по сравнению с контрольными группами при использовании в качестве антигенов тканей аорты и легких (повышение числа людей с индексом торможения свыше 30%), печени и почек (повышение средних индексов). По-видимому, у людей, производивших главным образом воздушные и наземные ЯВ до 1963 г., отмечалась сенсibilизация лимфоцитов к указанным антигенам.

**Реакция торможения миграции лейкоцитов с тканевыми антигенами у испыталелей
Семипалатинского полигона**

Группа		Показатель	Антигены					
			Сердце	Аорта	Легкие	Печень	Почки	ЩЖ
1-я	Испыталелей (до 1963 г.)	Число	4/11	3/8 ^{*x}	3/10 ^{*x}	2/11	4/11	2/11
		M±m	21±5,5	19,5±6	24±5,5	26,5±4,5 ^{*x}	28,5±5,5 [*]	12±5,5
2-я	Испыталелей (после 1963 г.)	Число	1/23	1/26	2/23	4/25	4/25	0/24
		M±m	15±1,5	11,5±2,5	17±2,5	20±2,5	20±2,5	12±1,5
3-я	Контроль — здоровые	Число	1/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9
		M±m	13,5±4	10±3,5	16±2	15,5±3	14,5±2	14±3,5
4-я	Контроль — больные	Число	0/17	0/17	0/17	2/17	1/17	0/17
		M±m	13,5±1,5	11,5±1,5	13,5±2	14,5±2,5	18±3,5	12±2

Примечания (здесь и в табл. 13): в числителе — количество положительных реакций (индекс торможения свыше 30%), в знаменателе — число обследованных людей; M±m — средние показатели индекса торможения миграции лейкоцитов, m — средняя ошибка.

* различия с 3-й группой статистически существенны, $p < 0,05$; ^x различия с 4-й группой статистически существенны, $p < 0,05$.

Следовательно, у испыталелей Семипалатинского полигона отмечались гуморальные сдвиги (ко всем использованным при постановке РСК антигенам) и клеточные (к антигенам аорты, легких, печени, почек) антигенам. Причем гуморальные сдвиги были значительны у испыталелей обеих групп — 1-й и 2, хотя несколько более выражены у испыталелей ЯО после 1963 г., тогда как клеточные аутоиммунные сдвиги имелись лишь у участников ЯИ до 1963 г. Можно привести и иные данные о возможности гуморальных аутоиммунных реакций также у испыталелей, работавших на полигоне до 1963 г. Как известно, одним из показателей формирования аутоиммунных реакций может быть образование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Отмечено 1,5–2-кратное повышение концентрации ЦИК в крови ($91,4 \pm 26$) обследованных этой группы по сравнению с 3-й ($59,4 \pm 6$) и 4-й ($44,1 \pm 4,5$) контрольными группами, $p < 0,05$.

Таким образом, у испыталелей Семипалатинского полигона были выявлены некоторые иммунологические изменения, отсутствующие в контрольных группах людей. Так, отмечено более выраженное угнетение комплементарной активности по сравнению не только с 3-й (контроль — здоровые), но и с 4-й группой (контроль — больные). Имели место выраженные гуморальные и клеточные аутоиммунные сдвиги, отсутствующие не только у здоровых, но и больных людей, не участвовавших в ЯИ. Повышенное содержание антител к антигенам ЩЖ, комплемент-связывающих (преимущественно в 1-й группе) и РППА (в реакции пассивной гемагглютинации) — главным образом, во 2-й группе, указывает на необходимость оценки, возможной их роли как показателя воздействия на щитовидную железу радиоактивного йода. Такие данные будут представлены ниже.

***Некоторые иммунологические изменения
у испыталелей Новоземельского полигона***

Иммунологическое обследование было проведено у 38 человек, испытывавших ЯО до 1963 г., когда состоялись 83 высотных и воздушных ЯВ, 6 надводных и подводных и лишь 1 наземный. Возраст обследованных этой группы составлял $61,8 \pm 1,4$ года. 11 человек проводили ЯВ на Новой Земле в более поздние сроки, после 1963 г. Это ветераны несколько младшего возраста — $51 \pm 1,5$ года.

Схема проведения иммунологического обследования была такой же, что и для испыталелей Семипалатинского полигона. Использовались те же контрольные группы, здоровых и сравнительно более молодых людей и пожилых, больных, в основном с патологией сердечно-сосудистой системы, ЛОР-органов, ЖКТ.

Результаты изучения гуморальных факторов неспецифической защиты у испыталелей Новоземельского полигона представлены в табл. 5.

Как и у испыталелей Семипалатинского полигона, у испыталелей Новоземельского полигона отмечалось снижение комплементарной активности и содержания в сыворотке крови лизоцима по сравнению с контрольной 3-й группой (контроль — здоровые). Но достоверные изменения этих показателей по сравнению с 4-й группой (контроль — больные) отсутствовали. В этой группе активность комплемента и лизоцима была достоверно ниже ($p < 0,001$), чем в 3-й группе. Как и у испыталелей Семипалатинского полигона, снижение гуморальной неспецифической защиты у испыталелей могло быть связано с возрастом и сопутствующими заболеваниями. Можно было лишь отметить тенденцию к снижению активности комплемента у испыталелей Новоземельского

Таблица 5

Гуморальные факторы неспецифической защиты у испыталелей Новоземельского полигона

Группа		Показатели (M±m)	
		Комплемент (гемолитические ед.)	Лизоцим (%)
1-я	Испыталелей (до 1963 г.)	33,9±1,9** (5–50)	53,4±1,5*** (33–72)
2-я	Испыталелей (после 1963 г.)	23,1±3,8*** (10–50)	57,7±2,6* (49–76)
3-я	Контроль — здоровые	39,9±1,2 (5–50)	64,8±1,2 (40–78)
4-я	Контроль — больные	30,5±1,6*** (5–50)	54,6±1*** (40–67)

Примечания. M±m — средние арифметические концентраций комплемента и лизоцима, m — средняя ошибка; в скобках — пределы индивидуальных колебаний показателя.

*, **, *** различия с 3-й группой статистически существенны, p<0,05; p<0,01; p<0,001; *** различия между 3-й и 4-й группами статистически существенны, p<0,001.

Таблица 6

Иммуноглобулины сыворотки крови у испыталелей Новоземельского полигона

Группа		Концентрация иммуноглобулинов, мг/л (M±m)		
		G	A	M
1-я	Испыталелей (до 1963 г.)	15,38±0,74** (8,10–26,40)	3,39±0,30*** (1,14–8,69)	1,22±0,22 (0,61–5,97)
2-я	Испыталелей (после 1963 г.)	12,42±1,66 (7,80–22,60)	1,96±0,28 (1,14–3,66)	1,04±0,22 (0,60±2,06)
3-я	Контроль — здоровые	12,70±0,55 (7,40±22,90)	1,94±0,11 (0,56–3,75)	1,10±0,10 (0,61–3,40)
4-я	Контроль — больные	15,37±0,59** (7,80–2,29)	2,73±0,30+ (0,81–8,38)	1,20±0,14 (0,43–4,05)

+, ** различия между 3-й и 4-й группами статистически существенны, p<0,05, p<0,01; **, *** различия с 4-й группой статистически существенны, p<0,01, p<0,001.

полигона 2-й группы. Но связать выявленные изменения гуморальных факторов неспецифической защиты с испытаниями на Новой Земле едва ли возможно.

Изучение миграционной способности моноцитов не выявило ее снижения. Напротив, у испыталелей 1-й и 2-й группы миграция в капилляре была повышена примерно на 1/3 по сравнению с 4-й группой (p<0,05).

В табл. 6 приведены данные средних показателей концентрации иммуноглобулинов сыворотки крови у лиц 1–4-й групп.

Как было отмечено ранее, в 4-й контрольной группе наличие разного рода заболеваний обусловило достоверное повышение концентрации IgG и IgA. Поэтому ни в 1-й, ни во 2-й группах испыталелей существенных различий содержания иммуноглобулинов по сравнению с 4-й отмечено не было. Имелась лишь тенденция к повышению содержания IgA в 1-й группе по сравнению с 4, p>0,05 и более высокая его концентрация в этой группе по сравнению со 2, p<0,01. Но концентрация IgG и IgA в 1-й группе была достоверно повышена лишь по сравнению со здоровым контролем (3-я группа).

Средняя концентрация IgM во всех обследованных группах, как испыталелей, так и в контроле, были практически одинаковыми.

Таким образом, содержание иммуноглобулинов G и A было повышено в 1-й группе по сравнению со здоровым контролем, но не контрольной 4-й группой. То есть выявленные изменения были, видимо, связаны

не с участием в ЯИ, а с сопутствующей патологией, в частности, инфекционной этиологии. В табл. 7 приведены результаты оценки возможности сенсibilизации лимфоцитов к некоторым вирусам, что может быть следствием персистенции этих вирусов в организме. Сенсibilизация определялась в РТМЛ с антигенами из вирусов герпеса, гриппа А1(Н1N1), А3(Н3N2), В, аденовирусов, респираторного синцитиального РС вируса.

В табл. 7 представлены данные о частоте повышения индекса торможения миграции лейкоцитов, т.е. о частоте случаев сенсibilизации лимфоцитов к тому или иному вирусу. Приводятся также результаты определения средних показателей индекса торможения миграции, что характеризует выраженность сенсibilизации.

Как можно видеть, лишь у одного обследованного контрольной группы здоровых людей обнаружена сенсibilизация к вирусу герпеса. У некоторых пожилых больных людей 4-й контрольной группы отмечалась также сенсibilизация к вирусам гриппа Н3N2 (А3) и РС-вирусу. Понятно, что вирусные инфекции встречаются у различных групп людей, но у испыталелей 1-й группы достоверно возрастала либо частота, либо интенсивность сенсibilизации лимфоцитов к вирусам гриппа Н3N2(А3) и В, а также к аденовирусам по сравнению либо с 3-й, либо также и с 4-й контрольными группами. Полученные данные могут, видимо, указывать на более частую персистенцию указанных вирусов в организме людей, испытывавших ЯО на Новой Земле до 1963 г.

Таблица 7

Сенсибилизация лимфоцитов к вирусным антигенам у испыталелей Новоземельского полигона

Группа		Показатели	Индексы торможения миграции (M±m)					
			Герпес	Аденовирусы	(H1N1)	(H3N2)	В	РС
1-я	Испыталели (до 1963 г.)	Число	0/7	3/8*	0/6	1/4	4/8**	0/2
		M±m	16±3,5	28,2±2***	14,5±5	26±3*	26,5±6	13
2-я	Испыталели (после 1963 г.)	Число	1/5	0/2	0/3	2/5	0/2	0/4
		M±m	11,5±7,5	15	11,5±8	27±8	0	19±2,5
3-я	Контроль — здоровые	Число	1/9	0/2	0/8	0/7	0/2	0/7
		M±m	21±3,5	17±0	20,5±2	13±4	12	11±4
4-я	Контроль — больные	Число	1/16	—	0/15	3/16	0/2	1/13
		M±m	11±3	—	14,5±2	18±3	5	15,5±2,5

Примечания. В числителе — количество положительных реакций (индекс торможения свыше 30%), в знаменателе — число обследованных людей; M±m — средние показатели индекса торможения миграции лейкоцитов, m — средняя ошибка.

*, *** различия с 3-й группой статистически существенны, p<0,05, p<0,001; * различия с 4-й группой статистически существенны, p<0,05.

Таблица 8

Комплемент-связывающие противотканевые антитела у испыталелей Новоземельского полигона

Группа		Показатель	Антигены					
			Сердце	Аорта	Легкие	Печень	Почки	ЩЖ
1-я	Испыталели (до 1963 г.)	Число	17/32 (53,1)	12/19 (63,2)	22/37 (59,5)***	17/30 (56,7)**	22/37 (59,5)***	19/24 (79,2)**
		Высокие титры	2 (6,25)	3 (15,8)	9** (24,3)	5* (16,7)	9*** (24,3)	3 (12,5)
		Средние титры	9±1,5*	16±5*	14,5±1,5***	16,5±3,5***	18,5±3***	18±4**
2-я	Испыталели (после 1963 г.)	Число	7/10*x	5/7	8/12**	7/9***	7/11	7/8**
		Высокие титры	2	1	3*x	3*	4**	1
		Средние титры	16±4**	14,5±5,5	15±3,5***	25,5±9*x	19±4***	19±5***
3-я	Контроль — здоровые	Число	11/34 (32,4)	4/11 (36,4)	8/37 (21,6)	5/22 (22,7)	5/38 (13,2)	14/32 (43,7)
		Высокие титры	—	—	—	—	—	—
		Средние титры	4,5±1	5,5±2	3±1	3±1	2±1	6±1
4-я	Контроль — больные	Число	13/36	9/18	12/38	7/32	7/28	8/15
		Высокие титры	3	1	—	1	3	1
		Средние титры	8,5±3	10,5±2,5	4,5±1	4±1,5	6,5±2	8,5±3

Примечания: см. прим. к табл. 3.

Существенная роль аутоиммунных процессов в патологии, в том числе и радиационной патологии, обусловила необходимость изучения гуморальных и клеточных аутоиммунных сдвигов у испыталелей ЯО. Гуморальные сдвиги оценивались в РСК на холоде, а в отношении антигенов ЩЖ также в РПА; клеточные изменения в РТМЛ с тканевыми антигенами. В табл. 8 представлены данные определения противотканевых антител к разным тканевым антигенам в реакции длительного связывания комплемента (РСК) на холоде.

Приведенные данные свидетельствуют о повышении частоты обнаружения антител к тканям легких, печени, ЩЖ, в 1-й группе — также и почек, во 2-й — сердца у испыталелей ЯО на Новой Земле. В то же время отмечено достоверное повышение частоты выяв-

ления высоких титров антител (40 и выше) к антигенам легких, печени, почек. Имелось статистически значимое повышение средних титров антител практически ко всем использованным в РСК антигенам. Причем достоверное повышение титров к тканям легких, печени и почек имелось не только по сравнению с 3-й («здоровым контролем»), но и с 4-й группой пожилых больных людей. Существенных различий в содержании противотканевых антител у испыталелей 1-й и 2-й групп не было, то есть независимо от времени участия в проведении ЯВ у большинства обследованных испыталелей обнаружены гуморальные аутоиммунные сдвиги.

Однако при изучении антител к антигенам щитовидной железы — Тг и Мс в РПА антитела к тиреоглобулину чаще выявлялись в крови испыталелей

**Реакция торможения миграции лейкоцитов с тканевыми антигенами испытуемых
Новоземельского полигона**

Группа		Показатель	Антигены					
			Сердце	Аорта	Легкие	Печень	Почки	ЩЖ
1-я	Испытуемые (до 1963 г.)	Число	4/18 (22,2) ^x	6/15 (40) ^{**xx}	4/18 (22,2) ^{*x}	8/18 (44,4) ^{**x}	5/18 (27,8) ^{**}	2/18 (11,1)
		M±m	21±2,5	29,5±4,5 ^{**xxx}	19,5±2,5	32,5±4 ^{**xxx}	22,5±4	16,5±2,5
2-я	Испытуемые (после 1963 г.)	Число	0/8	1/6	0/7	1/8	1/7	0/8
		M±m	23±2 ^{xx}	20±3	9,5±3	20±3,5	16,5±7	13,5±3
3-я	Контроль — здоровые	Число	1/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9
		M±m	13,5±4	10±3,5	16,5±2	15,5±3	14,5±2	14±3,5
4-я	Контроль — больные	Число	0/17	0/17	0/17	2/17	1/17	0/17
		M±m	13,5±1,5	11,5±1,5	13,5±2	14,5±2,5	18±3,5	12±2

Примечания. В числителе — количество положительных реакций (индекс торможения свыше 30%), в знаменателе — число обследованных людей; M±m — средние показатели индекса торможения миграции лейкоцитов, m — средняя ошибка.

*, ** различия с 3-й группой статистически существенны, p<0,05, p<0,01; x, xx, xxx различия с 4-й группой статистически существенны, p<0,05, p<0,01, p<0,001.

1-й группы: у 34,5%, что было достоверно выше, чем в контроле (3-я и 4-я группы), p<0,05. Концентрации антител к микросомам тироцитов в 8 раз превышали их титры в 4-й контрольной группе (p<0,001).

Клеточные аутоиммунные сдвиги, сенсibilизацию лимфоцитов к тканевым антигенам определяли в РТМЛ. Полученные данные представлены в табл. 9.

Из таблицы видно, что, как и у испытуемых Семипалатинского полигона, у испытуемых Новоземельского полигона сенсibilизация лимфоцитов в основном выявлялась при проведении ЯВ до 1963 г. В этой 1-й группе отмечено повышение частоты обнаружения случаев с торможением миграции лейкоцитов по сравнению с 3-й и 4-й группами с антигенами аорты, легких, печени либо только с 3-й (с антигенами почек) или 4-й (антигены сердца) группами. С антигенами аорты и печени торможение было более интенсивно по сравнению с 3-й и 4-й контрольными группами обследованных людей. То есть у испытуемых, проводивших ЯВ в атмосфере, надводные и подводные ЯВ, обнаружена сенсibilизация лимфоцитов к антигенам сердца, аорты, легких, печени, почек. При проведении ЯВ под землей констатируется лишь достоверное повышение интенсивности торможения к антигенам из сердечной ткани. Следовательно, аутоиммунные изменения клеточного типа были найдены в основном в 1-й группе испытуемых.

Аутоиммунные реакции осуществляются обычно с образованием иммунных комплексов и фиксацией их на тканях. Мы не проводили изучения таких фиксированных иммунных комплексов, но оценивали концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови. Повышенные их концентрации могут быть одним из показателей развития аутоиммунного

процесса, хотя такие комплексы могут образоваться и при иных патологических состояниях в результате формирования комплексов антител с различными антигенами, микробной и иной природы. В 1-й группе частота выявления ЦИК была почти в 4 раза выше, чем в контрольных группах, p<0,01. Концентрации ЦИК в 1-й группе (89±7,9) были достоверно (p<0,001) выше, чем в 3-й (59,4±6) и в 4-й (44,1±4,5) контрольных группах. Во 2-й группе испытуемых достоверные различия (73,9±10 против 44,1±4,5) отмечены лишь по сравнению с 4-й группой.

Полученные данные указывают на повышение концентрации ЦИК у испытуемых ЯО по сравнению с контрольными группами обследованных людей.

Результаты иммунологического обследования испытуемых Новоземельского полигона свидетельствуют о наличии у них ряда иммунологических изменений, связанных с их пожилым возрастом и сопутствующими заболеваниями. К таким изменениям относятся снижение активности гуморальных факторов неспецифической защиты — комплемента и лизоцима, повышение концентрации в крови иммуноглобулинов G и A. В то же время выявлен ряд иммунологических изменений, отсутствовавших в контрольных группах людей, не связанных с ЯИ. Это прежде всего аутоиммунные изменения, гуморальные и клеточные. Комплемент-связывающие антитела были обнаружены ко всем использованным в РСК антигенам. Но наиболее выраженные различия с контролем, причем не только со здоровыми людьми (3-я группа), но и пожилыми, больными людьми, не связанными с ЯИ (4-я группа), отмечены в отношении тканей легких, печени и почек. Такие изменения имелись в 1-й и 2-й группах испытуемых. Повышение уровня комплемент-связывающих антител в отношении

ЩЖ по сравнению с 3-й контрольной группой также выявлено в обеих группах испытуемых. В то же время повышенное содержание антител к Тг и Мс в РПГА отмечалось лишь в 1-й группе обследованных, проводивших ЯВ до 1963 г. Только в этой группе выявлены и клеточные аутоиммунные сдвиги, сенсibilизация лимфоцитов в отношении антигенов сердца, аорты, легких, печени, почек. Наиболее выраженные различия по сравнению с 3-й и 4-й контрольными группами отмечались при использовании для постановки РТМЛ антигенов из тканей аорты и печени.

Таким образом, у испытуемых Новоземельского полигона выявлены аутоиммунные изменения, отсутствовавшие у людей, не участвовавших в испытаниях ЯО. Причем клеточные аутоиммунные сдвиги имелись лишь у испытуемых, производивших ЯВ в атмосфере, надводные и подводные ЯВ.

В этой же 1-й группе отмечена сенсibilизация лимфоцитов к респираторным вирусам — гриппа (H3N2) и В, аденовирусам.

Полученные данные свидетельствуют о наличии у испытуемых Новоземельского полигона некоторых иммунологических изменений, отсутствующих в контрольных группах, причем не только здоровых, но и больных людей.

Некоторые иммунологические изменения у участников Тоцких войсковых учений

Нами было обследовано 32 участника Тоцких войсковых учений с применением ЯО в возрасте $65,1 \pm 0,55$ лет через 43 года после возможного радиационного воздействия. В табл. 10 приведены результаты определения у них (1-я группа) и в 3-й и 4-й контрольной группе гуморальных факторов неспецифической защиты.

Таблица 10

Гуморальные факторы неспецифической защиты у участников Тоцких войсковых учений

Группы		Показатели (M±m)	
		Комплемент (гемолитические ед.)	Лизоцим (%)
1-я	Основная (участники учений)	19,4±2,1 ^{***xxx} (5–50)	58,7±1,2 ^{***x} (42–69)
3-я	Контроль — здоровые	39,9±1,2 (5–50)	64,8±1,2 (40–78)
4-я	Контроль — больные	30,5±1,6 ⁺⁺⁺ (5–50)	54,6±1 ⁺⁺⁺ (40–67)

Примечания: см. прим. к табл. 1.

Как можно видеть из данных этой таблицы, в основной группе участников Тоцких войсковых учений с применением атомного оружия имело место выраженное снижение активности комплемента: по сравнению со здоровым контролем почти двукратное, но досто-

верное ($p < 0,001$) и по сравнению с 4-й группой. Что касается лизоцима, то его активность была достоверно ($p < 0,001$) снижена по сравнению со здоровым контролем (3-я группа), но повышена по сравнению с 4-й контрольной группой пожилых больных людей. То есть изменения комплемента и лизоцима в основной группе отличались от таковых не только в контрольной группе здоровых людей, но и у людей пожилых, страдающих заболеваниями. Видимо, изменения гуморальных факторов неспецифической защиты нельзя связывать лишь с пожилым возрастом участников войсковых учений в момент обследования и сопутствующими заболеваниями.

Результаты определения иммуноглобулинов сыроворотки крови у обследованных людей приведены в табл. 11.

Изменения концентрации иммуноглобулинов в крови участников Тоцких учений по сравнению с 3-й группой (здоровым контролем) отсутствовали. Некоторая тенденция к повышению содержания IgA была незначительна, $t=1,7$. В то же время, как уже отмечалось, имелось повышение концентрации иммуноглобулинов G и A в 4-й контрольной группе больных и пожилых людей по сравнению с 3-й. Это, возможно, и обусловило снижение концентрации IgG в основной 1-й группе по сравнению с 4-й, хотя и в 1-й также были пожилые и больные люди.

Различия в уровне сенсibilизации лимфоцитов лиц основной и контрольных групп к изученным вирусным антигенам отсутствуют.

Выше были отмечены выраженные аутоиммунные сдвиги, гуморальные и клеточные, у испытуемых атомного оружия на Семипалатинском и Новоземельском полигонах. Результаты изучения содержания в крови участников Тоцких войсковых учений и в контрольных группах комплемент-связывающих противотканевых антител представлены в табл. 12.

У участников войсковых учений более часто, чем в 3-й контрольной группе, выявлялись антитела к тканям сердца, легких, почек, а при использовании для постановки РСК почек и щитовидной железы чаще отмечались высокие титры антител.

Статистически значимые различия с 4-й контрольной группой были найдены при определении антител к сердцу и почкам, ЩЖ. Существенное повышение титров антител по сравнению со здоровым контролем, примерно в 7–10 раз ($p < 0,05–0,001$), отмечалось ко всем использованным антигенам, но достоверные различия с 4-й группой найдены лишь с антигенами почек и ЩЖ. То есть различия с 4-й контрольной группой пожилых больных людей в частоте обнаружения антител или в их титрах отмечены в отношении тканей сердца, почек и ЩЖ. Видимо, повышенное содержание и таких антител у лиц основной группы в известной мере могло зависеть от возраста и сопутствующих заболеваний, но

Таблица 11

Иммуноглобулины сыворотки крови у участников Тоцких войсковых учений

Группа		Концентрация иммуноглобулинов, г/л (M±m)		
		G	A	M
1-я	Основная	12,40±0,70 ^{xx} (7,50–22,90)	2,31±0,19 (0,70–4,65)	1,27±0,25 (0,61–5,95)
3-я	Контроль — здоровые	12,70±0,55 (7,40–22,90)	1,94±0,11 (0,56–3,75)	1,10±0,10 (0,61–3,40)
4-я	Контроль — больные	15,37±0,59 ⁺⁺ (7,80–22,90)	2,73±0,30 ⁺ (0,81–8,38)	1,20±0,14 (0,43–4,05)

⁺, ⁺⁺ различия между 3-й и 4-й группами статистически существенны, $p < 0,05$, $p < 0,01$; ^{xx} различия с 4-й группой статистически существенны, $p < 0,001$.

Таблица 12

Комплемент-связывающие противотканевые антитела у участников Тоцких войсковых учений

Группа	Показатель	Антигены						
		Сердце	Аорта	Легкие	Печень	Почки	ЩЖ	
1-я	Основная	Число	18/28 (64,3) ^x	12/17 (70,6)	13/29 (44,8) [*]	12/28 (42,9)	20/28 (71,4) ^{***xxx}	13/20 (65)
		Высокие титры	3	2	3	2	6 [*]	4 [*]
		Средние титры	13±2 ^{***}	13,5±2,5 [*]	8,5±2 [*]	7,5±2 [*]	19,5±4 ^{***xx}	19,5±4,5 ^{***x}
3-я	Контроль — здоровые	Число	11/34 (32,4)	4/11 (36,4)	8/37 (21,6)	5/22 (22,7)	5/38 (13,2)	14/32 (43,7)
		Высокие титры	–	–	–	–	–	–
		Средние титры	4,5±1	5,5±2	3±1	3±1	2±1	6±1
4-я	Контроль — больные	Число	13/36 (36,1)	9/18 (50)	12/38 (31,6)	7/32 (21,9)	7/28 (25)	8/15 (53,3)
		Высокие титры	3	1	–	1	3	1
		Средние титры	8,5±3	10,5±2,5	4,5±1	4±1,5	6,5±2 ⁺	8,5±3

Примечания: см. прим. к табл. 3.

⁺ различия между 3-й и 4-й контрольными группами статистически достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 13

Реакция торможения миграции лейкоцитов с тканевыми антигенами у участников Тоцких войсковых учений

Группа	Показатель	Антигены					
		Сердце	Аорта	Легкие	Печень	Почки	ЩЖ
1-я	Число	7/20 (35%) ^{xx}	4/17 (23,5) ^x	3/20 (15)	7/19 (36,8) ^{**}	10/19 (52,6) ^{***x}	0/20 (0)
	M±m	22,5±3,5 ^x	26,5±3,5 ^{***xxx}	18±3	24,5±4 ^x	26,5±3,5 ^{***x}	18±2 ^x
3-я	Число	1/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9
	M±m	13,5±4	10±3,5	16,5±2	15,5±3	14,5±2	14±3,5
4-я	Число	0/17	0/17	0/17	2/17 (11,8)	1/17 (5,9)	0/17
	M±m	13,5±1,5	11,5±1,5	13,5±2	14,5±2,5	18±3,5	12±2

Примечания: см. прим. к табл. 4.

^{**} различия с 3-й группой статистически существенны, $p < 0,01$; ^{xx}, ^{xxx} различия с 4-й группой статистически существенны, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

наличие достоверных различий с 4-й группой не позволяет исключить его связи с участием в войсковых учениях. Полученные данные указывают на то, что у значительного числа участников учений с использованием ЯО имелись гуморальные аутоиммунные изменения.

Результаты определения антител к антигенам ЩЖ в РПГА подтверждают представления о гуморальных аутоиммунных сдвигах в отношении ее тканей. Частота обнаружения антител к Тг и Мс у лиц 1-й группы была

в 4–5 раз выше, чем в 4-й; титры антител к Тг были в 4 раза выше, чем в контроле ($p > 0,05$) и в 6 раз выше к Мс ($p < 0,05$).

Данные изучения возможности аутоиммунных сдвигов клеточного типа представлены в табл. 13.

Обращает на себя внимание выраженная сенсбилизация лимфоцитов лиц основной группы к тканям аорты и почек: отмечено достоверное повышение как частоты положительных реакций, так и их интенсивности

по сравнению не только с 3-й, но и с 4-й контрольной группой. Сенсибилизация лимфоцитов отмечена также к тканям печени и сердца. Следовательно, клеточные аутоиммунные сдвиги были более выражены у лиц основной группы, чем контрольных. Но к антигенам ЦЖ в отличие от гуморальных они были умеренными, отмечено лишь умеренное повышение интенсивности торможения миграции по сравнению с 4-й группой, $p < 0,05$.

Частота обнаружения циркулирующих иммунных комплексов у участников учений в 3 раза выше, чем в контрольных группах, $p < 0,05$. Концентрация ЦИК в крови ($86,6 \pm 9,75$ ед.) также достоверно ($p < 0,05 - 0,001$) выше, чем в 3-й и 4-й группах (соответственно $44,1 \pm 4,5$ и $59,4 \pm 6$).

Таким образом, через 43 года после войсковых учений у их участников наблюдалось выраженное снижение комплементарной активности сыворотки крови, которого в контрольных группах не было. Отмечалось некоторое снижение концентрации сывороточных иммуноглобулинов G и A. Выраженная сенсибилизация к респираторным вирусам отсутствовала. Однако отмечены отчетливые аутоиммунные изменения, клеточные и гуморальные, сенсибилизация лимфоцитов к тканевым антигенам и повышенное содержание противотканевых антител. Образование иммунных комплексов и фиксация на них комплемента является, возможно, причиной значительного снижения его титра.

Изучение состояния щитовидной железы

Авария на ЧАЭС привлекла внимание исследователей к иммунологическим показателям состояния щитовидной железы, поскольку ведущую роль в облучении людей в первые месяцы после аварии играли радиоактивные изотопы йода, поражающие этот орган. При некоторых радиационных ситуациях у обследованных нами людей также приходится считаться с вероятностью воздействия этих изотопов. Попадание их в атмосферу обычно наблюдается и при ЯИ. А при уче-

ниях в Тоцком районе, по словам их участников, многие снимали противогазы и противохимические костюмы, что создавало возможность для ингаляционного поступления в организм радионуклидов. Как можно было видеть выше, использование серологических методов исследования — РСК и РПГА — выявило в ряде случаев повышенное образование антител к антигенам ЦЖ у испытуемых ядерного оружия. Показана вероятность и клеточных аутоиммунных сдвигов к антигенам ЦЖ. Иммуноферментный анализ (ИФА) дает возможность изучения не только содержания в крови антител к антигенам ЦЖ, но также ее гормонов — общего тироксина Т4, трийодтиронина — Т3, а также и тиреоглобулина — Тг. Последний обнаруживался в крови 13,2–13,6% облучавшихся и не облучавшихся людей, больных и здоровых.

Результаты определения антител к антигенам ЦЖ и других показателей ее состояния в ИФА представлены в табл. 14. Приведены данные оценки этих показателей у всех групп обследованных нами испытуемых: работавших на Семипалатинском и Новоземельском полигонах — 1-я группа, участников Тоцких войсковых учений — 2-я группа, контрольной группы здоровых людей — 3-я группа и пожилых больных людей — 4-я группа.

Отметим, что у испытуемых ЯО удалось обнаружить с помощью ИФА лишь некоторую тенденцию к повышению частоты обнаружения антител к микросомам тироцитов, которые были выявлены у 1/6 обследованных, при отсутствии их у здорового контроля (3-я группа), но наличии у 1/8 обследованных пожилых и больных людей (4-я группа). Как можно было видеть выше, антитела к Мс и Тг ЦЖ нередко обнаруживались в серологических реакциях. Возможно, различия связаны с разной чувствительностью этих методов, что обнаруживалось нами и ранее при обследовании пострадавших от аварии на ЧАЭС [17, 23].

Таблица 14

Показатели состояния щитовидной железы

Показатель	Группы обследованных				
	Основные			Контрольные	
	1-я (испытатели)		2-я (Тоцкие учения)	3-я (здоровые)	4-я (больные)
	Семипалатинский полигон	Новоземельский полигон			
Т3	5/6*	3/15	3/10	0/12	3/9
Т4	0/5	0/17	0/10	0/15	0/10
Антитела к Мс	1/6	3/18	0/10	0/14	3/24
Антитела к Тг	0/6	0/18	0/10	0/14	1/24

Примечания. В числителе — количество положительных реакций (повышенный уровень гормонов либо наличие антител к ЦЖ), в знаменателе — общее число обследованных.

* различия с 3-й группой достоверны, $p < 0,05$.

Хотя повышение концентрации Т4 не было выявлено ни в одной из обследованных групп, но примерно у 1/3 участников Тоцких учений и у значительного числа испытуемых найдено повышение уровня Т3, что указывает на возможность нарушения функции ЩЖ. Правда, повышение концентрации Т3 отмечено и в 4-й контрольной группе при наличии различных заболеваний у пожилых людей, не связанных с испытаниями. Но у испытуемых Семипалатинского полигона, где вероятность попадания изотопов йода в организм была, видимо, выше, чем у других групп обследованных ветеранов ПОР, найдено достоверное увеличение числа лиц с значительными концентрациями этого гормона в сыворотке крови. К тому же у этих испытуемых и у участников учений в Тоцком районе концентрации Т3 были примерно на треть выше, чем в 4-й контрольной группе.

Таким образом, результаты ИФА не подтверждают наличие аутоиммунных изменений в ЩЖ у участников испытаний ЯО и Тоцких учений, но у испытуемых отмечена тенденция к повышению частоты обнаружения антител к Мс тиреоцитов и более выраженное нарушение функции щитовидной железы, что проявлялось достоверным увеличением числа людей с повышенными концентрациями Т3 и ростом уровня гормона в крови (как и у участников Тоцких учений) по сравнению с контролем. Лишь комплексный серологический и иммуноферментный анализ может дать представление о состоянии щитовидной железы у участников испытаний ЯО и Тоцких войсковых учений. Результаты такого анализа представлены в заключении.

Некоторые «раковые» антигены и показатели противоопухолевого иммунитета

Одним из так называемых «раковых» эмбриональных антигенов, служащим маркером карциномы печени, является альфа-фетопротеин (АФП), а фактором противоопухолевого иммунитета и провоспалительным цитокином является фактор некроза опухоли-альфа (ФНО). Наряду с этими показателями у испытуемых

и в контрольных группах было проведено, совместно с сотрудниками ТОО «Протеиновый контур» [23], определение содержания другого цитокина, способствующего воспалительным реакциям и играющего важную роль в иммунной защите — интерлейкина-1 (ИЛ-1). Повышения содержания в крови ИЛ-1 у испытуемых не было найдено, 6-кратное превышение его нормального уровня отмечено лишь в одном случае в 3-й контрольной группе.

Результаты определения ФНО и АФП приведены в табл. 15.

Повышение уровня ФНО обнаружено не только в основной, но и в контрольных группах, в том числе и в 3-й (контроль — здоровые), где оно найдено у 20,8%, возможно, вследствие субклинических патологических процессов. Статистически значимое повышение содержания ФНО ($p < 0,05$) было найдено у половины обследованных испытуемых Новоземельского полигона.

Повышенный уровень содержания альфа-фетопротеина выявлен у двух испытуемых этого полигона, но также у двух женщин 3-й контрольной группы. Следовательно, можно было говорить о возрастании концентрации этого противовоспалительного цитокина лишь у людей, находившихся на Новой Земле, где у половины испытуемых был выявлен повышенный уровень ФНО, и такое увеличение было существенным ($p < 0,05$).

Значение иммунологических нарушений в заболеваемости ветеранов ПОР

Проведенные исследования выявили у испытуемых ЯО ряд иммунологических нарушений, из которых наиболее существенны аутоиммунные сдвиги, гуморальные и клеточные. Повышение концентрации в крови ЦИК и снижение комплементарной активности могли быть обусловлены образованием комплексов аутоантигена — аутоантигена и фиксацией на них комплемента. Нельзя исключить, что эти изменения являются следствием участия в испытаниях ЯО, воздействия факторов радиационной и нерадиационной природы. Изменение

Таблица 15

Фактор некроза опухоли и альфа-фетопротеин

Показатель	Группы обследованных				
	Основные		Контрольные		
	1-я (испытатели)		2-я (Тоцкие учения)	3-я (здоровые)	4-я (больные)
	Семипалатинский полигон	Новоземельский полигон			
ФНО	2/6	9/18*	3/10	5/24	1/8
АФП	0/6	2/18	0/10	2/21 (9,3)	0/7

Примечания. В числителе — число людей с повышенным уровнем изученных показателей, в знаменателе — число обследованных.

* различие с контролем статистически достоверно, $p < 0,05$.

активности лизоцима и иммуноглобулинов различных классов, по-видимому, в значительной мере связаны с возрастом обследованных испытуемых и сопутствующими заболеваниями. Поэтому серьезный интерес представляет оценка роли аутоиммунных изменений в заболеваниях, которые определялись у ветеранов ПОР и, в частности, у обследованных нами ветеранов. Было проведено сопоставление результатов определения аутоантител и sensibilization лимфоцитов к антигенам разных органов и тканей с наличием или отсутствием их заболеваний и других патологических изменений. При этом учитывались данные о наличии соответствующих заболеваний (диагнозах) и результаты лабораторных исследований, свидетельствующих о патологии органа — анализы мочи, содержание в крови мочевины (патология почек), активность трансаминаз, содержание билирубина в крови (патология печени) и др.

В табл. 16 приведены данные сопоставления результатов определения комплементсвязывающих антител к различным тканевым антигенам — сердца, аорты, легких, печени, почек, щитовидной железы и патологии этих органов.

Представлены данные о частоте обнаружения антител и высоких (40–80) их титров (обратные титры), результаты определения средних титров антител. Повышение частоты обнаружения высоких титров антител (37,2% реакций при 8% в контроле, $p < 0,001$) и их средних титров ($25 \pm 2,5$ и $12 \pm 1,5$, $p < 0,001$) к антигенам почек отмечалось при их патологии по сравнению с людьми, не имевшими соответствующих патологических изменений. При болезнях легких выявлена большая частота обнаружения антител к легочной ткани и достоверное ($p < 0,05$) повышение средних их титров. Имелась также тенденция к повышению частоты обнаружения антител и средних титров при использовании в РСК антигенов аорты и печени при заболеваниях сосудов и печени. При заболеваниях сердца какая-либо

связь с антителами отсутствовала. При патологии щитовидной железы (диффузный зоб и др.) имели место обратные соотношения. Высокие титры комплементсвязывающих антител к ЦЖ имелись обычно у здоровых работников Семипалатинского полигона, испытывавших ЯО до 1963 г. (10 случаев), и участников Тоцких войсковых учений (3 случая). У семипалатинских испытуемых, работавших на полигоне после 1963 г., антитела к ЦЖ были обнаружены лишь в двух случаях, а у новоземельцев — в одном. Наличие антител в основном у испытуемых, которые могли иметь контакт с радиоактивным йодом при ЯВ в атмосфере, позволяет предположить, что появление комплементсвязывающих антител может свидетельствовать о субклинических изменениях этого органа, указывать на возможность развития своего рода преморбидного состояния. Тем более, что исследования антител к антигенам ЦЖ, проведенные посредством РПГА, показали наличие параллелизма между содержанием в крови таких антител и патологией органа. Антитела, выявляемые в РПГА, встречались чаще и в более высоких титрах у испытуемых с патологией ЦЖ.

В табл. 17 приводятся результаты изучения возможности sensibilization лимфоцитов в РТМЛ с различными тканевыми антигенами. Реакция считалась положительной при индексе торможения более 30%. Представлены также данные о выраженности sensibilization — средних индексах торможения миграции лейкоцитов.

Отмечена sensibilization лимфоцитов к антигенам сердца и аорты: повышение частоты положительных РТМЛ ($p < 0,05 - 0,001$) и интенсивности торможения ($p < 0,001$ — аорта, $t = 1,88$ — сердце). Sensibilization к антигенам ЦЖ при ее патологии не выявлена.

Достоверные различия в показателях РТМЛ с другими антигенами между больными и здоровыми отсутствовали.

Таблица 16

Комплемент-связывающие тканевые антитела при заболеваниях различных органов у испытуемых ядерного оружия и участников Тоцких войсковых учений

Титры антител	Антигены											
	Сердце		Аорта		Легкие		Печень		Почки		ЦЖ	
	П	Н	П	Н	П	Н	П	Н	П	Н	П	Н
40–80	10 (12)	3 (12,5)	4 (10,8)	2 (5,9)	11 (21,6)	9 (13,8)	8 (21,6)	6 (9)	16*** (37,2)	4 (8)	–	16*** (24,2)
10–20	42 (50,6)	11 (45,8)	22 (59,5)	17 (50)	23 (45,1)	22 (33,8)	14 (37,8)	27 (40,3)	16 (37,2)	30 (60)	13 (65)	29 (43,9)
0	31 (37,4)	10 (41,7)	11 (29,7)	15 (44,1)	17* (33,4)	34 (52,3)	15 (40,5)	34 (50,7)	11 (25,6)	16 (32)	7 (35)	21 (31,8)
Средние титры	12,5±1	11,5±2	15,5±3	10,5±1,5	15±1*	10,5±2	16±3	11±2	25±2,5***	12±1,5	10,5±1***	18±2

Примечания. П — патология органа, Н — норма (отсутствие патологии).

*, *** различия между нормой и патологией статистически достоверны, $p < 0,05$, $p < 0,001$.

**Сенсибилизация лимфоцитов к тканевым антигенам при патологии различных органов
у испытателей ядерного оружия**

Группа	Показатель	Индекс торможения миграции к антигенам					
		Сердце	Аорта	Легкие	Печень	Почки	ЩЖ
Больные	Число	14/44* (31,8)	10/30*** (33,3)	7/30 (23,3)	11/25 (44)	5/20 (25)	0/10*
	M±m	23,5±2	29±2,5***	19±2	28,5±3	19,5±3	14,5±1,5
Здоровые	Число	2/23 (8,7)	0/23	4/35 (11,4)	10/43 (23,2)	8/30 (26,7)	5/48 (10,4)
	M±m	17,5±2,5	11,5±1,5	16,5±2	23±2	22,5±2,5	13,5±2

*, *** различия между нормой и патологией статистически достоверны, $p < 0,05$, $p < 0,001$.

Таким образом, отмечена взаимосвязь между гуморальными аутоиммунными сдвигами к антигенам легких, печени, почек и (при использовании для определения антител РПГА) щитовидной железы и заболеваниями этих органов. При изучении аутоиммунных изменений клеточного типа обнаружена связь между сенсибилизацией лимфоцитов к антигенам сердца и аорты и патологией сердечно-сосудистой системы. Полученные данные указывают на возможную связь между иммунопатологическими процессами и заболеваниями внутренних органов, которые отмечаются у обследованных нами ветеранов ПОР. Изучение антител к антигенам ЩЖ с помощью различных методических приемов указывает на появление комплемент-связывающих антител до развития патологии этого органа и на возможное их участие в формировании его заболеваний.

Заключение

Обследованы испытатели ЯО, участники войсковых учений с применением атомной бомбы — ветераны подразделений особого риска. Перед исследователями стояли следующие задачи.

1) Провести комплексное иммунологическое обследование и выбрать среди значительного числа использованных в работе показателей оптимальные для характеристики состояния иммунитета в отдаленный после испытаний период.

2) Оценить значение выявленных иммунологических изменений в нарушениях здоровья у ветеранов ПОР, в процессах их преждевременного старения.

3) Выявить возможную связь отмеченных изменений с возрастом и наличием заболеваний у обследованных и оценить роль радиационного фактора.

Для выполнения этих задач проведено изучение ряда показателей состояния неспецифической защиты и иммунитета не только у группы испытателей и участников Тоцких войсковых учений с использованием ЯО, но и в двух контрольных группах, одну из которых составляли здоровые люди, а вторую — пожилые, страдающие, в основном, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ЛОР-органов и т.п. Действительно,

оказалось, что некоторые обнаруженные изменения связаны в известной мере с возрастом и болезнями у обследованных ветеранов ПОР. К таким изменениям относятся подавление неспецифической гуморальной защиты, изменение содержания иммуноглобулинов. Изменения некоторых показателей встречались и у молодых здоровых мужчин; к ним относятся, в частности, АФП, ФНО. Последний фактор, как известно, вызывает некроз опухолевых узлов, но также участвует в воспалительных и в ряде иммунологических защитных реакциях, поэтому представляется возможным его повышение и у практически здоровых людей. Повышение содержания в крови эмбрионального белка — альфафетопroteина расценивается обычно как маркер наличия раковых заболеваний, первичной карциномы печени. Повышенное содержание этого белка, специфичного для эмбриональной стадии развития организма и исчезающего обычно до или сразу же после рождения, отмечено не только у нескольких облучавшихся людей, но и у двух здоровых женщин, относящихся к 3-й контрольной группе. Изучение причин такого повышения является задачей дальнейших исследований.

Как уже отмечалось, условия проведения ЯИ и войсковых учений отличались, в частности — климатическими условиями. Видимо, поэтому отличались и некоторые результаты иммунологического обследования. Так, изучение сенсибилизации лимфоцитов крови к вирусным антигенам в РТМЛ не дало определенных результатов у испытателей Семипалатинского полигона и участников войсковых учений с применением ЯО. Но у новоземельцев показана сенсибилизация к вирусам гриппа А3 (H3N2), В и аденовирусам. Эти данные могут указывать на большее распространение респираторных вирусных инфекций у приехавших с Крайнего Севера.

Однако, как указывалось выше, наиболее выражены у всех групп испытателей и участников Тоцких учений аутоаллергические изменения. Несомненно, что и здесь играют определенную роль и возраст больных (образование аутоантител увеличивается с возрастом [24], и сопутствующая патология [10]; но уровень аутоиммунных сдвигов у лиц основной группы был значительно выше, чем в контрольных 3-й и 4-й группах.

Возникает вопрос о причинах выявленных изменений и их особенностях и о роли, которую играет радиационный фактор. И прежде всего следует знать, подвергались ли испыталтели радиационному воздействию. С нашей точки зрения, такое воздействие нельзя исключить, тем более, что ряд иммунологических изменений отмечались в 1-й группе испыталтелей, проводивших в основном ядерные испытания в атмосфере.

Наши представления о дозах облучения испыталтелей ЯО не противоречат сведениям об уровнях радиационного воздействия на испыталтелей США, имеющимся в литературе [21]. Дозы облучения личного состава ВМФ США при проведении серии испытаний на Тихом океане в среднем менее 0,5 Р.

На испыталтелей ядерного оружия и людей, пострадавших от последствий радиационных аварий, действует не только и не столько радиация, сколько иные неблагоприятные, нередко экстремальные факторы внешней среды. Надо учитывать возможное отрицательное действие на организм и, в частности, на иммунитет и некоторых факторов ЯВ, в частности, электромагнитных полей, социальных факторов: бытовых, несбалансированной структуры питания, хронического психоэмоционального стресса, которые также влияют на иммунитет и здоровье. Результаты исследований, проведенных в Научно-лечебном центре и Военно-медицинской академии, позволяют утверждать о значительном вкладе хронического психоэмоционального стресса в развитие соматических заболеваний у ветеранов ПОР [8]. Необходимо также считаться с сочетанным действием на людей факторов радиационной и нерадиационной природы. При таких сочетаниях возможны разные эффекты — независимость действия, даже антагонизм, но также суммация и потенцирование. По-видимому, с последним эффектом можно связать те нарушения со стороны иммунитета и здоровья, которые отмечают многочисленные исследователи у лиц, профессионально связанных с источниками ИИ и пострадавшими при радиационных авариях. Материалы анализа наблюдений над такими людьми и экспериментальных данных, обобщенные в наших монографиях [17, 23], показывают, что при таких сочетаниях нарушения иммунитета начинают выявляться при дозах порядка не десятых Зв (Зиверта), как при изолированном действии ИИ, а нескольких сЗв (сантиЗиверта). А именно с такими воздействиями, вероятно, приходится нередко сталкиваться после ЯИ.

Поэтому, с нашей точки зрения, нельзя исключить роли ИИ в комплексе других факторов нерадиационной природы в нарушениях иммунитета у ветеранов ПОР. Проведенные исследования показывают, что иммунологические изменения обнаруживаются у ветеранов в отдаленные сроки после радиационного воздействия. Наиболее отчетливо проявлялись аутоиммунные сдвиги гуморального и клеточного типа.

Было проведено сопоставление гуморальных и клеточных аутоиммунных изменений с наличием заболеваний или иных патологических отклонений, выявленных при клиническом обследовании в научно-лечебном центре ветеранов ПОР. Выявлен параллелизм между гуморальными и/или клеточными аутоиммунными сдвигами в отношении практически всех использованных в серологических реакциях антигенов и патологией соответствующих органов и тканей. Такая корреляция отсутствовала лишь между комплемент-связывающими антителами к антигенам щитовидной железы и наличием ее заболеваний. Она имелась при определении антител в РПГА, но ее не было при определении сенсибилизации лимфоцитов к антигенам ЦЖ. В литературе имеются данные, о том что поступление в циркуляцию измененных или нормальных антигенов ЦЖ может привести к срыву иммунологической толерантности и развитию аутоиммунных заболеваний [7]. Аутоантитела к этим антигенам обуславливают пролиферацию тиреоцитов [1]. Выделен и иммуноглобулин, стимулирующий рост железы [2]. Выраженное повышение содержания таких антител по сравнению с контрольными группами отмечено нами у испыталтелей Семипалатинского полигона, проводившими преимущественно воздушные ЯВ, т.е. в условиях возможного воздействия радиоактивного йода. Нельзя исключить, что появление комплемент-связывающих антител является ранним показателем неблагоприятной реакции щитовидной железы на такое воздействие. Тем более, что у 1/6 таких испыталтелей выявлены антитела к Мс и в ИФА, а у 5/6 повышение концентрации в крови гормона — ТЗ. Необходимо наблюдение эндокринолога над испыталтелями, у которых в крови обнаружены антитела к ЦЖ, поскольку, возможно, что выявленные гуморальные аутоиммунные изменения указывают на начальные признаки поражения этого органа.

Аутоиммунные процессы играют немаловажную роль в патологии и других органов и систем. Еще в 1973 г. была разработана теория В.И. Иоффе, Ю.Н. Зубжицкого и соавт. об аутоаллергических механизмах атеросклероза, которая получила развитие в работах А.Н. Климова [4]. Обсуждается роль иммунопатологических механизмов при ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда [9, 20], повреждениях проводящей системы сердца [22], а также при патологии легких, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, системы крови. Относящиеся к проблеме материалы проанализированы нами ранее [23].

Нами также выявлено сочетание иммунодепрессивного и аутоагрессивного состояний, которым придают важную роль в процессах старения организма. Иммунологические изменения у ветеранов ПОР, по-видимому, могут играть существенную роль в их преждевременном старении.

Необходимы дальнейшие исследования с сопоставлением иммунологических и эпидемиологических дан-

ных на значительных группах ветеранов ПОР, оценкой этих показателей у группы ветеранов с более значительными дозами облучения, возможно, участников и ликвидаторов аварий на атомных подводных лодках. Следует расширить 4-ю контрольную группу, адекватную группе ветеранов. Целесообразно расширить и круг изучаемых иммунологических показателей, в частности, провести оценку некоторых раковых антигенов, циркулирующих иммунных комплексов.

Литература

1. Калистратова В.С. Зависимость нестохастических эффектов от дозы облучения щитовидной железы // *Вестн. АМН.*—1992.—№ 2.—С. 43–47.
2. Кандрор В.И. Эутиреоидный зоб: аутоиммунный компонент патогенеза // *Пробл. эндокринологии.*—1988.—№ 1.—С. 34–40.
3. Клемпарская Н.Н., Шальнова Г.А. Нормальные аутоантитела как радиозащитные факторы.—М.: Атомиздат, 1978.—135 с.
4. Климов А.Н. Аутоиммунная теория атерогенеза и концепция модификации липидов // *Вестн. АМН.*—1990.—№ 11.—С. 30–36.
5. Колесник Ф.А., Саперов С.К., Жестяников Л.И., Михайлова Л.И. О механизме отдаленных клинических последствий у ветеранов из подразделений особого риска.—В кн.: *Медико-социальные аспекты проблем ветеранов-атомщиков и пути их решения.* Тез. докл. науч.-практич. конф.—СПб., 1997.—С. 64–65.
6. Кравченко Г.Е., Кун И.М., Полохова Л.А., Сулима В.Д. Состояние здоровья военнослужащих, принимавших участие в ядерных испытаниях и ликвидации радиационных аварий.—В кн.: *Медико-социальные аспекты проблем ветеранов-атомщиков и пути их решения.* Тез. докл. науч.-практич. конф.—СПб., 1997.—С. 67.
7. Кузьменко А.П., Шорин Ю.П. Иммуногенетические факторы в патогенезе аутоиммунных заболеваний при наличии генетической предрасположенности к ним // *Пробл. эндокринологии.*—1991.—№ 1.—С. 59–63.
8. Маркелов И.М., Новиков В.С., Цыган В.Н. и др. Синдром посттравматического (постэмоционального) стресса у ветеранов подразделений особого риска (ПОР).—В кн.: *Медико-социальные аспекты проблем ветеранов-атомщиков и пути их решения.* Тез. докл. науч.-практич. конф.—СПб., 1997.—С. 77–79.
9. Мишиатарян Л.С., Корнилина Е.М., Дубовская Г.В., Бобов К.Д. Аутоиммунные процессы у больных с различными формами клинического течения ишемической болезни сердца // *Врач. дело.*—1992.—№ 3.—С. 12–15.
10. Петров Р.В. Иммунология и иммуногенетика.—М.: Медицина, 1976.—336 с.
11. Петров Р.В., Зарецкая Ю.М. Радиационная иммунология и трансплантация.—М.: Атомиздат, 1970.—543 с.
12. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммунный ответ и старение // *Успехи соврем. биол.*—1975.—Т. 79, № 1.—С. 111–127.
13. Фримель Х., Брок Й. Основы иммунологии.—М.: Мир, 1986.—254 с.
14. Хилова В.В., Пегов А.А., Успенский С.П. Анализ заболеваний мочеполовой системы у ветеранов ПОР.—В кн.: *Медико-социальные аспекты проблем ветеранов-атомщиков и пути их решения.* Тез. докл. науч.-практич. конф.—СПб., 1997.—С. 114–115.
15. Цыбалова Л.М., Попова Т.Л. и др. Вирусносительство и противовирусный иммунитет у ветеранов подразделений особого риска и ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС.—В кн.: *Медико-социальные аспекты проблем ветеранов-атомщиков и пути их решения.* Тез. докл. науч.-практич. конф.—СПб., 1997.—С. 116–117.
16. Шубик В.М. Ионизирующие излучения и иммунитет.—М.: Атомиздат, 1977.—149 с.
17. Шубик В.М. Иммунологические исследования в радиационной гигиене.—М.: Энергоатомиздат, 1987.—142 с.
18. Шубик В.М., Левин М.Я. Иммунологическая реактивность юных спортсменов.—М.: ФиС, 1982.—136 с.
19. Anderson R.E., Warner N.L. Ionizing radiation and the immune response // *Adv. Immunol.*—1976.—Vol. 24.—P. 215–235.
20. Eber B. Die Bedeutung der Anticardiolipin-Anticorper in der Pathogenese von arteriellen und venösen Thrombosen // *Acta med. Austr.*—1990.—Vol. 17, № 4.—P. 67–70.
21. Grissom M., Bell R., Loeffler W. et al. Navy nuclear test personnel review (NNTPR): final findings on naval personnel exposures during atmospheric nuclear testing (1945-1962) // *Health Phys.*—1984.—Vol. 47, № 1.—P. 200–201.
22. Obbassi M., Brucato A., Maroni P.L. et al. Antibodi to cardiac Purkinje Cells // *Clin. Immunol. a. Immunophatol.*—1987.—Vol. 42, № 2.—P. 141–150.
23. Shubik V.M. Immunity and Health after Chernobil Accident.—СПб., 1997.—267 p.
24. Walford R.L. The immunologic theory of aging.—Copenhagen, Munksgaard, 1969.—195 p.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 96–111

N.V. Alishiev¹, A.A. Vashkevich¹, B.A. Drabkin¹, T.M. Koroleva², L.S. Kosickaja³, V.M. Shubik²

ACCELERATED AGING OF IMMUNE SYSTEM OF THE VETERANS OF SPECIAL RISK SUBDIVISIONS

¹Scientific-medical center of the Committee of veterans of special risk subdivisions in Russian Federation, 10 ul. Krasina, St.Petersburg 195030, Russia; e-mail: black_rose_13@list.ru; ²St.Petersburg Scientific Research Institute of Radiation Hygiene, 8 ul. Mira, St.Petersburg 197101, Russia; ³Institute of Experimental Medicine of RAMS, 12 Acad. Pavlova ul., St.Petersburg 197376, Russia

Long far after nuclear weapons tests the veterans of special risk subdivisions (SRS) had changes of humoral factors of nonspecific protection, concentration of immunoglobulins in blood serum, lymphocytes sensibleness to respiratory viruses, humoral and cellular autoimmune displacements, raise of tumronecrotic factor content. Some of the revealed changes (complement, lysocim, concentration of immunoglobulins) are bound up with elderly age of examined people and their diseases. The other changes (autoimmune displacements, sensibleness to respiratory viruses) can be bound up with nuclear weapons tests. Some immunology changes occur because of radiation and non-radiation factors, a nervous shock being among them. Estimate of autoimmune changes is important for the health characteristic 20–40 years after nuclear tests and possible radiation influence. The role of such changes is significant in a sick rate of the veterans of special risk subdivisions.

Key words: special risk subdivisions (SRS), nuclear weapons (NW), nuclear tests (NT), nuclear explosions (NE), ionizing radiation (IR), immunoglobulins, nonspecific protection, autoantibodies.

*В.С. Мякотных, В.В. Ямпольская, В.Н. Самойлова, А.А. Бальберт, Т.А. Боровкова,
В.Н. Мещанинов, О.Н. Матвеева*

УСКОРЕННОЕ СТАРЕНИЕ УЧАСТНИКОВ СОВРЕМЕННЫХ ВООРУЖЕННЫХ КОНФЛИКТОВ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ БОЕВОЙ ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ И АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

Уральская государственная медицинская академия, Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, 620905, Екатеринбург, ул. Соболева, 25; e-mail: tborovkova@yandex.ru

Изучалась зависимость ускоренного старения участников современных вооруженных конфликтов, получивших боевые травмы головного мозга, от хронической алкогольной зависимости, развившейся после получения травмы, и от нарушений нейрогуморальной регуляции сердечной деятельности. Установлено, что посттравматическая алкогольная зависимость в значительной степени активизирует процессы ускоренного старения и связанного с ним перекисного окисления липидов, подавляет систему антиокислительной защиты и способствует прогрессированию расстройств нейрогуморальной регуляции сердечной деятельности.

Ключевые слова: биологический возраст, закрытая черепно-мозговая травма, перекисное окисление липидов, алкоголизм, вегетативная регуляция.

Актуальность проблемы

В последние десятилетия военнослужащие советских, российских вооруженных сил часто принимали участие в локальных военных конфликтах (Афганистан, Приднестровье, Таджикистан, Абхазия, Чечня и др.). Это привело к появлению большого числа молодых еще людей, которые перенесли ранения, травмы, хронический психоэмоциональный стресс (ХПЭС) боевой обстановки и через различные сроки после выхода из зоны боевых действий «накопили» в своем организме значительное количество заболеваний, что способствовало активизации процесса их раннего, патологического старения [11, 17, 19]. Не последнюю роль в этом процессе сыграла, на наш взгляд, и развившаяся у многих бывших военнослужащих тяжелая хроническая алкогольная зависимость. Число пациентов нашей клиники, например, с сочетанием последствий боевой закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ), полученной в современных вооруженных конфликтах, и алкогольной зависимости, выросло за последние 7 лет на 77,42% [17]. Это позволило предположить определенную роль последствий боевой ЗЧМТ в сочетании с хронической алкогольной зависимостью в развитии различной патологии, в первую очередь сердечно-сосудистой, и связанного с этим раннего патологического старения у ветеранов современных вооруженных конфликтов. Обозначенная проблема имеет не только медицинское,

но и в значительной степени социальное значение. Тем не менее, вопросы особенностей формирования алкогольной зависимости, полипатологии и раннего старения на фоне последствий боевой ЗЧМТ и ХПЭС остаются недостаточно изученными и мало освещенными в литературе. Представленное исследование было проведено для уточнения некоторых звеньев патогенеза данного сложного патологического процесса.

Цель исследования — на основе изучения изменений, происходящих в системах перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиокислительной защиты (АОЗ), вегетативного регулирования деятельности сердечно-сосудистой системы, представить концепцию раннего старения ветеранов современных вооруженных конфликтов, перенесших боевые ЗЧМТ и страдающих пост-травматической алкогольной зависимостью.

Материалы и методы

Обследованы 153 пациента, перенесших боевую ЗЧМТ. Исследуемые пациенты участвовали в боевых действиях в основном на территории Афганистана (n=85) и Чеченской республики (n=61). В связи с поставленной целью исследования больные были разделены на 2 группы.

Группа 1 (n=48; средний возраст 35,55±5,21 лет) — пациенты, имеющие клинические проявления последствий ЗЧМТ, полученной в боевых условиях, в форме в основном гипертензионно-гидроцефального и церебрастенического синдромов.

Группа 2 (n=105; средний возраст 37,81±6,03 лет) — пациенты, у которых, кроме этого, имелись признаки сформированного абстинентного синдрома на алкоголь, и, следовательно, присутствовала алкогольная зависимость 2-й стадии. Указанная зависимость во всех случаях сформировалась уже после перенесенной ЗЧМТ.

Пациентам обеих групп в период лечения в стационаре Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн проведен комплекс исследований, включающий определение биологического возраста (БВ), состояния ПОЛ и АОЗ, вегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы.

Исследования производили на 5–14-й день пребывания больного в стационаре и на фоне проводи-

мого лечения. Все получали курс сосудистой, метаболической, дегидратационной, а некоторые — и противосудорожной терапии. Всем корректировали сон различными снотворными препаратами. Пациенты с наличием последствий ЗЧМТ в сочетании с алкогольной зависимостью получали курс сенситивизации к алкоголю.

Показатели БВ рассчитывались по методике, используемой в течение многих лет в нашей клинике [9].

При определении состояния системы ПОЛ и АОЗ проводили исследование светосуммы хемилюминесценции (ХЛ) и диеновой конъюгации (ДК) как показателей активности ПОЛ; определяли уровень ферментов каталазы и пероксидазы как показателей активности АОЗ; производили исследование показателей перекисной (ПРЭ) и осмотической (ОРЭ) резистентности эритроцитов, определяющих способность эритроцитов к гемолизу и косвенно подтверждающих активность ПОЛ. Исследовали также содержание общих липидов и общего белка сыворотки крови. Дополнительно определяли содержание среднемолекулярных пептидов (СМП) как ориентировочного признака эндогенной интоксикации организма, причем с учетом того, что уровень СМП зависит не только от присутствующего в организме патологического процесса, но и от поступления в организм химических веществ, которые также являются эндотоксинами [9].

Забор периферической крови пациентов производили из локтевой вены утром натощак. Для получения плазмы кровь центрифугировали при скорости 3000 об/мин в течение 15 минут. С помощью индуцированной перекисью водорода хемилюминесценции по методу А.И. Журавлева с соавт. [7, 15] определяли содержание легкодоступных для свободнорадикального окисления соединений и соотношение в пробе про- и антиоксидантов [3]. Исследование проводили на приборе хемилюминометре 1420.1, соединенном с персональным компьютером IBM PC AT 286, на котором установлена программа «Диагност» (КБ «Конструктор», Нижний Новгород). Определение ДК, содержание общих липидов проводили в гептановых экстрактах по методу И.Д. Стальной [15]. Исследование активности каталазы и пероксидазы проводили по методам А.Н. Бах, Т. Попова и соавт., С.Л. Ramos. **Определение ПРЭ и ОРЭ проводили по методам А.А. Покровского и В.П. Войтенко [4];** резистентность эритроцитов оценивали в процентах как величину, обратную степени гемолиза эритроцитов. Содержание СМП определяли на спектрофотометре СФ-46 по методу Н.Г. Габриэлян с соавт. [5].

Анализ деятельности вегетативной нервной системы (ВНС) провели у 69 из 153 пациентов, представленных выше. Для указанного исследования, с целью исключения иных возможных влияний на состояние ВНС, кроме последствий ЗЧМТ и алкогольной зависимости, отбирались лица, имевшие минимальнуюотягощенность различного рода соматической патологией других нозологических категорий. В итоге сформировались следующие подгруппы из двух указанных выше групп:

- подгруппа 1а (n=21; средний возраст 36,44±2,65 лет) — пациенты, имеющие клинические проявления последствий боевой ЗЧМТ;
- подгруппа 2а (n=48; средний возраст 37,96±2,95 лет) — пациенты, имеющие также клинику последствий боевой ЗЧМТ в сочетании с 2-й стадией

алкогольной зависимости, сформировавшейся после перенесенной ЗЧМТ.

Во второй подгруппе 21 (45%) пациент проходил курс лечения по поводу рецидива алкогольной зависимости, 27 (55%) находились в состоянии ремиссии продолжительностью от 6 мес до 4 лет.

Исследование функционального состояния ВНС проводили при помощи аппаратов фирмы «НейроСофт» — «ВНС-Спектр» и «ВНС-Микро», программа анализа «Поли-Спектр». Исследовали тонус, реактивность и уровень поражения вегетативной нервной системы при помощи методики одновременной регистрации и анализа 8 каналов вызванных кожных потенциалов.

Исследование вегетативного тонуса проводили на основе изучения вариабельности сердечного ритма. Вариабельность ритма сердца является одним из наиболее важных маркеров активности ВНС. Имеются два подхода к изучению вариабельности ритма сердца: временной анализ [1] и спектральный анализ [10]. Нами использовались оба варианта исследования.

Временной анализ: вариабельность ритмов сердца исследовали при помощи кардиоинтервалографии (КИГ) по Р.М. Баевскому с последующим расчетом следующих показателей:

- мода (Mo) — наиболее часто встречающееся значение R-R, указывающее на доминирующий уровень функционирования синусового узла сердца;
- амплитуда моды (АМо) — отражает меру мобилирующего влияния симпатического отдела ВНС;
- вариационный размах (ВР) — означает степень вариабельности кардиоинтервалов и рассматривается в качестве показателя функционирования парасимпатического звена ВНС;
- индекс напряжения регуляторных систем (ИН) — определяет степень централизации управления и состояние симпатического отдела ВНС.

Спектральный анализ: позволяет оценивать функционирование центральных осцилляторов, симпатическую и вагусную активность и влияние гуморальных факторов. Для спектрального анализа вариабельности ритма сердца применялись следующие показатели:

- HF — колебания частоты сердечных сокращений (ЧСС) при высоких частотах (0,15–0,40 Гц), отражают активность парасимпатического отдела ВНС;
- LF — низкочастотная часть спектра (0,04–0,15 Гц), имеет смешанное происхождение и связана преимущественно с колебанием активности симпатического отдела ВНС;
- LF/HF — значение свидетельствует о балансе симпатических и парасимпатических влияний.

Вегетативная реактивность — это вегетативные реакции, возникающие в ответ на внешние и внутренние раздражители. Основные методы исследования вегетативной реактивности заключаются в проведении различных функциональных проб, в частности, клинорто статической. Изменение ЧСС при вставании позволяет выявить недостаточность вагусных влияний на сердце, уточнить генез тахикардии при вегетативных кризах, которая не всегда имеет симпатическое происхождение. Для количественной оценки этого изменения используется коэффициент 30:15.

Все результаты исследований обработаны математически с привлечением методов статистической достоверности различий [6].

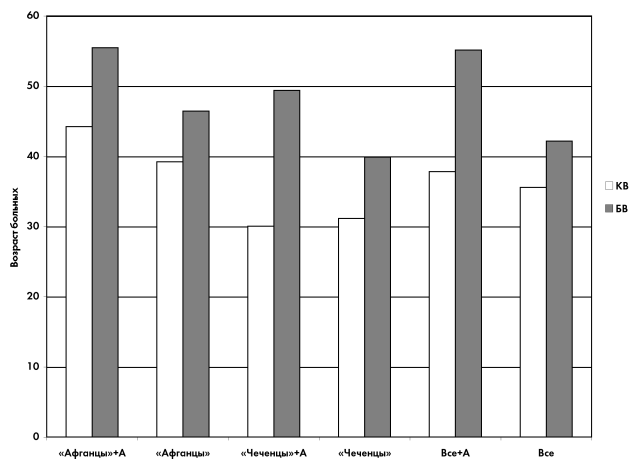
Обсуждение результатов

На первом этапе исследований были рассмотрены средние значения показателей БВ и календарного возраста (КВ). Последние в нашем случае приближались к показателям должного БВ для разных возрастных категорий, поэтому должный БВ исключили из проводимого анализа. Кроме того, боевые действия в Афганистане велись в период 1979–1989 гг., в Чечне — в 1995–1996 и 1999–2001 гг. Поэтому, в силу закономерных различий в показателях среднего КВ у участников афганских и чеченских событий, БВ ветеранов боевых действий этих двух контингентов рассматривался отдельно.

Общие результаты определения БВ у исследуемых групп пациентов выглядели следующим образом: в группе 1 средний показатель БВ оказался равным $42,17 \pm 6,98$ годам при $КВ = 35,55 \pm 5,21$, во 2-й — $55,13 \pm 7,71$ при $КВ = 37,81 \pm 6,03$. Налицо отчетливое увеличение показателей биологического возраста по сравнению с календарным, что наиболее заметно у лиц с посттравматической алкогольной зависимостью, где различия между усредненными показателями КВ и БВ достигают 17,32 лет ($p < 0,01$). Уже только на основании представленных данных можно утверждать, что получение ЗЧМТ в условиях военных действий и ХПЭС боевой обстановки является фактором риска раннего старения, а присоединение в дальнейшем хронического алкоголизма в значительной степени усугубляет данный патологический феномен.

В табл. 1 и на рисунке, кроме того, представлены результаты сравнения КВ и БВ у двух различных по КВ категорий обследованных — участников афганских («афганцы») и чеченских («чеченцы») событий.

Как видно из этих данных, у пациентов, проходивших службу в Чечне и имеющих сформированную алкогольную зависимость, показатели БВ абсолютно достоверно ($P < 0,05$) увеличиваются по сравнению с пациентами, также перенесшими боевую ЗЧМТ в боевых операциях на территории Чечни, но не имеющих алкогольной зависимости. При этом БВ «чеченцев», страдающих хроническим алкоголизмом, оказался даже более высоким, чем у значительно старших их по КВ «афганцев», не страдающих алкогольной зависимостью. Это свидетельствует о том, что алкогольная зависимость, сочетающаяся с последствиями боевой ЗЧМТ и ХПЭС, уже в самом молодом возрасте вызывает



Усредненные показатели КВ и БВ у различных контингентов участников боевых действий.

формирование и развитие ускоренного старения, значительно более выраженного, чем у лиц — участников современных боевых действий, но не страдающих хроническим алкоголизмом.

С учетом того факта, что процессы патологического старения, как и любые патологические процессы, могут быть связаны с изменениями, происходящими в системе ПОЛ, и в значительной степени обусловлены ими, было проведено сравнительное определение показателей ПОЛ и АОЗ у обследуемых групп больных. Полученные показатели представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, средние показатели содержания, активности СМП, каталазы, общего белка, общих липидов различались по группам недостоверно ($P > 0,05$). В то же время в группе пациентов с последствиями ЗЧМТ и сформированной алкогольной зависимостью произошло достоверное ($P < 0,05$) возрастание средних показателей ДК, уменьшение активности пероксидазы, увеличение показателя светосуммы ХЛ, что свидетельствует об активации процессов ПОЛ на фоне ослабления активности системы АОЗ.

Также в группе пациентов с сочетанной патологией (последствия ЗЧМТ в сочетании с хроническим алкоголизмом) произошло достоверное повышение ПРЭ и снижение ОРЭ. Высокая ОРЭ с показателем процента гемолиза эритроцитов 8,28% у травматиков против 2,97% у таковых же, но страдающих хронической алкогольной зависимостью, свидетельствует об истощении процессов резистентности на фоне хронического алкоголизма [18]. ОРЭ у лиц, страдающих пост-травматическим алкоголизмом, находится как бы в противофазе

Таблица 1

Сравнительные результаты определения БВ у участников боевых действий в Афганистане и Чечне

Категории возраста	Контингент участников боевых действий и показатели возраста			
	«Афганцы» ЗЧМТ+алкоголизм (n=58)	«Афганцы» ЗЧМТ (n=27)	«Чеченцы» ЗЧМТ+алкоголизм (n=40)	«Чеченцы» ЗЧМТ (n=21)
КВ, лет	44,21±6,21	39,21±3,71	30,04±5,45	31,15±2,63
БВ, лет	55,48±5,31	46,43±4,34	49,37±4,81	39,87±3,27

Таблица 2

Сравнительные показатели ПОЛ и АОЗ

Показатели	Группа 1: последствия ЗЧМТ (n=48)	Группа 2: последствия ЗЧМТ в сочетании с алкоголизмом (n=105)
1. СМП (отн. ед.)	0,319±0,09	0,329±0,11
2. Каталаза (мкКат/г)	2,43±0,21	2,71±0,19
3. Общий белок (г/л)	69,03±4,43	68,6±4,86
4. Общие липиды (г/л)	0,511±0,19	0,448±0,09
5. Пероксидаза (мкКат/г)	35,27±3,41	19,08±1,73*
6. ПРЭ (отн. ед.)	1,13±0,06	2,83±0,21*
7. ОРЭ (отн. ед.)	8,28±0,54	2,97±0,34**
8. ДК (отн. ед.)	1,344±0,08	2,602±0,25*
9. Светосумма ХЛ (отн. ед.)	5872,87±281,23	8989,45±472,31*

* p<0,05; ** — p<0,01.

Таблица 3

Сравнительный количественный анализ результатов КИГ

Показатели	Исследуемые пациенты	
	подгруппа 1a (n=21): ЗЧМТ	подгруппа 2a (n=48): ЗЧМТ+алкоголизм
Мо (с)	0,781±0,03 / 0,658±0,03	0,729±0,102 / 0,612±0,03
АМо (%)	26,31±2,05* / 55,62±4,13	45,48±6,39 / 57,63±7,87
ЧСС (уд./мин)	75,3±4,45 / 95,3±6,47	84,31±11,85 / 102,65±14,43
Увеличение ЧСС в ортостатической пробе (на уд./мин)	21,3±1,7*	14,5±1,89
ВР (с)	0,224±0,02* / 0,627±0,03	0,43±0,06 / 0,59±0,08
ИН (усл. ед.)	108,2±7,06 / 102,58±7,35	108,88±15,30 / 122,6±17,23
ИН2/ИН1	1,052±0,04	1,48±0,20

* p<0,05; знаком «/» отмечены показатели: фоновые / при проведении ортостатической пробы.

ПОЛ и снижается вместе и параллельно с антиоксидательной активностью.

Увеличение показателей БВ в группах больных алкоголизмом по сравнению с пациентами, страдающими только последствиями ЗЧМТ, дополнительно подтверждает гиперактивность процессов патологического старения в данных группах. Напрашивается вывод о том, что при наличии алкогольной зависимости происходит неспецифическая активация системы ПОЛ и процессов патологического старения. Лечение подобного контингента больных должно быть, кроме всего прочего, направлено и на снижение активности процессов ПОЛ, то есть на профилактику раннего старения.

Но процессы раннего, патологического старения связаны, по нашему мнению, с последствиями боевых ЗЧМТ, ХПЭС, хронической алкогольной зависимостью не напрямую, а через нарастающие нарушения вегетативной, нейрогуморальной регуляции деятельности, в первую очередь, сердечно-сосудистой системы. И оснований для подобного рода утверждения достаточно. Хорошо известно, например, что получение даже легкой боевой травмы головного мозга приводит к появлению стойких пост-травматических изменений [12, 13], в том числе выраженных вегетативных расстройств. Природа вегетативных нарушений и возможности их

терапевтической коррекции являются одной из актуальных проблем современной послевоенной медицины [2, 16]. Сочетание последствий боевой ЗЧМТ и алкогольной зависимости может способствовать развитию вегетативных дисфункций [16]. Указанные моменты явились основанием для проведения второй части нашего исследования.

Количественный анализ данных КИГ показал (табл. 3) значимое увеличение АМо в фоновой пробе у пациентов подгруппы 2a и незначимое увеличение АМо — в ортостатической. Отмечается незначимое уменьшение Мо у пациентов подгруппы 2a в фоновой и ортостатической пробах. ВР достоверно увеличен в этой группе в фоновой и ортостатической пробах. Величина ИН находится в пределах нормы у пациентов обеих групп в фоновой и ортостатической пробах, причем у пациентов подгруппы 2a индекс напряжения несколько ниже, чем у пациентов подгруппы 1a. Анализ данных показателей свидетельствует об усилении процессов централизации управления ритмом сердца за счет преобладания симпатических влияний и о функционировании регуляторных систем в условиях определенного напряжения.

Что касается увеличения ЧСС в ортостатической пробе, то отмечено значимое увеличение ЧСС у пациентов подгруппы 1a (20,6±1,5 при норме 10–15 уд./мин).

У пациентов подгруппы 2а увеличение ЧСС в ортостатической пробе в пределах нормы ($13,96 \pm 1,02$).

В результате проведенного исследования ритмограммы и типа регуляции синусового ритма всех пациентов (69 человек) выделено два основных варианта изменений — А и Б.

А) Данный вариант ритмограммы и структура variability сердечного ритма указывают на стабилизацию регуляции сердечного ритма с переходом его регуляции с рефлекторного вегетативного уровня руководства на более низкий — гуморально-метаболический, который не способен быстро обеспечивать гомеостаз. Функциональные возможности сердца снижены.

Б) Ритмограмма variability ритма сердца характеризуется хорошо выраженными волнами короткого, длинного и очень длинного периода. При этом моделирующее симпато-парасимпатическое воздействие преобладает над гуморально-метаболическими и центральными эрготропными влияниями. Наибольший вклад в регуляцию сердечного ритма вносит парасимпатическая нервная система (фоновая ваготония покоя). Данный вариант регуляции ритма сердца, вероятнее всего, отражает хорошее физическое состояние, высокие адаптационные возможности и высокую стрессовую устойчивость организма.

В подгруппе 2а варианты ритмограммы А выявлены у 21 (45%), Б — у 27 (55%) пациентов; в подгруппе 1а варианты ритмограммы А определены у 17 (80,95%), Б — всего у 4 (19,05%) пациентов. Можно предположить, таким образом, что у пациентов с сочетанием последствий ЗЧМТ и сформированной алкогольной зависимости в значительном числе случаев (до 55%) встречается достаточно высокий уровень адаптационных возможностей и стрессовой устойчивости организма. При этом у пациентов только с последствиями ЧМТ, не страдающих хроническим алкоголизмом, высокий уровень адаптации встречается реже. В определенной степени это можно объяснить адаптогенными свойствами алкоголя, которые могут проявляться именно во второй стадии хронической алкогольной зависимости [14].

Результаты спектрального анализа variability ритма сердца представлены в табл. 4. Отмечается, что у пациентов 2а подгруппы соотношение HF и LF и в фоновой, и в ортостатической пробе примерно равно, что говорит о сбалансированности симпатического и парасимпатического отделов ВНС в регуляции ритма сердца. В то же время у пациентов 1а подгруппы наблюдается достоверное увеличение симпатических влияний в регуляции ритма сердца, преобладает низкочастотная часть спектра (LF).

Результаты исследований вегетативной реактивности парасимпатического отдела ВНС и вегетативного обеспечения деятельности по ортостатической пробе приводятся ниже.

Подгруппа 1а (n=21): реактивность парасимпатического звена снижена у большинства пациентов — 18

Сравнительные результаты спектрального анализа variability сердечного ритма

Показатели, %	Исследуемые пациенты	
	подгруппа 1а (n=21): ЗЧМТ	подгруппа 2а (n=48): ЗЧМТ+алкоголизм
HF	27,25±0,64 / 23,7±1,54	44,50±4,48 / 50,06±4,01
LF	72,75±2,16* / 75,3±5,23*	55,50±5,84 / 48,65±4,18

* $p < 0,05$; знаком «/» отмечены показатели: фоновые / при проведении ортостатической пробы.

(85,71%). Вегетативное обеспечение деятельности характеризуется активацией симпатического отдела ВНС.

Подгруппа 2а (n=48): реактивность парасимпатического звена снижена у 29 (60,41%) больных, в пределах условной нормы находится у 5 (10,41%), высокая — у 14 (29,18%). Вегетативное обеспечение деятельности характеризуется сниженной активацией симпатического отдела ВНС у 39 (81,25%) пациентов.

Таким образом, у пациентов с последствиями боевой ЗЧМТ определяется отчетливая дисфункция неспецифических систем головного мозга с тенденцией к симпатикотонии при недостаточности защитно-приспособительных механизмов. У пациентов же с сочетанием последствий ЗЧМТ и алкогольной зависимости в большинстве случаев, наоборот, выявлен повышенный тонус парасимпатической нервной системы и более высокие адаптационные возможности и хорошая стрессовая устойчивость организма, что, скорее всего, объясняется адаптогенным действием алкоголя. В определенной степени данный феномен является временно позитивным, что согласуется с недавними результатами, полученными при исследовании больных с последствиями боевых травм головного мозга [12, 16]. Но затем указанный позитив сменяется тяжелыми негативными влияниями алкогольной зависимости с формированием интоксикационно-травматической энцефалопатии. Это согласуется с идеями, изложенными в работе известного психотерапевта, основоположника онтопсихологии А. Менегетти [8], который в рамках своей теории указывал на важнейший вклад ВНС в процесс нейрофизиологического обеспечения психической деятельности человека.

С другой стороны, даже имеющее место повышение адаптационных возможностей и стрессоустойчивости организма под влиянием алкоголя не может позитивно повлиять на процессы ускоренного старения и связанных с ним нарушений в системе ПОЛ и АОЗ, что показано нами в описании первой части исследования. Данное противоречие свидетельствует о временном и чисто субъективном характере улучшения в состоянии пациента, быстро продвигающегося по пути ускоренно-

го старения и связанного с ним накопления целого «бу-кета» патологических процессов.

Выводы

1) Для лиц, принимавших участие в современных вооруженных конфликтах и перенесших боевые ЗЧМТ, характерно развитие раннего, ускоренного патологического старения.

2) Указанный процесс проявляется в наиболее активной форме и сопровождается мощной активацией системы ПОЛ и ослаблением механизмов АОЗ в случаях развития так называемой посттравматической хронической алкогольной зависимости.

3) В развитии ускоренного патологического старения участников современных вооруженных конфликтов, получивших боевые ЗЧМТ, значительную роль играют нарастающие расстройства нейрогуморальной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы.

4) Частое обращение бывших военнослужащих, получивших боевую ЗЧМТ, к регулярному приему алкоголя объяснимо с позиций определенных адаптогенных свойств алкоголя, в том числе и на уровне пост-травматических вегетативных расстройств, но при этом алкоголь отчетливо негативно влияет на процессы активации системы ПОЛ, подавляет АОЗ и способствует ускоренному старению.

5) Лечение лиц, перенесших боевые ЗЧМТ и страдающих алкогольной зависимостью, должно быть, кроме всего прочего, направлено и на снижение активности процессов ПОЛ, то есть на профилактику раннего старения и развития полиорганной, полисистемной патологии.

Литература

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.—М.: Наука, 1984.—221 с.

2. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М. Вейна.—М.: Медицинское информационное агентство, 1998.—752 с.

3. Воейков В.Л. Био-физико-химические аспекты старения и долголетия // Успехи геронтол.—2002.—Вып. 9.—С. 54–66.

4. Войтенко В.П. // Цитология и генетика.—1984.—Т. 18, № 6.—С. 442–447.

5. Габриелян Н.Г. // Тер. арх.—1983.—№ 6.—С. 76–78.

6. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ.—М: Практика, 1999.—438 с.

7. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы в норме и при патологических состояниях: пособие для врачей.—М.: РКНПК МЗ РФ, 2001.—77 с.

8. Менегетти А. Психосоматика.—М., 2003.—С. 233–235.

9. Мещанинов В.Н., Гаврилов И.В. Методика определения биологического возраста человека: инф. письмо.—Екатеринбург, 1995.—6 с.

10. Михайличенко А.А. Клинический практикум по неврологии.—СПб., 2001.—С. 459–461.

11. Мякотных В.С. Патология нервной системы у ветеранов Афганистана.—Екатеринбург: УИФ Наука, 1994.—260 с.

12. Мякотных В.С., Таланкина Н.З., Боровкова Т.А. Клинические, патофизиологические и морфологические аспекты отдаленного периода закрытой черепно-мозговой травмы (обзор) // Журн. неврол. и психиатр.—2002.—№ 4.—С. 61–64.

13. Одинак М.М., Михайленко А.А., Шустов Е.Б. и др. Вегетативные пароксизмы: патогенез, диагностика, лечение // Воен.-мед. журн.—1996.—№ 11.—С. 37–45.

14. Руководство по наркологии в 2 томах / Под ред. Н.Н. Иванца.—М.: Медпрактика, 2002.—Т. 1.—495 с.

15. Стальная И.Д. Современные методы биохимии.—М., 1977.—С. 63–64.

16. Шерман М.А., Шутов А.А. Динамика психовегетативных расстройств у лиц с последствиями легкой боевой черепно-мозговой травмы // Журн. неврол. и психиатр.—2003.—№ 1.—С. 17–20.

17. Ямпольская В.В. Особенности клиники и течения алкогольной зависимости у лиц, перенесших боевую закрытую черепно-мозговую травму.—В кн.: Вопросы медицинской и социальной помощи участникам войн, вооруженных конфликтов, лицам пожилого и старческого возраста. Матер. Всеросс. совещ. по вопр. реабилитации участников вооруж. конфл., контртеррорист. операций / Под ред. Засл. врача РФ С.И. Спектора.—Екатеринбург: УГМА, 2003.—С. 154–157.

18. Andersen H.R., Nielsen J.B., Nielsen F. et al. Antioxidative enzyme activities in human erythrocytes // Clin. Chem.—1997 (Apr.).—Vol. 43(4).—P. 562–568.

19. Beckcham J.C., Crawford A.L., Feldman M.E. et al. Chronic posttraumatic stress disorder and chronic pain in Vietnam combat veterans // J. Psychosom. Res.—1997.—Vol. 43, № 4.—P. 379–389.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 112–117

*V. Myakotnykh, V. Yampolskaya, V. Samoilo, A. Balbert, T. Borovkova, V. Meschaninov,
O. Matveyeva*

ACCELERATED SENESCENCE OF ARMED CONFLICTS PARTICIPANTS SUFFERING FROM THE CONSEQUENCES OF WAR CRANIAL-CEREBRAL TRAUMA AND ALCOHOLISM

Ural state medical academy, Clinical psycho-neurological hospital for war veterans of Sverdlovsk region, Russia,
25 ul. Soboleva, Yekaterinburg 620905; e-mail: tborovkova@yandex.ru

The matter under studies was the way accelerated senescence of armed conflicts participants with brain injuries depends on alcohol addiction developed after the injuries and on dysfunction of neurohumoral regulation of heart activity. It has been established that the posttraumatic alcohol addiction considerably activates the processes of accelerated senescence and lipid peroxidation connected with it, depresses the system of antioxidant protection and enhances the progress of dysfunctions in neurohumoral regulation of heart activity.

Keywords: biological age, closed cranial-cerebral trauma, lipid peroxidation, alcoholism, vegetative regulation.

Т.Б. Ткаченко¹, А.П. Бобров¹, Г.А. Рыжак²

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН; 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: galina@gerontology.ru

Статья представляет собой сжатый обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной возрастным особенностям состояния слизистой оболочки полости рта, за последние 10 лет.

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта (СОПР), возрастной аспект.

Конец XX — начало XXI вв. ознаменованы глобальным старением населения планеты: международная ассоциация геронтологов констатировала тот факт, что «век молодых превращается в век пожилых людей» [10, 25]. По мнению отечественных демографов, постарение России проявляется особенно наглядно: к концу XX в. численность группы населения старше трудоспособного возраста выросла на 320% [4, 6, 15]. По прогнозам демографов, к 2015 г. доля пожилых людей в России может достигнуть 20%, а к 2055 г. — 40–55% всего населения страны [19].

По современным представлениям, физиологическое старение — неизбежно возникающий, закономерный разрушительный процесс, связанный с ослаблением функций организма на всех уровнях, начиная с молекулярного [3, 13, 29]. Кроме того, в настоящее время особое внимание уделяется преждевременному старению — патологическому процессу, вызываемому различными «факторами риска»: гиподинамией, длительным и часто повторяющимся нервно-эмоциональным перенапряжением («дистресс», по Г. Селье, 1979), нерациональным питанием, сопутствующими заболеваниями, вредными привычками и «отягощенной наследственностью» [18, 32, 33].

В связи с этим проблема возрастных изменений касается не только официально выделяемых геронтологами групп лиц пожилого и старческого возраста, но и более молодых людей. Биологическое старение происходит в зрелый период жизни: признаки инволюции различных органов и систем отмечаются уже в возрасте 30–35 лет; в 40–49 лет изменения отчетливо выражены. Именно поэтому поиск современных объективных признаков старения организма становится особенно актуальным.

Слизистая оболочка полости рта (СОПР), так же как и другие ткани организма, подвержена возрастным изменениям. Информация по этому вопросу в доступной литературе противоречива и далеко неоднозначна [1, 5, 14, 31, 34], несмотря на тот факт, что СОПР в

большей степени, нежели состояние твердых тканей зубов, тканей пародонта может служить показателем состояния организма в целом еще до появления патологических признаков изменения других тканей [7, 12, 28].

Известно, что с возрастом наблюдается истончение эпителиального слоя СОПР: толщина эпителия губы уменьшается с 500 до 300 мкм, щеки — с 700 до 400 мкм и спинки языка с 800 до 500 мкм [9, 23].

Относительно содержания кератогиалина в покровном эпителии СОПР у пожилых людей данные литературы довольно противоречивы: некоторые исследователи [11] регистрировали уменьшение количества зерен кератогиалина у пациентов старше 60 лет, другие [17] пишут, напротив, об увеличении этого показателя у лиц пожилого возраста.

Анализируя микрорельеф эпителиоцитов, некоторые специалисты отмечают его изменение на отдельных участках СОПР у пожилых пациентов [2, 17, 23]. Отдельные морфологические исследования показали также снижение с возрастом содержания гликогена в эпителии СОПР: этот процесс начинается в возрасте старше 50 лет и в дальнейшем усугубляется [26]. Ряд работ, посвященных изучению СОПР, содержат информацию о нарушении процесса кератинизации в эпителии слизистой оболочки полости рта лиц пожилого возраста, изменении у них структуры межклеточных контактов, дезорганизации клеточных слоев, появлении эпителиальных «жемчужин», дистрофических изменениях в эпителиальных клетках, гомогенизации фибриллярного аппарата цитоплазмы эпителиоцитов, просветлении матрикса митохондрий и полиморфизме ядер, сопровождающихся снижением защитной функции эпителия СОПР [11, 17, 37]. В частности, ослабление регенерации слизистой оболочки с возрастом часто связывают со снижением митотического индекса у пациентов пожилого возраста [23, 24]. Противоречивые сведения содержатся в специальной литературе о плотности расположения клеток Лангерганса в СОПР у пациентов старших возрастных групп: по мнению одних исследователей, плотность не меняется с возрастом [8], по мнению других — уменьшается, что приводит к снижению клеточного иммунитета [36, 39].

Морфологи, характеризуя слизистую оболочку полости рта пациентов старших возрастных групп, пишут о нарушении целостности базальной мембраны СОПР,

прорастании эпителиальных тяжей в подлежащую соединительную ткань и явлении склероза [16, 17], уменьшении числа и высоты эпителиальных сосочков и нарушении трофики эпителия [23, 24], уменьшении клеток в соединительной ткани до появления бесклеточных участков [23, 24], утолщении и разволокнении пучков коллагеновых волокон, снижении числа эластиновых волокон [9, 11], хотя иногда соединительная ткань у пожилых субъектов неотличима от таковой у молодых лиц [17]. Подслизистый слой у пожилых пациентов представлен в основном жировой тканью; в нем находится скопление лимфоцитов и регистрируются атрофированные секреторные отделы малых слюнных желез [14, 21, 35]. В связи со снижением количества микрососудов в СОПР регистрируются бессосудистые участки («зоны плешивости») [11, 23].

В цитограммах, сделанных с мазков-отпечатков СОПР пожилых пациентов, отмечается увеличение содержания клеток герментативного слоя (парабазальных и базальных). По мере старения организма снижается подвижность эпителиоцитов до 55–35% [20].

При анализе микрофлоры полости рта у пациентов старших возрастных групп исследователи отмечают сдвиг к более аэробной флоре за счет прогрессирования адентии, а также увеличение содержания грибов рода Кандида [27].

С возрастом объем смешанной слюны и скорость слюноотделения уменьшаются, что способствует развитию инфекционного и дистрофического процесса в СОПР [14, 30].

В целом, состояние СОПР у лиц пожилого возраста в норме характеризуется снижением функциональной активности ее структурных компонентов. Однако недавние исследования показали, что у относительно здоровых лиц пожилого и старческого возраста большинство функциональных показателей СОПР (микробиоценоз, неспецифическая резистентность, электрокинетические свойства эпителиоцитов, слюноотделение и местный иммунитет) близки к показателям молодых людей с умеренно выраженными морфологическими изменениями в структуре СОПР (Токмакова С.И., 2002). В литературе встречаются также сведения о том, что вовлечение СОПР в патологический процесс при прочих равных условиях не коррелирует с возрастом. Некоторые исследователи склонны считать, что состояние СОПР в большей мере подвержено проявлениям старения при наличии трех и более сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов [22]. Даже при таких агрессивных воздействиях на организм, как полихимиотерапия в лечении онкологических больных, осложнения со стороны СОПР (мукозиты) при одинаковом возрасте, сопутствующих заболеваниях, режимах химиотерапии, совершенно различны, что предположительно связывают с влиянием генетических факторов [38].

Вышеизложенные факты дают представление о «фоне», на который наслаивается то или иное заболевание СОПР: сниженное слюноотделение, нарушение местной резистентности тканей полости рта, процессов

дифференцировки и ороговения эпителия — все это делает СОПР чувствительной, легко ранимой, плохо регенируемой тканью. У пациентов старших возрастных групп, страдающих нарушением трофики тканей, ослабленных общесоматической патологией, часто наблюдаются гиперестезии СОПР, болезненные трещины в углах рта, явления кандидамикоза, аллергические реакции, отмечается тенденция к развитию гиперпластических, диспластических и опухолевых процессов в полости рта. Лейкоплакия, к примеру, встречается у каждого десятого из обследованных пациентов старше 60 лет. Пожилые пациенты чаще, чем молодые, протезируются с использованием полных или частично съемных протезов, поэтому нередко у них образуются болезненные, долго не заживающие язвы слизистой оболочки протезного ложа, служащие, с одной стороны, «входными воротами» для инфекции, с другой — потенциальным фактором риска злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта.

В повседневной стоматологической практике пациенты, обратившиеся за помощью с заболеваниями СОПР, представляют одну из наиболее сложных проблем в стоматологии из-за трудностей в диагностике и лечении. Распространенность многих форм заболеваний СОПР увеличивается с возрастом. Кроме того, у пациентов пожилого возраста подчас невозможно использовать общепринятую схему лечения того или иного заболевания СОПР из-за имеющейся сопутствующей патологии, что диктует необходимость поиска инновационных технологий для решения этой проблемы.

Анализируя результаты реализации Национальных программ профилактики стоматологических заболеваний, можно заключить, что они практически не затрагивают настоящее поколение взрослого населения, в связи с чем нет оснований ожидать снижения заболеваемости среди пациентов возрастных групп 35–44 лет, 45–54 лет и старше. Более того, в связи с продолжающейся тенденцией постарения населения особые и наиболее сложные проблемы будут возникать у пациентов старших возрастных групп. Вот почему при планировании стоматологической помощи данной категории населения следует принимать во внимание разработанные европейским региональным бюро ВОЗ цели стоматологического здоровья, которые должны быть достигнуты к 2020 г.: в возрасте 65–74 года 90% населения должны иметь полноценную окклюзию (естественную или восстановленную протезами), что невозможно сделать, не решив проблему патологии СОПР.

Таким образом, обзор доступной литературы показал, что, несмотря на обилие информации, характер ее далеко не всегда однороден. Выводы о возрастных особенностях СОПР как у практически здоровых пациентов различных возрастных групп, так и у лиц с сопутствующими заболеваниями, основанные на общепринятых методах диагностики и лечения, не всегда однозначны, что обуславливает поиск инновационных подходов в этой области исследований.

Литература

1. Агаджанян А.А. Клинико-гематологическая диагностика и лечение лекарственных поражений СОПР: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.—М., 1987.—24 с.
2. Алимов А.С. Строение поверхности слизистой оболочки протезного ложа в норме и у больных с последствиями мозгового инсульта под сканирующим электронным микроскопом // *Стоматология*.—2000.—№ 2.—С. 31–33.
3. Анисимов В.Н. Современные представления о природе старения // *Успехи соврем. биол.*—2000.—№ 2.—С. 146–164.
4. Анисимов В.Н. Фундаментальная геронтология на рубеже веков // *Клинич. геронтол.*—2000.—№ 1.—С. 25–32.
5. Банченко Г.В. Проблемы заболеваний СОПР // *Зубоврачебный вестник*.—1993.—№ 1 (2).—С. 13–18.
6. Бахтияров Р.Ш., Лихницкая И.И. Академик З.Г. Френкель: Концепция удлинения жизни и деятельная старость // *Клинич. геронтол.*—2000.—№ 5–6.—С. 69–73.
7. Бородай Н.В., Ганина К.П., Центило Т.Д. Содержание ДНК в ядрах клеток буккального эпителия у практически здоровых людей // *Цитология и генетика*.—1991.—Т. 25, № 5.—С. 9–11.
8. Быков В.Л. Дендритные антиген-представляющие клетки слизистой оболочки полости рта в норме и при патологических состояниях // *Арх. патол.*—1997.—№ 2.—С. 71–75.
9. Быков В.Л. Тканевые и клеточные защитные механизмы слизистой оболочки полости рта // *Морфология*.—1996.—№ 6.—С. 14–24.
10. Геронтология: Доклады эпидемиологического совещания / Под ред. В. Кюнцеля.—Эрфурт, 1990.—160 с.
11. Гришина Л.В. Ультраструктура слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае до и в процессе лечения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.—М., 1977.—21 с.
12. Демян С.А. Изменения в ПР при заболеваниях внутренних органов // *Фельдшер и акушерка*.—1985.—№ 3.—С. 31–34.
13. Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин А.А. Старение: механизмы и пути преодоления.—М., 1997.—240 с.
14. Закон М.Л., Овруцкий Г.Д., Пясецкий М.Н. и др. *Практическая геронтостоматология и гериатрия*.—Киев, 1993.—272 с.
15. Карюхин Э.В. Старение населения: демографические показатели // *Клинич. геронтол.*—2000.—№ 1.—С. 56–61.
16. Качуровская Л.Н. Возрастные особенности клинических проявлений воспалительных процессов слизистой оболочки полости рта: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.—М., 1989.—25 с.
17. Ковалев Е.В., Гусев С.А. Возрастные изменения ультраструктурной организации эпителия десны человека // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*.—1988.—№ 4.—С. 44–47.
18. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Ярошенко Ю.Т. и др. Ускоренное старение как проблема гериатрии // *Цитология*.—1994.—№ 7.—С. 740–741.
19. Крутько В.Н. Профилактика старения как новое направление здравоохранения XXI века // *Профилактика старения*.—1999.—Вып. 2.—С. 7–13.
20. Левченкова Н.С. Электрокинетическая подвижность ядер клеток буккального эпителия при генерализованном пародонтите: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.—Смоленск, 1996.—19 с.
21. Михайлов В.В., Русанова А.Г. К механизму трофических влияний слюнных желез на слизистую оболочку полости рта // *Бюлл. экспер. биол.*—1993.—№ 2.—С. 139–140.
22. Моисеенко В.М., Проценко С.А. Химиотерапевтические аспекты лечения опухолей в пожилом возрасте. Сборник НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова.—2002.—Т. 3, ст. 35.—С. 267–268.
23. Оскольский Г.И., Ладнюк П.Б. Морфология и гистохимия эпителия альвеолярного отростка и твердого неба в норме и при пользовании протезами: обзор литературы // *Стоматология*.—1991.—№ 6.—С. 74–76.
24. Оскольский Г.И., Тимошин С.С., Уткина Л.И. Характеристика пролиферативных процессов в эпителии слизистой оболочки десны человека (автордиографическое исследование) // *Стоматология*.—1993.—№ 2.—С. 14–16.
25. Пахомов Н.Г. Успехи и проблемы оказания стоматологической помощи пожилым людям в США // *Стоматология*.—1992.—№ 2.—С. 86–88.
26. Пащенко В.В. Микрогемоциркуляторные нарушения и их коррекция в комплексном лечении абразивного преанцерозного хейлита Манганотти: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.—СПб., Самара, 1996.—19 с.
27. Рабинович И.М., Дмитриева Н.А., Ефимович О.И. Коррекция микробиологических изменений у больных с дисбактериозами полости рта // *Труды VI съезда Стоматологической ассоциации России*.—М., 2000.—С. 281–283.
28. Цепов Л.М., Левченкова Н.С. Слизистая оболочка рта как индикатор состояния организма: обзор литературы.—Смоленск, 1994.—11 с.
29. Butler R.N. The ageing process: therapeutic implication / New York, 1985.—337 p.
30. Heintze U., Birkhead D., Bjorn H. Secretion rate and buffer effect of resting and simulated whole saliva as a function of age // *Swed. Dent. J.*—1983.—№ 7.—P. 227–238.
31. Hill M.W. The influence of aging on skin and oral mucosa // *Gerontology*.—1984.—Vol. 3.—P. 35–45.
32. Kin Sey J.G. A comparison of attitudes to geriatric dentistry in five EEG-countries // *Brit. Dent. J.*—1986.—№ 161.—P. 303–305.
33. Kirkwood T.B. Evolution, stress, and longevity // *J. Anat.*—2000.—№ 2.—P. 296.
34. Nevalainen M.J., Narhi T.O., Ainamo A. Oral mucosae lesions and oral hygiene habits in the home-living elderly // *J. Oral Rehabilitation*—1997.—Vol. 24.—P. 332–337.
35. Niedermeier W., Hornstein O.P., Muller N. Morphologische und funktionelle Merkmale der Gaumenschleimhaut und der Gil. palatinae // *Deut. Zahnarzt. Zeitschr.*—1990.—Bd. 45.—№ 1.—S. 27–31.
36. Sasaki M. Histomorphometric analysis of age-related changes in epithelial thickness and Langerhans cell density of human tongue // *Tohoku J. Exper. Med.*—1994.—Vol. 173.—P. 321–336.
37. Shckorbatov Y.G. On age-related changes of cell membrane permeability in human buccal epithelium cell / Shckorbatov Y.G., Shakhbazov V.G., Bogoslavsky A.M. et al. // *Mechanisms of Ageing Development*.—1995.—Vol. 83.—P. 87–90.
38. Sonis S.T. A biological approach to mucositis // *J. Support. Oncol.* 2004.—2(1).—P. 21–32.
39. Yanagi K. Immunopathological analysis of mucosal melanocyte distribution in the human lower lip of the elderly / Yanagi K., Haneji N., Ishimaru N. et al. // *Pathobiol.*—1996.—Vol. 64.—P. 156–160.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 118–120

T.B. Tkachenko¹, A.P. Bobrov¹, G.A. Ryzhak²

AGE-RELATED ORAL MUCOSA ALTERATIONS

¹ I.P. Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6/8 L. Tolstoy ul., St. Petersburg 197022, Russia; ² St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology NWB RAMS, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110, Russia; e-mail: galina@gerontology.ru

The article presents a short review of the published data devoted to the age-related alterations of oral mucosa in the last decade.

Key words: oral mucosa, age-related alterations.

Б.К. Ботабаев

ОПТИМИЗАЦИЯ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Алматинский стоматологический институт последипломного обучения (АСИПО),
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 149, офис 310; e-mail: profmedtrans@mail.ru

В работе представлены клинические результаты применения метода направленной тканевой регенерации для реконструктивного устранения костных дефектов с использованием различных видов костных материалов у больных пожилого возраста. Для улучшения остеокондуктивных и остеоиндуктивных свойств этих материалов применялась их комбинация с обогащенной тромбоцитами плазмой аутогенной крови. Это способствовало ускорению процессов регенерации кости, остеоинтеграции и заживления повреждений слизистой оболочки полости рта.

Ключевые слова: регенерация костной ткани, обогащенная тромбоцитами плазма крови.

В дентальной имплантологии для устранения костных дефектов альвеолярного гребня широко используется методика направленной тканевой регенерации [7] с применением различных костных материалов с остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами: аутогенных, аллогенных, ксеногенных и аллопластических.

Аутогенный костный материал является «золотым стандартом» — аугментатом, обладающим остеоиндуктивными и остеокондуктивными свойствами. Однако для его получения необходимо создание дополнительного операционного поля (дополнительной инвазии), что осложняет оперативное вмешательство и увеличивает дискомфорт пациента в послеоперационном периоде. Эта проблема наиболее остро стоит при лечении пациентов старших возрастных групп, общее состояние здоровья которых препятствует проведению длительных оперативных вмешательств. Кроме того, зачастую количество материала, полученного из внутриротовых источников пациентов пожилого и старческого возраста, бывает недостаточным для проведения адекватной реконструкции и перекрытия всех дефектов костной ткани. Поэтому возникает необходимость в комбинировании его с другими остеопластическими материалами, обладающими выраженными остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами.

Наиболее часто применяемыми аллогенными материалами являются деминерализованная и минерализованная лиофилизированная кость. Анализ современной литературы по рассматриваемой проблеме свидетельствует о некоторой противоречивости информации,

касающейся остеокондуктивного потенциала этих материалов. Так, по данным Schwartz Z. и соавт., остеокондуктивные свойства деминерализованной лиофилизированной кости из различных банков тканей или от разных доноров могут сильно отличаться [13]. Их биологическая активность напрямую зависит от возраста донора — чем моложе донор, тем выше остеокондуктивные возможности материала. Необходимо отметить, что определенным препятствием для широкого применения таких материалов является теоретическая возможность переноса инфекционных заболеваний, что вызывает обоснованное беспокойство пациентов по этому поводу. Особенно важно учитывать возможность появления эпидемиологического риска при лечении пожилых пациентов, поскольку адаптационные возможности иммунной системы при старении существенно снижаются. Данные обстоятельства обуславливают более широкое применение ксеногенных и аллопластических материалов, обладающих высокой биосовместимостью и остеокондуктивными свойствами, однако клинические результаты их использования мало предсказуемы. Поэтому вопрос оптимизации и улучшения остеоиндуктивных и остеокондуктивных свойств этих материалов, то есть повышения эффективности методики наращивания кости при ортопедическом лечении пациентов старших возрастных групп, является весьма актуальным.

В 1980-е годы при решении вопросов улучшения и ускорения процессов регенерации и заживления тканей операционного поля основное внимание уделялось улучшению оксигенации (кровоснабжения) тканей [5, 9]. Насыщение тканей кислородом повышает фагоцитарную и бактерицидную активность иммунных клеток организма, а также улучшает синтез коллагена и других протеинов, очень важных для стимуляции регенеративных процессов. Поэтому улучшение оксигенации тканей является одной из основных задач, стоящих перед каждым хирургом-стоматологом [9, 12, 16].

В настоящее время в имплантологии наблюдается широкое использование факторов роста для улучшения процессов регенерации тканей, заживления ран.

Это объясняется тем, что кислород осуществляет свое действие через стимуляцию макрофагов, факторов ангиогенеза и других факторов роста, которые способствуют заживлению ран и противостоят инфицированию поврежденных тканей [2, 3, 6, 15, 16]. Использование обогащенной тромбоцитами и фибрином плазмы крови является одной из немногих возможностей модулирования и улучшения процессов регенерации тканей операционного поля. Методика получения обогащенной тромбоцитами плазмы крови (ОТПК) включает в себя отделение и концентрацию тромбоцитов и, соответственно, содержащихся в них факторов роста при помощи клеточного сепаратора методом центрифугирования крови пациента.

Известно, что тромбоциты являются универсальными агентами, инициирующими процессы заживления повреждений различных тканей организма. Использование данных свойств естественных процессов регенерации и известных факторов роста, содержащихся в тромбоцитах, не являющихся токсичными или иммунореактивными, позволяет ускорять естественные механизмы заживления ран с помощью аутогенной обогащенной тромбоцитами плазмы крови. Концентрация тромбоцитов в ОТПК на 338% выше, чем в периферической крови. Помимо этого, ОТПК модулирует и регулирует функцию одних факторов роста в присутствии других. Это свойство отличает факторы роста ОТПК от рекомбинантных факторов роста, представляющих собой отдельные факторы, каждый из которых отвечает за один механизм регенерации. При исследовании состава ОТПК было идентифицировано три важных фактора роста, содержащихся в α -гранулах выделенных тромбоцитов: тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и трансформирующий фактор роста $\beta 2$ (TGF- $\beta 2$). Помимо перечисленных факторов было обнаружено наличие инсулиноподобного фактора роста — I (IGF-I) [8]. **Необходимо отметить, что тромбоциты** играют двоякую роль: резервуара для факторов роста и обеспечения гемостаза. Быстрое накопление PDGF в сгустке крови в области травмы или перелома кости вызывает и стимулирует ряд таких процессов, как митогенез, ангиогенез, что ведет к увеличению активности фибробластов и остеобластов, а также способствует дифференциации клеток и активирует другие факторы роста в отношении макрофагов. TGF- $\beta 1$ и TGF- $\beta 2$ — две подгруппы трансформирующих факторов роста, выполняющих множество функций при регенерации соединительной ткани и кости [2, 8]. Факторы роста попадают в рану благодаря дегрануляции тромбоцитов или секреции макрофагов, где действуют по паракринному принципу, иначе говоря, оказывают влияние на близлежащие клетки-мишени (фибробласты, преостеобласты и стволовые клетки костного мозга). Клетки-

мишени, в свою очередь, также синтезируют факторы роста, действующие паракринно или аутокринно, усиливая или поддерживая функцию клеток [10]. TGF- $\beta 1$ и TGF- $\beta 2$ непосредственно и косвенно стимулируют хемотаксис и митоз предшественников остеобластов и синтез коллагенового матрикса соединительной и костной тканей [1, 4, 11, 14].

Инсулиноподобные факторы роста (IGF-1 и IGF-2) секретируются остеобластами при образовании костной ткани, что увеличивает их количество и, соответственно, ускоряет синтез костной ткани [11]. Особо важным фактом является то, что инсулиноподобные факторы роста депонируются в костном матриксе и, высвобождаясь при его резорбции, способствуют образованию новой костной ткани [1–4, 6, 8, 10, 14, 16]. Они оказывают митогенное воздействие на остеобласты и клетки-предшественники остеобластов — клетки остеобластного ростка, которые не синтезируют остеоид. Именно благодаря им в области имплантации костного аугментата сначала формируется незрелая кость. Связывание инсулиноподобных факторов роста со специфическим клеточным рецептором активизирует вторичные цитоплазматические посредники и способствует активации митоза костеобразующих клеток.

При использовании имплантологических и пародонтологических хирургических методик по устранению щелевидных, окончатых дефектов при немедленной имплантации, синуслифтинге, расщеплении альвеолярного гребня, а также устранении дефекта в области имплантата или зуба, аутогенный костный материал или костный аугментат помещают в «мертвое пространство». В области трансплантации образуется сгусток, составляющими компонентами которого являются тромбоциты, лейкоциты, эритроциты, остеоциты, остеобласты, стволовые клетки костного мозга, окруженные фибриновой сетью. В этой среде имеется низкое напряжение кислорода и ацидоз, а также недостаточная концентрация стволовых клеток. Из этого следует, что актуальной задачей для имплантолога является насыщение костного материала вышеперечисленными факторами роста с помощью применения обогащенной тромбоцитами плазмы крови для запуска и поддержания процессов регенерации и ремоделирования кости.

Регенеративные процессы начинаются с высвобождения PDGF, TGF-1 и IGF при дегрануляции тромбоцитов в ране. PDGF стимулирует митоз стволовых клеток костного мозга и значительно увеличивает их количество и запускает митоз эндотелия сосудов — ангиогенез. TGF способствует активации фибробластов и преостеобластов, увеличивая их количество, способствует их дифференцированию в зрелые эндостальные остеобласты, которые, в свою очередь, влияют на синтез костного матрикса, выстилая трабекулы наращенной губчатой кости, а активация фибробластов ускоряет синтез коллагена.

В нашей клинической практике успешно применяются методы реконструктивного устранения различных внутрикостных дефектов при имплантологических и пародонтологических хирургических вмешательствах для комплексной функциональной и эстетической реабилитации 220 пациентов различного возраста с частичной или полной адентией. При этом для направленной тканевой регенерации при реконструктивном устранении костных дефектов используются различные виды костных материалов: аутогенные, аллогенные, ксеногенные и аллопластические. У пациентов в возрасте от 61 до 67 лет для улучшения остеокондуктивных и остеоиндуктивных свойств этих материалов применялась их комбинация с обогащенной тромбоцитами плазмой аутогенной крови.

Обогащенную тромбоцитами плазму крови получали с помощью уникальной упрощенной методики получения FRP (Fibrin Rich Platelet) — геля тромбоцитов, обогащенного фибринами и факторами роста. Для осуществления забора аутогенной крови из локтевой вены пациента использовали специальные одноразовые стерильные «заборники» и пробирки «FRP» («VACUETTE», Франция) или стерильные, одноразовые пробирки вместимостью 10 мл «Vacutainer» («Becton Dickinson», Германия) без антикоагулянта.

Пробирки с необходимым количеством крови помещали в клеточный сепаратор, запрограммированный на определенный цикл с обязательным уравниванием и последующим центрифугированием на скорости 5600 об./мин в течение 10 мин. По окончании цикла в пробирке визуализировались три фракции: верхний слой — «бедный» — жидкий слой с низким содержанием тромбоцитов; центральный слой — «пушистый» — вязкая, кремовая, желеобразная жидкость (FRP), представляющая собой тромбоцитарную массу, богатую фибрином и факторами роста; нижний слой — эритроцитарная фракция. Далее при помощи ножниц отделяли FRP и, поместив между двумя стерильными марлевыми салфетками, получали аутогенную, биологическую, барьерную мембрану методом прессования. В зависимости от клинической ситуации использовали FRP в целом или размельченном виде с перемолотым в костной мельнице аутокостным материалом, который комбинировали с ксеногенным или аллогенным материалом, размешанным на крови, полученной непосредственно из раны, или с жидкой частью верхнего «бедного» слоя из зоны, прилегающей к «пушистому» слою. В нем содержится меньшее, но тоже достаточно высокое количество тромбоцитов и факторов роста. При направленной костной регенерации, когда применялась ксеногенная, барьерная, резорбированная мембрана, ее адаптировали и затем пропитывали той же жидкой частью верхнего слоя, а гель тромбоцитов, богатый фибрином, укладывали поверх разделительной мембраны и далее адаптировали лоскуты с последующим ушиванием.

Гель ОТПК применяли с аутогенными, аллогенными, ксеногенными и аллопластическими материалами при синус-лифтинге, при различных техниках реконструкции альвеолярного гребня перед установкой имплантатов, или одновременно с ней. Это способствовало увеличению скорости образования кости, а также позволило получить зрелую, плотную, альвеолярную костную ткань достаточного объема и высокого качества. По нашему мнению, применение ОТПК является адекватным для ускорения образования и увеличения плотности кости в участках адентии и профилактики утраты резидуальной кости, для «консервации» лунок перед установкой имплантатов (остеопороз, невозможность немедленной имплантации после экстракции зуба). Наилучший эффект получали при использовании ОТПК с мембраной или без нее для устранения окончатых и щелевидных дефектов вокруг имплантатов (переимплантит, немедленная имплантация) или костных карманов вокруг зубов (пародонтит). Наиболее эффективно оказалось применение ОТПК при пластических оперативных вмешательствах для улучшения эстетического дизайна переимплантатных мягких тканей, а также для улучшения костной поддержки и коррекции десневого контура вокруг протезных супраструктур.

В нашем исследовании показано, что нанесение ОТПК на края лоскутов и подлежащие ткани значительно ускоряет заживление мягких тканей вследствие быстрой реваскуляризации, реэпителизации лоскутов и пролиферации клеток. Этот факт позволяет проводить процедуру снятия швов на 3–4 сутки, вместо 7–10 суток при стандартной методике, что особенно важно для пациентов старших возрастных групп. Особо следует отметить, что при качественном отборе пациентов, адекватной оценке клинической ситуации (соответствующем качестве альвеолярной кости и окружающих мягких тканей), а также при правильном выборе имплантата и рациональном планировании ортопедического лечения с учетом преимуществ ОТПК оказалось возможным проводить немедленную нагрузку всех или нескольких имплантатов (полную или частичную): как имплантатов, установленных непосредственно в лунку после экстракции зуба («немедленная имплантация»), так и при отсроченной установке имплантатов.

При планировании ортопедического лечения пациентов пожилого возраста особое внимание уделяли рациональному имедиат- (провизорному) протезированию, которое способствует интеграционным процессам под постоянной и ранней нагрузкой имплантатов, а также повышает психоэмоциональный и физический комфорт пациента в раннем послеоперационном периоде и позволяет раньше освоить навыки специальной гигиены при наличии дентальных имплантатов.

Таким образом, аутогенные факторы роста, получаемые простым и эффективным методом, улучшают

и ускоряют нормальный механизм регенерации кости и соединительной ткани и не вызывают токсических или иммунных реакций, что является особо ценным обстоятельством при лечении лиц пожилого и старческого возраста в связи с угнетением у них функции иммунной системы. Представленный комплекс методов и мероприятий позволяет повысить качество имплантологического лечения пациентов пожилого возраста и существенно сократить его сроки.

Литература

1. Canalis E., McCarthy T.L., Centrella M. Effects of platelet-derived growth factor on bone formation in vitro // *J. Cell Physiol.*—1989.—Vol. 140.—P. 530–537.
2. Cohen S. Isolation of submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the newborn animal // *J. Biol. Chem.*—1962.—Vol. 237.—P. 1555–1559.
3. Ganio C., Tenewitz F.E., Wilson R.C., Maules B.G. The treatment of chronic nonhealing wounds using autologous platelet-derived growth factors // *J. Foot Ankle Surg.*—1993.—Vol. 32.—P. 263–268.
4. Garg A.K. The use of platelet-rich plasma to enhance the success of bone grafts around dental implants // *Dental Implantol. Update.*—2000.—Vol. 11.—P. 1–5.
5. Gibble J., Ness P. Fibrin glue: The perfect operative sealant? // *Transfusion.*—1990.—Vol. 30.—P. 741–747.
6. Hallmon W.W., Carranza F.A., Drisko C.L., Rapley J.W. Periodontal Literature Reviews: A summary of current knowledge // *Amer. Acad. Periodontol.*—1996.—Vol. 11 (9)—P. 189–194.
7. Hammerle C.H., Karring T. Guided bone regeneration at oral implant sites // *Periodontology.*—1998.—Vol. 17.—P. 151–175.
8. Hom D.B., Maisel R.H. Angiogenic growth factors: Their effects and potential in soft tissue wound healing // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*—1992.—Vol. 101.—P. 349–354.
9. Hood A.G., Hill A.G., Reeder G.D. Perioperative autologous sequestration. III: A new physiologic glue with wound healing properties // *Proc. Am. Acad. Cardiovasc. Perfusion.*—1993.—Vol. 14.—P. 126–130.
10. Knighton D., Doucette M., Fiegel V.D. et al. The use of platelet-derived wound healing formula in human clinical trials // *Prog. Clin. Biol. Res.*—1988.—Vol. 266.—P. 319–329.
11. Lynch S.E., Ruiz de Castilla G., Williams R.C. et al. The effects of short-term application of a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing // *J. Periodontol.*—1991.—Vol. 62.—P. 458–467.
12. Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.N. et al. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts // *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod.*—1998.—Vol. 85.—P. 638–646.
13. Schwartz Z., Somers A., Mellonig J.T. et al. Ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new bone formation is dependent on donor age but not gender // *J. Periodontol.*—1998.—Vol. 69.—P. 470–478.
14. Stephan E.B., Renjen R., Lynch S.E., Dziak R. Platelet-derived growth factor enhancement of a mineral-collagen bone substitute // *J. Periodontol.*—2000.—Vol. 71.—P. 1887–1892.
15. Whitman D.H., Berry R.L., Green D.M. Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery // *J. Oral Maxillofac. Surg.*—1997.—Vol. 55.—P. 1294–1299.
16. Wirthlin M.R. Growth substances: Potential use in periodontics // *J. West Soc. Periodontol. Periodontal Abstr.*—1989.—Vol. 37.—P. 101–125.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 121–124

B.K. Botabaev

OPTIMIZING OSTEOINTEGRATION IN DENTAL IMPLANTATION TO ELDERLY PATIENTS

Almaty Stomatological Institute of Postgraduate Education, 149 Bogenbai Batyr ul., office 310, Almaty, Republic of Kazakhstan; e-mail: profmedtrans@mail.ru

The article presents clinical results of the implementation of targeted tissue regeneration method for the reconstructive amendment of bone defects using different kinds of bone materials in elderly patients. These materials were used in combination with autogenic blood plasma enriched by thrombocytes in order to enhance their osteoconductive and osteoinductive properties. This contributed to the acceleration of bone regeneration processes as well as to osteointegration and the healing of oral mucosa.

Key words: bone tissue regeneration, blood plasma enriched by thrombocytes.

А.В. Карпов

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ АБДОМИНАЛЬНОГО СЕГМЕНТА АОРТЫ, ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ ПРЕКЛОННОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Ростовский областной центр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии,
Россия, 344085, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170; karpow@aanet.ru

В статье обобщен опыт хирургического лечения атеросклеротических поражений терминального отдела аорты и периферических артерий у 136 больных преклонного и старческого возраста, имеющих критическую ишемию нижних конечностей. Разработана последовательная тактика в обследовании и выявлении факторов риска с исследованием других артериальных бассейнов. Дана оценка изолированных этапных и одномоментных «двухэтажных» реконструкций. Определена целесообразность применения эндоваскулярных и открытых операций, а в некоторых случаях — только эндоваскулярных вмешательств с учетом тяжести общего состояния больных. Показана лучшая проходимость аутоветны в позиции «in situ» по сравнению с аллотрансплантатом, особенно при реконструкциях ниже щели коленного сустава.

Ключевые слова: сочетанные поражения аорты и периферических артерий, атеросклероз, критическая ишемия нижних конечностей, комплексное лечение, преклонный и старческий возраст.

Введение

Большинство больных пожилого и старческого возраста с критической ишемией конечности имеют множественные поражения артерий [2]. Причем число лиц преклонного возраста с такими поражениями непрерывно возрастает [16]. Лица пожилого и старческого возраста составляют около 30% от общего количества обращающихся за медицинской помощью. В последние десятилетия во всех странах резко возросло как абсолютное, так и относительное число населения пожилого и старческого возраста [17].

Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) вследствие поражения дистального артериального русла развивается у 27% больных, страдающих генерализованным атеросклерозом [3, 12]. В большинстве случаев именно артериальные реконструкции позволяют сохранить конечность. Однако их результаты сегодня нельзя признать удовлетворительными: периоперационная летальность достигает 12% [13, 16], частота больших ампутаций — 10–21,5% и более [3, 4].

Одной из основных причин снижения продолжительности жизни является наличие хронических сопутствующих заболеваний и, в частности, распространенного в подавляющем большинстве случаев генерализованного характера поражения атеросклерозом каротидного и коронарного артериальных бассейнов [5]. Второй не менее важной причиной является множественный характер поражения артериального русла нижних конечностей, встречающийся в 36,8% случаев. Причем у 60–80% больных наблюдается развитие тяжелых форм ишемии, исходом которых в большинстве случаев является ампутация нижних конечностей [7, 9, 15].

Большие трудности при выполнении реконструктивных операций и определении их объема обусловлены наличием тяжелой сопутствующей патологии, имеющейся у 80% больных. Это ограничивает выполнение расширенных одномоментных вмешательств [6, 18]. В то же время выполнение реконструктивной операции только в одном сегменте конечности часто не приводит к полному восстановлению кровообращения, сопровождается большим количеством тромбозов и, самое главное, требует у трети оперированных больных повторных операций в отдаленном периоде [8].

Определение этапности выполнения оперативных вмешательств и выполнение наиболее оптимального и полного объема реваскуляризации конечности при генерализованном поражении артериальных бассейнов является главной задачей современной реконструктивной хирургии сосудов [1, 5, 10, 20].

Всё это определяет актуальность поиска методов, улучшающих результаты хирургического лечения.

Материалы и методы

В отделении сосудистой хирургии Ростовского центра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии в период 2000–2005 гг. оперировано 136 пациентов с множественными поражениями артерий нижних конечностей. Из них 49 имели IV степень ишемии, ко-

торая характеризовалась наличием некротических изменений одного или нескольких пальцев стопы, трофических язв. Мужчин было 46 (33,8)%, женщин — 3 (2,2%). С уровнем ишемии III степени — 87 (63,9%) пациентов: мужчин — 86 (62,2%), женщин — 1 (0,74%), при этом у всех больных наблюдался отек голени и стопы (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по степени ишемии нижних конечностей

Формы проявления КИНК	n=136	
	Абсолютное количество	%
Боли в покое	70	51,5
Ишемический отек	50	36,8
Некрозы	7	5,1
Язвы	7	5,1
Длительно незаживающие язвы	2	1,5

Примечание: n — число больных.

Подготовка к хирургическому лечению включала в себя изучение данных клинических, лабораторных и дополнительных инструментальных методов обследования больных с выявлением сопутствующей патологии и факторов риска. Проводился клинический осмотр, осмотр кардиолога с выполнением необходимых клинических и инструментальных исследований. Виды сопутствующей патологии у наблюдаемых больных представлены на рис. 1. Наибольшее количество пациентов имели ишемическую болезнь сердца ИБС, стенокардию напряжения первого и второго функционального класса ФК (63,2%). Больных с гипертонической болезнью АГ было 22 (16,2%), из них с вазоренальной гипертензией ВРГ — 8 (5,9%). С за-

болеванием легких наблюдалось 8 пациентов, пищеварительной системы — 10; во всех случаях отмечалось присутствие эрозивных процессов в желудке или 12-перстной кишке. Наблюдался высокий процент курильщиков — 42,6% (58 человек). Всем пациентам при выявлении эрозий или язвы в желудке и 12-перстной кишке назначаются блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов в комплексе методов лечения перед операцией и в послеоперационном периоде.

Диагностика включала в себя выполнение всем больным ультразвукового триплексного сканирования магистральных артерий нижних конечностей. При изолированном поражении аорты и подвздошных артерий ангиографию не выполняли; при сочетании с дистальным поражением артериального русла определяли показания ангиографии инфраингвинальной зоны.

В соответствии с результатами обследования оперативное лечение выполнено в следующем объеме: аорто-бедренное бифуркационное шунтирование (АББШ) в изолированном виде — у 57 (41,9%) пациентов, АББШ в сочетании с бедренно-подколенным шунтированием (БПШ) — у 21 пациента (15,4%); аорто-бедренное шунтирование (АБШ) и бедренно-тибиальное шунтирование (БТШ), а также с артериализацией венозной сети одновременно — у 14 (10,3%); перекрестное бедренное шунтирование (БШ) и профундопластика — у 3 (2,2%); аорто-бедренное бифуркационное шунтирование и стентирование почечных артерий после баллонной ангиопластики — у 1 (0,74%). Аорто-бедренное шунтирование выполняли с использованием синтетических протезов фирмы «Экофлон» или «Север», а бедренно-подколенное шунтирование аутовенозным материалом у всех больных в позиции «in situ». В некоторых случаях при отсутствии состоятельной вены использовали также синтетические протезы из политетрафторэтилена (ПТФЭ).

Эндоваскулярные вмешательства выполняли при стенозах магистральных артерий и коротких окклюзиях. Объем этих вмешательств был следующим: баллонная дилатация и стентирование подвздошных артерий — у 15 (11,0%) больных, стентирование почечных артерий — у 7 (5,2%), стентирование подвздошных артерий и открытая профундопластика — у 6 (4,4%), стентирование подвздошных артерий и бедренно-подколенное шунтирование одновременно — у 6 (4,4%), стентирование бедренной артерии (ПБА) — у 4 (2,9%), стентирование подвздошных артерий и лазерная дезоблитерация артерий голени — у 2 (1,5%) (табл. 2).

Кроме оперативного лечения, применялась консервативная терапия. В качестве предоперационной подготовки продолжительностью от 2 до 5 сут и до 10 сут в послеоперационном периоде проводили лечение с использованием пентоксифиллина, актовегина или солкосерила по обычной схеме.

Всем больным во время операции вводили гепарин перед пережатием магистральной артерии в дозе 2500–5000 Ед. В послеоперационном периоде продолжено введение

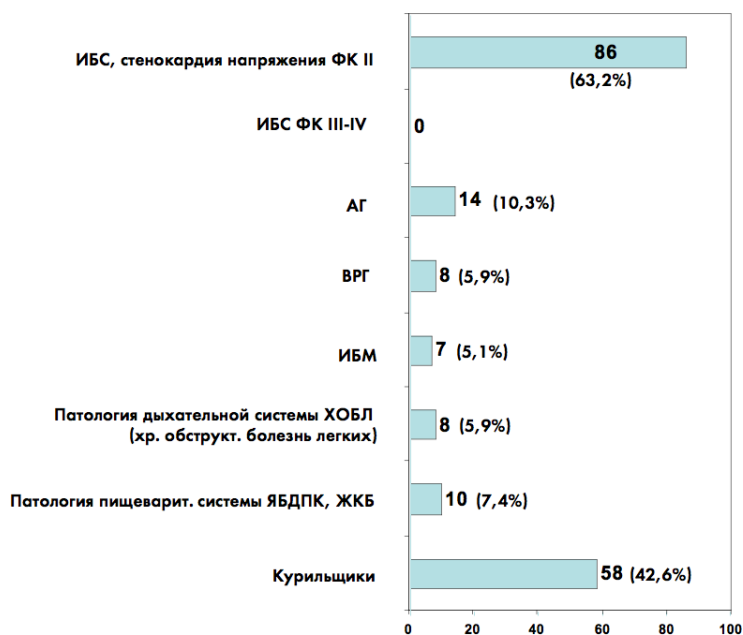


Рис. 1. Виды сопутствующих заболеваний у оперированных больных.

Виды оперативных вмешательств у больных первой группы

Вид реваскуляризации		Абсолютное количество	%
АББШ		57	41,9
АББШ + БПШ		21	15,4
Перекрестное БШ + профундопластика		3	2,2
АББШ + Дистальное шунтирование + АВС		14	10,3
Стентирование	почечных артерий + АББШ	1	0,74
	подвздошных артерий	15	11,0
	почечных артерий	7	5,2
	подвздошных артерий и профундопластика	6	4,4
Стентирование подвздошных артерий + БПШ		6	4,4
Стентирование ПБА		4	2,9
Стентирование подвздошных артерий + лазерная дезоблитерация артерий голени		2	1,5

гепарина пациентам до 20000 Ед. в сутки в течение 3 дней, под контролем свертываемости крови с последующим переводом на низкомолекулярные гепарины и таблетированные антикоагулянтные препараты — варфарин и плавикс. Таблетированный трентал 400 применялся в послеоперационном периоде совместно с раствором трентала 200 мг, разведенном на физиологическом растворе 0,9% NaCl 400,0 мл в сутки, реополиглукин в дозе 400,0 мл в сутки, солкосерил 200 мг в сутки на 5% растворе глюкозы. Применение гепарина перед операцией считали нецелесообразным из-за повышенной кровоточивости тканей во время манипуляций.

Контроль в послеоперационном периоде проводился, основываясь на жалобах больного, данных осмотра. Объективная оценка включала в себя данные ультразвукового триплексного сканирования и, прежде всего, лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), а в некоторых случаях — ангиографии.

Обсуждение результатов

Анализ ближайших результатов хирургического лечения осуществляли на основании данных клинического осмотра больного, его жалоб, оценке ЛПИ и данных ультразвукового триплексного сканирования.

Непосредственные результаты лечения были следующими. Хороший эффект наблюдался у 109 (80,1%) пациентов. Измерение ЛПИ показало, что в результате реконструкции прирост индекса составил 0,2–0,3, степень ишемии оценена как II А или II Б. Триплексное сканирование подтвердило наличие проходимости в реконструированных артериях или по шунту. Удовлетворительный результат у 20 (14,7%) больных. Прирост лодыжечно-плечевого индекса составил 0,2–0,3. В сроки от 3 до 15 дней были выполнены некрэктомия у пациентов с IV степенью ишемии. Неудовлетворительный результат у 7 пациентов (5,1%).

При триплексном сканировании выявлен тромбоз шунта на 2–7-е сутки после операции. У 5 паци-

ентов имелся тромбоз реконструкции после открытой операции (в 2 случаях — тромбоз бранши протеза, в 1 — тромбоз бедренно-подколенного шунта, в 2 случаях — тромбоз артериализованной вены); у 2 больных тромбоз артерии наступил после ангиопластики и стентирования поверхностной бедренной артерии. Всем пациентам по экстренным показаниям предприняты попытки выполнения тромбэктомии.

В 4 случаях после тромбэктомии восстановлено кровообращение в конечности, в 1 случае удалось восстановить кровообращение после ретромбэктомии. У 2 пациентов (у 1 — после ангиопластики и стентирования поверхностной бедренной артерии, у 1 — после повторного тромбоза артериализованной большой подкожной вены) повторные тромбэктомии не привели к восстановлению кровообращения. Этим пациентам выполнены ампутации конечности на уровне средней трети бедра.

Летальность в раннем послеоперационном периоде составила 4,4% (умерли 6 больных) и была обусловлена тромбоэмболией легочной артерии у 2 пациентов, сепсисом — у 2, ОНМК — у 2).

Результаты лечения больных представлены на рис. 2. Хорошими считали результаты с значительным улучшением качества жизни — увеличением дистанции ходьбы, исчезновением болей, заживлением язв; удовлетворительными — случаи, когда у больных сохранялись проблемы, связанные с необходимостью дополнительного обслуживания; неудовлетворительными — ампутации конечности или смерть больного.

После выписки из стационара всем больным проводилась постоянная поддерживающая терапия таблетированными препаратами, а через 6 месяцев проводились курсы инфузионной терапии, у больных с дистальными реконструктивными вмешательствами курсы консервативной терапии проводили через 3 месяца.

При контрольном осмотре в сроки от 10 до 14 месяцев с момента реконструктивной операции обнаружено,

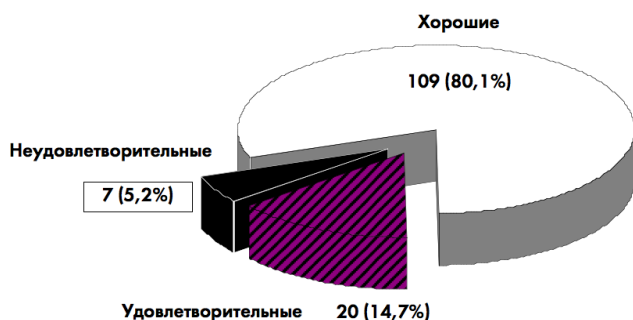


Рис. 2. Результаты хирургического лечения больных.

что у 15 человек (у 10 из группы удовлетворительных результатов и у 5 из группы хороших результатов) произошел тромбоз зоны реконструкции, при этом в 5 (9%) случаях выполнена ампутация на уровне средней трети бедра. У 3 пациентов проведение консервативной терапии компенсировало явления критической ишемии, 5 больным выполнены повторные реконструктивные вмешательства.

Кроме этого, за год наблюдения вне специализированного стационара от сопутствующей патологии умерли 8 (6,2%) больных. Все остальные пациенты имели степень ишемии не ниже II Б, а в 18 случаях — II А. Проведение ультразвукового триплексного сканирования и в некоторых случаях ангиографии подтвердило проходимость шунтов. Необходимо также отметить тот факт, что у больных после дистальных реконструктивных операций, несмотря на тромбоз шунта или артериализованной вены, углубление ишемии конечности не наступает. При триплексном сканировании регистрируется развитие выраженной коллатеральной сети. Осложнения после реконструктивных операций через 1 год были следующими (табл. 3).

Данные литературы о результатах реконструктивных операций при множественном атеросклеротическом поражении артерий нижних конечностей весьма проти-

воречивы. И сейчас остается актуальной проблема повышения эффективности сочетанных реконструкций с включением глубокой артерии бедра (ГАБ), которая в ближайшем послеоперационном периоде может составлять от 68,4% до 96% [19, 21], а в сроки до 5 лет — от 60,2% до 90% [11, 14].

Ведущими критериями определения эффективности сосудистых операций в наших исследованиях явились оценка изменений ЛПИ, а также данные ультразвуковой диагностики. При анализе показателей ЛПИ выявлена достоверно большая эффективность сочетанных эндоваскулярных и открытых операций, где выполнено полное восстановление кровообращения во всех сегментах конечности, в сравнении с проксимальными реконструкциями, то есть только аорто-бедренного сегмента.

В отдаленные сроки наблюдения из причин, приводящих к тромбозу сосудов после реконструктивных операций у больных с множественным поражением артерий нижних конечностей, являются прогрессирование атеросклероза, развитие гиперплазии неоинтимы, локализующейся чаще в области дистальных анастомозов. Нарушение проходимости в бедренно-подколенно-тибиальном сегменте встречается в среднем в 4 раза чаще, чем в аорто-подвздошном.

Прокладимость дистальных шунтов при сочетанных реконструкциях в отдаленном периоде уступает проходимости аорто-глубокобедренных, однако, количество ампутаций при развитии тромбоза сопоставимо. Несмотря на развитие тромбозов дистальных шунтов при одномоментных вмешательствах, проксимальные шунты с включением глубокой артерии бедра позволяют сохранить конечность в отдаленном периоде.

По результатам нашего исследования также выявлено, что фактором, влияющим на отдаленную проходимость шунтов, является вид шунтирования. Достоверно хорошие результаты, сопоставимые с аутовенозным

Таблица 3

Осложнения после реконструктивных операций через 1 год в первой группе пациентов

Вид реконструкции		Тромбозы	%	Ампутации	%
АББШ		1	0,74	0	–
АББШ + БПШ		1	0,74	0	–
Перекрестное БШ + профундопластика		1	0,74	0	–
АББШ + дистальное шунтирование + АВС		6	4,4	2	1,5
АББШ + стентирование почечных артерий		0	–	0	–
Стентирование	подвздошных артерий	1	0,74	0	–
	почечных артерий	0	–	0	–
	подвздошных артерий и профундопластика	2	1,5	0	–
	подвздошных артерий + БПШ	1	0,74	1	0,74
	ПБА	4	–	2	1,5
	подвздошных артерий + лазерная дезоблитерация артерий голени	0	–	0	–

шунтированием, выявлены при использовании протеза из политетрафторэтилена (ПТФЭ) в бедренной позиции выше щели коленного сустава. Что касается реконструкций ниже этой щели, то однозначно наиболее эффективным является использование аутовены в позиции «*in situ*».

Использование протезов в такой ситуации является крайне вынужденной мерой, обусловленной лишь несостоятельностью большой подкожной вены.

Таким образом, сочетание оперативного лечения и адекватной постоянной консервативной терапии позволяет получить лучшие результаты по качеству жизни у больных с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза. При выборе метода реваскуляризации конечности необходимо стремиться к наибольшему эффекту с минимизацией операционной травмы. Предпочтительным при этом является сочетание эндоваскулярных методов и открытых реконструктивных операций.

Литература

1. Белов Ю.В., Остапенко А.Б. Хирургическое лечение больных с множественным поражением артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосуд. хир.*—2002.—№ 8.—С. 72–79.
2. Белов Ю.В., Косенков А.Н., Баяндин Н.Л. и др. Тактика хирургического лечения больных с диффузными поражениями артерий нижних конечностей.—*Хирургия.*—1999.—№ 4.—С. 4–9.
3. Гавриленко А.В., Скрылев С.И. Хирургическое лечение больных с критической ишемией нижних конечностей.—М.: Медицина, 2005.—С. 12–14.
4. Дибиров М.Д., Дибиров А.А., Саркисян Ю.Г. и др. Хирургическое лечение хронической ишемии при дистальных окклюзиях у лиц пожилого и старческого возраста.—В кн.: Традиционные и новые направления сосудистой хирургии и ангиологии. Сб. трудов конф.—Челябинск, 2004.—С. 88–91.
5. Дуданов И.П., Петровский В.И., Субботина Н.С. Мультифокальный атеросклероз: клинко-патогенетические аспекты ишемических органических поражений.—Петрозаводск, 2004.—240 с.
6. Думпе Э.П., Говорунов Г.В., Терещенко А.Г. и др. Изолированная профундопластика при бедренно-подколенных окклюзиях.—*Хирургия.*—1980.—№ 8.—С. 23–27.
7. Дюжиков А.А., Шорлуян П.М. Отдаленные результаты восстановительных сосудистых операций при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей.—*Хирургия.*—1980.—№ 8.—С. 27–30.
8. Затевахин И.И., Говорунов Г.В., Сухарев И.И. Реконструктивная хирургия поздней реокклюзии аорты и периферических артерий.—М.: Медицина, 1993.—С. 174.
9. Марцинкявичус А.М., Трипонис В.И., Баркаускас Э.И. и др. Техника обеспечения оттока во время реконструктивных операций на аорте и магистральных ее ветвях в стадии тяжелой ишемии.—В кн.: Актуальные вопросы сердечно-сосудистой хирургии. Сб. трудов конф.—Вильнюс, 1980.—С. 170–172.
10. Казаков Ю.И., Евтихов Р.М. Хирургические заболевания аорты и периферических артерий.—Тверь; Иваново, 2003.—С. 17–18.
11. Кротовский Г.С., Зудин А.М. Тактика лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей.—М.: Медицина, 2005.—С. 10–17.
12. Покровский А.В., Дан В.Н., Чупин А.В. Артериализация венозного кровотока стопы в спасении конечности от ампутации у больных облитерирующим тромбангиитом с окклюзией артерий голени и стопы при критической ишемии // *Ангиология и сосуд. хир.*—2000.—№ 6.—С. 86–99.
13. Покровский А.В., Дан В.Н., Чупин А.В. Хирургическое лечение критической ишемии нижних конечностей.—В кн.: Матер. Всеросс. науч.-практ. конф. хирургов, посвященной 50-летию науч. хирургич. о-ва на Кавказских Минеральных Водах.—Кисловодск, 1996.—С. 92.
14. Покровский А.В., Москаленко Ю.Д., Гульмурадов Т. и др. Отдаленные результаты реваскуляризации ишемизированной конечности через систему глубокой артерии бедра // *Хирургия.*—1997.—№ 5.—С. 3–7.
15. Ратнер Г.Л., Слуцкер Г.Е. Системный анализ и вопросы тактики у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей // *Ангиология и сосуд. хир.*—1995.—№ 3.—С. 107–112.
16. Савельев В.С., Кошкин В.М. Критическая ишемия нижних конечностей.—М.: Медицина, 1997.—С. 29–49.
17. Чеботарев Д.Ф., Маньковский Н.Б. Руководство по гериатрии.—М.: Медицина, 1982.—С. 544.
18. Vecguemin I.P., Melliere D.G., Benhaïem N. Late occlusion of aorto-bifemoral graft // *J. Cardiovasc. Surg.*, 1987.—Vol. 28.—№ 1.—P. 12–17.
19. Horstmann R., Nielsen H.J., Erkens E. et al. Aortofemoral bypass and extensive profundaplasty in combined arterial occlusive disease of the pelvic-femoral type — a stage oriented analysis.—*Vasa*, 1993.—Vol. 22.—P. 157–168.
20. Rutherford R. *Vascular surgery.*—2005; 2: 830–842.
21. Satiani B., Liapis C.D., Evans W.E. Prediction of distal reconstruction following aortofemoral bypass for limb salvage // *Surg. Gynecol. Obstet.*—1980; 151: 500–502.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 125–129

A.V. Karpov

COMPLEX TREATMENT OF ATHEROSCLEROTIC LESIONS OF THE AORTA ABDOMINAL SEGMENT AND OF THE PERIPHERAL ARTERIES, WITH CRITICAL ISCHEMIA OF THE LOWER EXTREMITIES IN SENIOR PATIENTS

Center of cardiology and vascular surgery, 170 Blagodatnaja ul., Rostov-na-Donu 344085, Russia;
e-mail: karpov@aaanet.ru

Here, we summarize the experience of surgical treatment of atherosclerotic lesions of the aorta in its terminal region and of the peripheral arteries, in 136 senior patients with critical ischemia of the lower extremities. We have designed a sequential strategy of examination and risk factor detection, combined with an investigation of other arterial basins. Isolated consecutive and simultaneous «two-story» reconstructions have been evaluated. The efficiency of using endovascular and open operations has been assessed, as well as using endovascular interventions alone in some cases, considering the severe condition of the patient. We demonstrate the superior qualities of an autovenein *in situ* as compared to an allotransplant, especially in reconstructions below the cleft of the knee joint.

Key words: combined lesions of the aorta and peripheral arteries, atherosclerosis, critical ischemia of the lower extremities, complex treatment, senior age.

А.В. Карпов

СОЧЕТАННЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ ПРЕКЛОННОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Ростовский областной центр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии,
Россия, 344085, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170; karpow@aanet.ru

Представлен опыт хирургического лечения больных преклонного и старческого возраста, имеющих генерализованное поражение артериального русла. Определены принципы диагностики поражения других артериальных бассейнов. Разработана тактика хирургического лечения при выявлении гемодинамически значимых стенозов в сонных и коронарных артериях. Определены показания и дана оценка этапным и одномоментным вмешательствам, а также проанализированы осложнения, возникающие после этапных операций. Изучены отдаленные результаты выполненных реконструктивных операций у больных преклонного и старческого возраста с КИНК.

Методом выбора при лечении больных с генерализованным атеросклерозом признана хирургическая тактика, направленная на коррекцию кровотока со значимыми поражениями во всех бассейнах. В первую очередь, необходимо восстановить кровообращение в каротидном и коронарном бассейнах. При выполнении реваскуляризации конечностей подлежит восстановлению кровообращение во всех артериальных сегментах: подвздошном, бедренном, голени.

Ключевые слова: генерализованный атеросклероз, сочетанное поражение артерий, этапные и одновременные вмешательства, преклонный и старческий возраст.

Введение

Сочетанное поражение артерий нижних конечностей, ветвей дуги аорты, коронарных артерий и брюшного отдела аорты встречается не менее, чем у 50% больных атеросклерозом [4, 11]. По другим данным, атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей и ветвей дуги аорты было отмечено у 37% пациентов, а признаки генерализованных стенозирующих и окклюзионных поражений артерий двух указанных бассейнов и брюшного отдела аорты с мезентериальными и почечными сосудами — у 48,5% больных [14]. Соответственно, при хирургическом лечении этих пациентов повышается частота острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и острого инфаркта миокарда (ОИМ) в раннем послеоперационном периоде, достигая 12% от общего количества осложнений [10, 13, 18].

Не отрицая приоритет реконструктивно-восстановительных операций, необходимо тщательно взвешивать показания и противопоказания к их выполнению [9, 12, 16, 17]. Большинство больных с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) имеют сочетанные поражения нескольких сосудистых бассейнов [3, 7], а учитывая пожилую и старческий возраст больных, который сам по себе не может являться противопоказанием к оперативному вмешательству, необходимо помнить о наличии у таких пациентов других сопутствующих заболеваний [5], что значительно увеличивает процент осложнений и летальность в послеоперационном периоде [15, 19, 20]. Определение этапности выполнения оперативных вмешательств при генерализованном поражении различных артериальных бассейнов является важнейшей задачей современной реконструктивной хирургии сосудов [1, 2, 6, 8, 21].

Целью данного исследования явилась оптимизация хирургического лечения больных преклонного и старческого возраста с генерализованным атеросклерозом, имеющих критическую ишемию нижних конечностей.

Материалы и методы

Наблюдали 115 больных с мультифокальным поражением артериального русла, требующих хирургической коррекции. Из них мужчин было подавляющее большинство — 109 (94,8%), женщин — 6 (5,2%). Больных, страдающих ХИНК III степени, было 50: мужчин — 47, женщин — 3; с IV степенью ишемии — 65 пациентов: 62 мужчины и 3 женщины (рис. 1).

Среди пациентов, имеющих критическую ишемию нижних конечностей (КИНК), больные с сопутствующей ИБС составили наибольшее количество — 70 (60,9%). В эту группу вошли также пациенты с перенесенным ранее острым инфарктом миокарда, постинфарктной стенокардией и с прогрессирующей стенокардией с высоким функциональным классом (ФК) (табл. 1).

Ишемическая болезнь мозга, в основном, бессимптомно протекающая у больных в наших наблюдениях, сочеталась с критической ишемией нижних конечностей в 36 (31,3%) случаях. Необходимо также отметить,



Рис. 1. Распределение больных по степени ишемии.

что у 26 пациентов с артериальной гипертензией при детальном обследовании выявлена скрытая коронарная патология. У 8 пациентов при фиброгастродуоденоскопии обнаружена язва 12-перстной кишки, потребовавшая проведения противоязвенной терапии. Контрольное эндоскопическое исследование через 2 нед выявило заживление и эпителизацию язвенного дефекта у всех пациентов. Более половины всех наблюдаемых больных — 53% — курильщики.

Таблица 1

Сопутствующие заболевания и факторы риска у больных с КИНК (n=115)

Формы проявления КИНК	Абсолютное количество	%
ИБС, стенокардия напряжения I–II ФК	–	–
ИБС, стенокардия напряжения III–IV ФК	70	60,9
Артериальная гипертензия	26	22,6
ВРГ	9	7,8
Ишемия головного мозга	36	31,3
Хронические заболевания дыхательной системы	10	8,7
Патология пищеварительной системы, ЖКБ	8	7,0
Курильщики	61	53,0

Объективная диагностика патологии артерий нижних конечностей и экстракраниальных сосудов проводилась в соответствии с протоколом обследования, где ведущими являлись ультразвуковое триплексное сканирование и ангиография. Вместе с тем особое внимание уделялось выявлению факторов риска и уточнению тяжести имеющейся сопутствующей коронарной патологии, которая в этой группе являлась доминирующей.

В стандарт обследования сердечной патологии входили электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография. Задачей эхокардиографического исследования являлась оценка состояния клапанных структур сердца, а также определение сократительной функции миокарда в целом и по отдельным сегментам. При выявлении патологии обращали внимание на ишемические знаки на ЭКГ, гипокинез стенок сердца, снижение общей фракции выброса, а также наличие гипертонического синдрома; проводили также чреспищеводную электрокардиостимуляцию (ЧПЭКС), стресс-эхокардиографию. У больных с критической ишемией нижних конечностей часто невозможно выполнить велоэргометрическое исследование. Стресс-эхокар-

диографию использовали в этих ситуациях. При выявлении коронарной патологии с целью уточнения степени поражения коронарного бассейна выполняли коронарографию (КГ).

В зависимости от полученных данных коронарографии первым этапом при показаниях выполняли реваскуляризирующие операции на сосудах сердца. При изолированных до 70–80% стенозах коронарных

артерий применяли ангиопластику и стентирование. При окклюзиях ствола левой и правой коронарных артерий, множественных поражениях ветвей левой и правой коронарных артерий первым этапом выполняли аорто-коронарное шунтирование (АКШ) в условиях искусственного кровообращения. При коротких окклюзиях средней и проксимальной трети передней межжелудочковой артерии и правой коронарной артерии при сохраненной насосной функции левого желудочка выполняли маммаро-коронарное и аорто-коронарное шунтирование на работающем сердце. При этом использовали основной доступ к сердцу — полную стернотомию; при выполнении изолированного маммаро-коронарного шунтирования и трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации — левостороннюю переднебоковую торакотомию.

При выраженном диффузном поражении двух и более коронарных артерий, когда невозможно выполнить баллонную ангиопластику, стентирование или аорто-коронарное шунтирование при имеющемся жизнеспособном миокарде, применяли метод трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации (ТМЛР). Второй этап операции, восстановление кровообращения в нижних конечностях, проводили в сроки не ранее чем через 7–10 сут, в зависимости от состояния больного.

При выявлении гемодинамически значимых стенозов сонных артерий во время обследования пациентов оперативное лечение по восстановлению кровообращения в каротидном бассейне и артериях нижних конечностей выполняли одновременно. Во время операции первым этапом проводили эндартерэктомию из внутренней сонной артерии, затем выполняли реваскуляризацию нижних конечностей. Характер выполненных операций у больных с мультифокальным атеросклерозом представлен на рис. 2.

Этапных операций выполнено 83. Аортокоронарное шунтирование АКШ и аорто-бедренное бифуркационное шунтирование АББШ выполнено у 25 пациентов (21,7%); АКШ и бедренно-дистальные реконструкции — у 27 (23,5%) больных; АКШ, эндартерэктомию из внутренней сонной артерии ВСА и её пластика с последующим бедренно-подколенным шунтированием БПШ — у 10 (8,7%); АКШ, эндартерэктомию и пластика внутренней сонной артерии, АББШ — у 5 (4,4%); ангиопластика и стентирование коронарных артерий с бедренно-дистальными реконструкциями — у 14 (12,2%); трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация и бедренно-подколенное шунтирование — у 2 (1,7%) больных.

Одномоментных операций выполнено 32. Эндартерэктомию ЭА и пластика внутренней сонной артерии с аорто-бедренным бифуркационным шунтированием

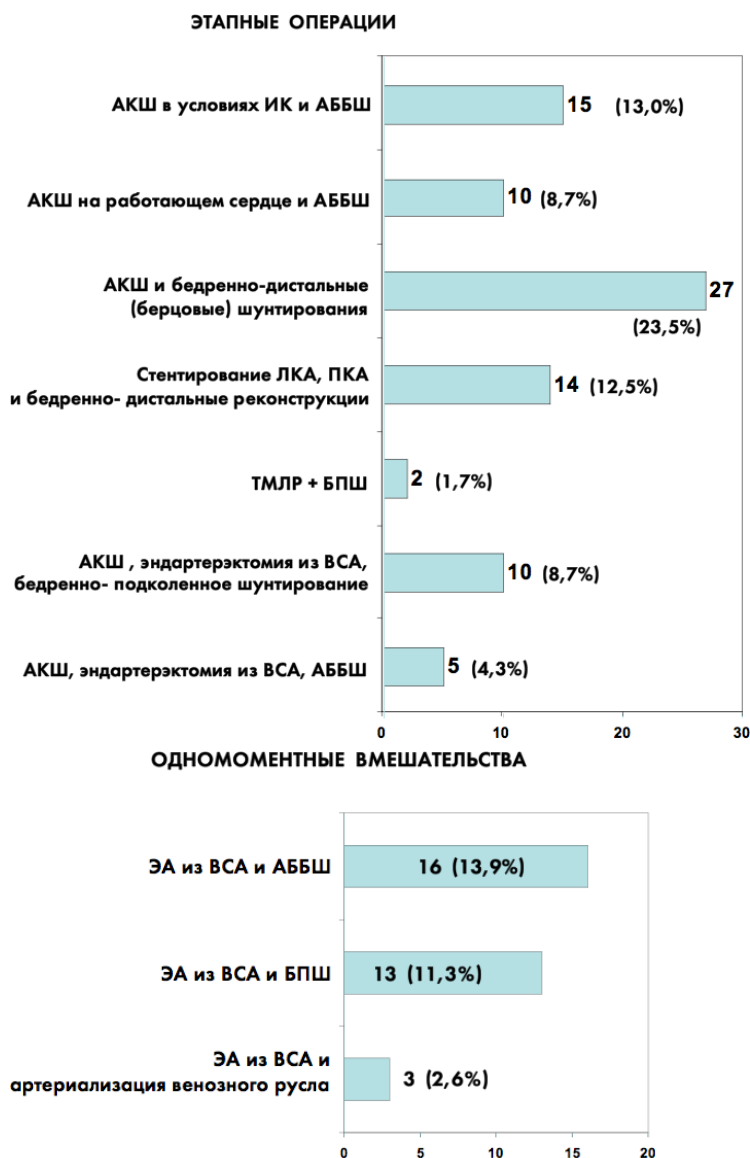


Рис. 2. Виды оперативного лечения сочетанных поражений.
 ИК — искусственное кровообращение; ЛКА — левая коронарная артерия; ПКА — правая коронарная артерия.

Таблица 2

Виды дистальных реконструктивных операций при критической ишемии нижних конечностей

Вид реваскуляризации	Абсолютное количество	%
БПШ ниже щели коленного сустава	10	8,7
Дистальное шунтирование:	41	35,7
передняя большеберцовая артерия	10	8,7
задняя большеберцовая артерия	19	16,5
малоберцовая артерия	4	3,5
передняя и задняя большеберцовые артерии	8	7,0
Артериализация венозного русла голени и стопы	3	2,6
Итого	54	47,0

выполнена у 16 (13,9%) пациентов, эндартерэктомия из внутренней сонной артерии и бедренно-подколенное шунтирование — у 13 (11,3%), эндартерэктомия из внутренней сонной артерии и артериализация венозного русла — у 3 (2,6%).

Аорто-коронарное шунтирование выполнялось с использованием аутоартериальных и аутовенозных кондуитов. При шунтировании передней меж-желудочковой артерии в большинстве случаев использовали левую внутреннюю грудную артерию, при шунтировании правой коронарной артерии — правую внутреннюю грудную артерию, левую лучевую артерию или большую подкожную вену непораженной конечности.

Аорто-бедренное шунтирование выполнялось синтетическими протезами, а бедренно-подколенное шунтирование — аутовеной в позиции «*in situ*».

Дистальное шунтирование выполнялось только аутовеной в позиции «*in situ*». К дистальным реконструкциям относили также шунтирование ниже щели коленного сустава. Общее количество дистальных реконструкций составило 54 (табл. 2).

Бедренно-подколенное шунтирование ниже щели коленного сустава выполнено у 10 пациентов, шунтирование передней большеберцовой артерии — у 10 пациентов (8,7%), малоберцовой артерии — у 4 (3,5%), шунтирование передней и задней большеберцовых артерий одновременно — у 8 (7,0%), шунтирование задней большеберцовой артерии — у 19 (16,5%), артериализация венозного русла голени и стопы — у 3 (2,6%).

Кроме оперативного лечения применялась консервативная терапия в качестве предоперационной подготовки продолжительностью от 2 до 5 сут, включающая сосудистые, метаболические, кардиотропные, церебропротекторные препараты. В послеоперационном периоде использовались кардиотонические средства, метаболические препараты, ангио- и церебропротекторы. Одновременно проводилась дезагрегантная терапия с использованием актовегина, пентоксифилина. Использовался также и простагландин E₁ (вазапростан) у 2 больных.

Контроль деятельности сердца и сосудов в послеоперационном периоде осуществлялся в зависимости от этапа операции. После выполнения первого этапа — реваскуляризации миокарда — больные находились в отделении кардиореанимации, где проводился постоянный кардиомониторинг, с ежедневным эхокардиоскопическим контролем, рентгенографией легких, лабораторных показателей, других исследований — по показаниям.

Удаление дренажей после операции из плевральной полости и средостения осуществляли на 2–3-е сутки после выполнения эхокардиоскопии и рентгенографии, подтверждающих отсутствие жидкости.

После выполнения второго этапа хирургического лечения контроль осуществляли с использованием ультразвукового триплексного сканирования и, прежде всего, определения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). При неясных ситуациях в некоторых случаях использовали ангиографию.

Результаты и обсуждение

Результаты оперативного лечения оценивались как хорошие при купировании явлений критической ишемии и сохранении не только самой конечности в полном объеме, но и ее функции, переходе во II Б стадию хронической артериальной ишемии, приросте ЛПИ на 0,2–0,3; как удовлетворительные — при сохранении конечности с ампутацией части стопы или одного или нескольких пальцев стопы, а также при утрате опорной функции конечности, приросте ЛПИ на 0,1–0,2; как неудовлетворительный — ампутация нижней конечности на уровне верхней трети бедра. Осложнения первого этапа хирургического лечения были следующие (табл. 3).

Таблица 3

Осложнения первого этапа хирургического лечения

Осложнения	Абсолютное количество	%
Кровотечения после операции	10	12,1
Нарушения сердечного ритма	20	24,1
Сердечная слабость	8	9,6
Медиастинит	7	8,4
Нестабильность грудины	4	4,8
Рецидив стенокардии	5	6,0
Острый инфаркт миокарда	4	4,8
Острая почечная недостаточность	2	2,4

Примечание. Процент осложнений приведен от числа пациентов, которым были проведены этапные операции (83).

После второго этапа операции были получены следующие результаты.

Хороший эффект наблюдался у 65 (56,5%) пациентов. Измерение ЛПИ показало, что прирост составил 0,2–0,3, степень ишемии оценена как II А или II Б. Триплексное сканирование подтвердило наличие проходимости в реконструированных артериях и шунтах. Удовлетворительный результат у 42 (36,5%) больных — прирост лодыжечно-плечевого индекса составил 0,2–0,3.

Неудовлетворительный результат наблюдали у 8 пациентов (7,0%). При триплексном сканировании выявлен тромбоз шунта. Всем больным была выполнена тромбэктомия в течение первых суток после развития осложнения, однако повторные тромбозы реконструкции привели к углублению ишемии конечности с последующей ампутацией.

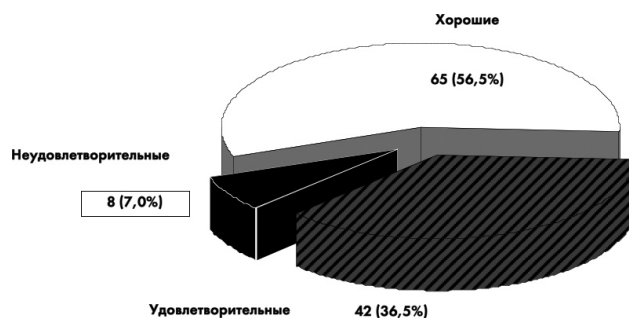


Рис. 3. Результаты хирургического лечения больных генерализованным атеросклерозом.

Летальность в раннем послеоперационном периоде составила 8,7% (умерли 10 больных) и была обусловлена у 2 больных профузными повторными кровотечениями после первого этапа операции, тромбоэмболией легочной артерии также у 2 пациентов, сепсисом — у 1, ОИМ — у 2, острой почечной недостаточностью — у 1 больного. Результаты лечения схематически представлены на рис. 3.

После выписки из стационара всем больным проводилась постоянная поддерживающая терапия в кардиологическом санатории с последующим проведением курсов инфузионной терапии через каждые 3 мес.

При контрольном осмотре через 1 год от момента реконструктивной операции обнаружено, что у 16 (13,9%) больных (10 из группы удовлетворительных результатов и 6 из группы хороших результатов) произошел тромбоз зоны реконструкции, при этом в 10 (8,7%) случаях выполнена ампутация на уровне верхней трети бедра.

У 2 пациентов проведение консервативной терапии компенсировало явления критической ишемии, 2 больным выполнено повторное реконструктивное оперативное вмешательство. За год наблюдения вне специализированного стационара в связи с декомпенсацией сердечно-сосудистой патологии умерли 8 (7,0%) больных. Все остальные пациенты имели степень ишемии нижних конечностей не ниже II Б, а в 13 (11,3%) случаях — II А. Проведение дуплексного сканирования и ангиографии подтвердило проходимость шунта. В этот период все больные получали консервативную терапию.

Таким образом, при лечении больных с генерализованным атеросклерозом предпочтительной является хирургическая тактика, направленная на коррекцию кровотока со значимыми поражениями во всех бассейнах.

В первую очередь, необходимо восстановить кровообращение в каротидном и коронарном бассейнах. При выполнении реваскуляризации конечностей необходимо по возможности стремиться к восстановлению кровообращения во всех артериальных сегментах: подвздошном, бедренном, голени.

Сочетание комплексной диагностики мультифокальных поражений, хирургического лечения больных с

генерализованным атеросклерозом с проведением курсов консервативной терапии позволяет получить лучшие результаты по качеству жизни, значительно снизить количество коронарных осложнений и летальности от инфаркта миокарда, ишемического инсульта у этой исходно тяжелой группы больных.

Литература

1. Акчури Р.С., Ширяев А.А., Лепилин М.Г., Бранд Я.Б. Лечение критической ишемии нижних конечностей у больных с распространенным атеросклерозом.—В кн.: Хроническая критическая ишемия конечности. Матер. Всеросс. науч. конф.—Москва; Тула, 1994.—С. 8–9.
2. Белов Ю.В., Остапенко А.Б. Хирургическое лечение больных с множественным поражением артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосуд. хир.*—2002.—№ 8.—С. 72–79.
3. Бурлева Е.П. Значение клинико-эпидемиологического и экономического анализа для организации помощи пациентам с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей // *Ангиология и сосуд. хир.*—1999.—№ 5.—С. 17–21.
4. Гавриленко А.В., Скрылев С.И. Хирургическое лечение больных с критической ишемией нижних конечностей.—М.: Медицина, 2005.—С. 18–32.
5. Дибиров М.Д., Дибиров А.А., Саркисян Ю.Г. и др. Хирургическое лечение хронической ишемии при дистальных окклюзиях у лиц пожилого и старческого возраста.—В кн.: Традиционные и новые направления сосудистой хирургии и ангиологии. Сб. трудов конф.—Челябинск, 2004.—С. 88–91.
6. Дуданов И.П., Петровский В.И., Субботина Н.С. Мультифокальный атеросклероз: клинико-патогенетические аспекты ишемических органических поражений.—Петрозаводск, 2004.—С. 6–12.
7. Княжев В.В. Возможности бедренно-дистального шунтирования аутовеной «in situ» при критической ишемии нижних конечностей // *Ангиология и сосуд. хир.*—1999.—№ 2.—С. 79–84.
8. Кошкин В.М., Сергеева Н.А., Каралкин А.В. и др. Критическая ишемия нижних конечностей: диагностика и лечебный подход // *Грудная и сердечно-сосуд. хир.*—1996.—№ 6.—С. 319–320.
9. Кротовский Г.С., Зудин А.М. Тактика лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей.—М.: Медицина, 2005.—С. 10–17.
10. Лебедев Л.В., Виноградов А.Г., Седлецкий Ю.И. Сочетанные операции при множественном атеросклеротическом поражении аорты, брахицефальных, мозговых, коронарных, периферических артерий и гиперлипотеидемии // Матер. Всесоюз. конф. по актуальным проблемам ангиологии.—Ростов-на-Дону, 1989.—С. 156–157.
11. Лебедев Л.В., Дуданов И.П. Хирургическое лечение сочетанных атеросклеротических поражений ветвей дуги аорты, брюшной аорты и артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосуд. хир.*—1995.—№ 1.—С. 111–117.
12. Покровский А.В., Фитилев С.Б., Слярова Е.А. Значение резерва коронарного кровообращения в оценке частоты инфаркта миокарда при хирургическом лечении больных атеросклерозом аорты и её ветвей // *Ангиология и сосуд. хир.*—1995.—№ 3.—С. 46–53.
13. Ратнер Г.Л., Слуцкер Г.Е. Системный анализ и вопросы тактики у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей // *Ангиология и сосуд. хир.*—1995.—№ 3.—С. 107–112.
14. Рудуш В.Э. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза // *Ангиология и сосуд. хир.*—1998.—№ 2.—С. 110–114.
15. Сигаев А.А. Зависимость успеха оперативного лечения больных с тяжелой ишемией нижних конечностей от состояния центральной гемодинамики.—В кн.: Хроническая критическая ишемия конечностей. Матер. науч. конф.—Москва; Тула, 1994.—С. 219–220.
16. Швальб П.Г., Сигаев А.А. Ишемическая болезнь сердца у пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей // *Ангиология и сосуд. хир.*—1995.—№ 1.—С. 35–42.
17. Шраер Т.И. Организационные принципы диспансеризации и лечебная тактика при облитерирующих поражениях артерий нижних конечностей // *Кардиология.*—1988.—Т. 28, № 6.—С. 72–76.
18. Aziz I., Lewis R.J., Baker J.D., Virgilio C. Cardiac morbidity and mortality following carotid endarterectomy: The importance of diabetes and multiple Eagle risk factors // *Ann. Vasc. Surg.*—2001.—Vol. 15.—P. 243–246.
19. Bismuth J., Klitfod L., Sillesen H. The lack of cardiovascular risk factor management in patients with critical limb ischemia // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*—2001.—Vol. 21.—P. 143–146.
20. Leng G.C., Fowkes F.G., Lee A.J. et al. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death // *B. M. J.*—1996.—№ 313.—P. 1440–1444.
21. Rutherford R.B., Baker J.D., Ernst C. et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version // *J. Vasc. Surg.*—1997.—Vol. 26.—P. 516–538.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 130–134

A.V. Karpov

COMBINED OPERATIONS IN CASES OF CRITICAL ISCHEMIA OF THE LOWER EXTREMITIES IN SENIOR PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS

Center of cardiology and vascular surgery, 170 Blagodatnaja ul., Rostov-na-Donu 344085, Russia; e-mail: karpov@aanet.ru

Here, we present the experience of surgical treatment of senior patients with generalized arterial lesions. We have determined the diagnostic principles for the lesions of other arterial basins, and designed the tactics of surgical treatment in haemodynamically significant stenoses of the carotid and coronary arteries. The indications for and assessment of sequential and simultaneous interventions have been defined, and the complications arising after the consecutive operations have been analyzed. We have also studied the remote results of reconstructive operations in senior patients with critical ischemia of the lower extremities.

Surgical tactics aimed at blood flow correction in clinically significant lesions of all arterial basins was recognized as the method of choice when treating patients with generalized atherosclerosis. Blood flow in the carotid and coronary basins should be restored in the first place. When performing revascularization of the extremities, blood flow in all the arterial segments (iliac, femoral, and tibial) should be restored.

Key words: generalized atherosclerosis, combined arterial lesions, sequential and simultaneous interventions, senior age.

А.Н. Ильницкий¹, К.И. Процаев²

КИНЕЗОТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

¹ Полоцкая центральная городская поликлиника, 211449 Беларусь, г. Новополоцк, ул. Молодежная, 144-30; e-mail: ilnitski@tut.by; ² Медико-санитарная часть ОАО «Полимир», 211448 Беларусь, г. Новополоцк, ул. Калинина 3-270; e-mail: kir-anesthesia@yandex.ru

В статье изложены подходы к применению кинезотерапии при хронической терапевтической патологии в пожилом возрасте на основе концепции этапности: базисный этап в амбулаторно-поликлинических условиях, поддерживающий — в стационарных и консолидирующий — в санаторных.

Ключевые слова: кинезотерапия, внутренние болезни, пожилой возраст.

В последнее время в гериатрической практике все более актуальными представляются вопросы совершенствования профилактики и реабилитации, способствующих предупреждению целого ряда патологических состояний, которые снижают качество жизни пожилого пациента: деменция, депрессия и другие психопатологические нарушения, прогрессирование хронической патологии внутренних органов, патологические переломы [8]. Для проведения реабилитационных мероприятий, основанных на кинезотерапии, необходимы следующие предварительные действия: изучение степени приверженности пациента предполагаемым реабилитационным и кинезотерапевтическим мероприятиям; изучение эффективности и возможных побочных влияний кинезотерапевтических программ; подбор оптимального уровня физических нагрузок, включая занятия лечебной физкультурой в группах; осуществление оптимальной интеграции активных кинезотерапевтических мероприятий с уровнем повседневной физической активности [7]. С современных позиций, кинезотерапевтические мероприятия должны проводиться непрерывно, в противном случае теряются их положительные эффекты вскоре после прекращения тренировок. В условиях сложившейся в странах СНГ практики организации медицинской помощи такая непрерывность может быть обеспечена при последовательном и преемственном проведении физической реабилитации на этапах поликлиника — стационар — санаторий [4]. Вместе с тем, до настоящего времени не определены конкретные принципы и оптимальные параметры применения кинезотерапевтических программ в пожилом возрасте при патологии терапевтического профиля на каждом из

этапов [6]. В целом такому важному направлению гериатрии как немедикаментозное лечение и, в частности, кинезотерапия уделяется явно недостаточное внимание и в области научных исследований, и в практической деятельности [5].

Это обстоятельство предопределило **цель исследования** — разработать принципы применения кинезотерапевтических мероприятий при наиболее распространенной хронической патологии терапевтического профиля в пожилом возрасте на этапах поликлиника — стационар — санаторий.

Материалы и методы

В ретроспективном когортном исследовании проанализирован 691 эпизод оказания реабилитационной помощи на поликлиническом, санаторном и стационарном этапах. В исследование включены случаи проведения кинезотерапевтических мероприятий у пациентов с наиболее распространенной и социально-значимой хронической терапевтической патологией:

- хронический обструктивный бронхит,
- бронхиальная астма при наличии дыхательной недостаточности первой степени,
- остеоартроз крупных суставов второй рентгенологической стадии с умеренным нарушением функции пораженных суставов,
- сахарный диабет II типа с ангиопатией сосудов нижних конечностей и хронической артериальной недостаточностью не выше второй степени,
- ИБС (стенокардия напряжения второго функционального класса),
- артериальная гипертензия второй–третьей степени риска.

Средний возраст пациентов составил 63,6±2,5 года. Изучены параметры назначения кинезотерапевтических мероприятий на этапах поликлиника (отделение медицинской реабилитации) — санаторий — стационар (общетерапевтическое отделение). Для оценки адекватности назначения диагностических мероприятий, предшествующих проведению физической реабилитации, применен метод экспертных оценок. При математико-статистической обработке данных использованы критерии χ^2 и t-Стьюдента.

Обсуждение результатов

В рамках диагностики, предшествующей проведению мероприятий кинезотерапии, у всех пациентов, без достоверных отличий этапов друг от друга, проводилось определение физической работоспособности при помощи велоэргометрических проб, теста с 6-минутной ходьбой, пробы Мастера. Выявлено, что велоэргометрическое исследование наиболее часто применяется при артериальной гипертензии (интенсивность охвата больных $95,3 \pm 0,7\%$), ИБС ($98,4 \pm 0,41\%$), причем это характерно для проведения кинезотерапии на всех этапах. По мнению экспертов, включение велоэргометрического теста в стандарт реабилитационной диагностики соответствует высокому качеству помощи, $\chi^2=7,82$, $p < 0,05$. При патологии органов дыхания (хронический бронхит и бронхиальная астма) для определения физической работоспособности на всех этапах используется проба с 6-минутной ходьбой ($92,4 \pm 0,9\%$), что соответствует высокому уровню качества с достоверностью $\chi^2=7,91$, $p < 0,05$. При язвенной болезни наиболее часто рекомендуемым методом является степ-тест ($84,1 \pm 1,2\%$), что соответствует высокому уровню качества, $\chi^2=7,84$, $p < 0,05$. При сахарном диабете рекомендуется степ-тест с интенсивностью охвата больных $91,5 \pm 0,9\%$. Эксперты расценивают этот метод как адекватный, $\chi^2=7,80$, $p < 0,05$. Степ-тест является предпочтительным и при первичном остеоартрозе, он включается в программу реабилитационной диагностики на этапах с частотой $93,5 \pm 0,8\%$, экспертное заключение свидетельствует о высоком уровне качества, $\chi^2=7,81$, $p < 0,05$.

При изучении структуры методов кинезотерапии, назначаемых на поликлиническом, стационарном и санаторном этапах, выявлено, что в поликлинике на первый план выходит дозированная ходьба, которая является наиболее физиологичной в пожилом возрасте. Она была рекомендована $92, \pm 1,6\%$ пациентов. Лечебная гимнастика (ЛГ) занимает в структуре назначений вторые позиции, при этом ЛГ групповым методом была рекомендована $84,3 \pm 2,1\%$ больным, а индивидуальные занятия проводились с $21,5 \pm 2,7\%$ больных. Довольно высока интенсивность назначения тренировок с использованием тренажеров ($52,1 \pm 2,9\%$). Следует констатировать, что такие методы кинезотерапии как механотерапия, тренировка профессионально-значимых функций (у работающих пенсионеров), плавание в бассейне на поликлиническом этапе среди больных терапевтического профиля не нашли широкого распространения — соответственно $12,2 \pm 1,9\%$, $15,2 \pm 2,1\%$ и $15,0 \pm 2,0\%$ случаев.

На стационарном этапе распределение методов кинезотерапии имеет аналогичные тенденции. Здесь на первом месте находится ЛГ, назначаемая груп-

повым ($75,1 \pm 2,5\%$) и индивидуальным методами ($52,2 \pm 2,9\%$), дозированная ходьба — $47,3 \pm 2,9\%$. Достоверно реже ($p < 0,05$) по сравнению с поликлиническим этапом применялись механотерапия ($1,2 \pm 0,6\%$), тренировка профессионально-значимых функций (у работающих пенсионеров) ($7,0 \pm 1,5\%$), плавание в бассейне ($7,1 \pm 1,5\%$). Терренкур был рекомендован, так же как и на поликлиническом этапе, в $2,2 \pm 0,8\%$ случаев.

Особенностью санаторного этапа (и это также отличает его от поликлинического) является широкое применение в реабилитационных программах таких методов кинезотерапии как терренкур ($97,2 \pm 0,9\%$) и плавание, в том числе в специально оборудованных для этой цели водоемах ($52,1 \pm 2,8\%$). Кроме того, при санаторном лечении достоверно чаще по сравнению с лечением на двух других этапах ($p < 0,05$) пациентам были рекомендованы ЛГ групповым методом ($91,4 \pm 1,6\%$), дозированная ходьба ($97,2 \pm 0,9\%$). С другой стороны, частота назначения механотерапии, кинезотерапевтических методов с целью тренировки профессионально-значимых функций (у работающих пенсионеров) в санатории достоверно меньше: соответственно $2,1 \pm 0,8\%$ и $1,3 \pm 0,6\%$, $p < 0,05$.

Таким образом, для поликлинического этапа характерно преимущественное использование ЛГ групповым методом, тренировки на тренажерах, дозированной ходьбы, которые составляют здесь основу кинезотерапевтических программ.

В санатории, куда пациент с хронической патологией терапевтического профиля поступает в фазе полной ремиссии, назначается более широкий спектр активирующих мероприятий. Для них в наибольшей степени, по сравнению с другими этапами, характерна физиологичность и использование факторов природной среды. В основе кинезотерапевтической программы в санатории находятся такие методы кинезотерапии как дозированная ходьба, терренкур, ЛГ групповым методом, плавание.

На стационарном этапе тактика назначения кинезотерапевтических мероприятий более щадящая, что связано с поступлением пациентов с хроническим заболеванием в фазе обострения. Здесь на первом плане находятся мероприятия ЛГ групповым и индивидуальным методами.

Различная интенсивность кинезотерапевтических программ проявляется также в данных, полученных в результате сравнительного анализа количества кинезотерапевтических методов, назначаемых одному больному на этапах. Так, санаторный этап достоверно отличается от остальных тем, что $65,5 \pm 1,9\%$ больных назначено 4–5 методов (для сравнения: на поликлиническом этапе 4–5 методов рекомендовано $21,5 \pm 2,4\%$, на стационарном — $1,0 \pm 0,5\%$ больных), $p < 0,05$.

На стационарном этапе 2–3 метода кинезотерапии назначено $89,8 \pm 1,7\%$ больных, что достоверно чаще по сравнению с поликлиническим, $p < 0,05$.

В стационаре 1 метод кинезотерапии назначен $12,1 \pm 1,9\%$, а 4–5 методов — $1,3 \pm 0,6\%$ больных.

Особенностью поликлинического этапа явилось значение 2–3 методов кинезотерапии у $67,3 \pm 2,7\%$, а 4–5 — у $22,5 \pm 2,4\%$ пациентов.

Таким образом, 2–3 метода кинезотерапии были рекомендованы большей части больных на поликлиническом и стационарном этапах, а 4–5 методов — на санаторном этапе. Эти данные важны для расчета потребности в специалистах по кинезотерапии на разных этапах, а также для грамотного распределения нагрузок на них.

Немаловажное значение имеет и количество проведенных процедур кинезотерапии. Эта проблема до настоящего времени не нашла конструктивного разрешения. В зарубежных исследованиях, выполненных с позиции «хорошей клинической практики», рекомендуется проводить 6-недельные курсы физической реабилитации с двукратным в неделю посещением реабилитационного учреждения и двумя занятиями в домашних условиях самостоятельно (на примере хронической обструктивной болезни легких). Получается, что на протяжении одного курса физической реабилитации в среднем проводится 12 занятий (процедур). Это позволяет достоверно улучшить функциональный статус и качество жизни пациентов [9].

Согласно полученным нами данным, на поликлиническом этапе большинство больных получало от 10 до 14 процедур кинезотерапии ($62,2 \pm 2,8\%$), а от 15 до 19 процедур на один курс — $31,5 \pm 2,7\%$ больных. Это достоверно отличается от частоты встречаемости иных градаций продолжительности назначения кинезотерапевтических мероприятий ($p < 0,05$), поскольку количество пациентов, которым на протяжении курса было рекомендовано от 0 до 5 процедур, составило $0,2 \pm 0,01\%$; от 6 до 9 процедур — $2,1 \pm 0,8\%$; 20–24 процедуры — $2,0 \pm 0,8\%$; от 25 до 29 процедур — $2,0 \pm 0,8\%$; 30 и более процедур — $0,7 \pm 0,4\%$. Всем больным активные физические мероприятия в поликлинике проводилась через день, при этом занятия носили не только тренирующий, но и образовательный характер, поскольку здесь пациентов обучали применению кинезотерапевтических методов в домашних условиях.

На стационарном этапе распределение больных по количеству процедур кинезотерапии носит аналогичный характер. Большинство пациентов получало от 10 до 14 процедур ($73,1 \pm 2,5\%$), что составляет основное количество реабилитантов и соответствует продолжительности лечения в стационаре, $p < 0,05$.

В санатории $98,1 \pm 0,8\%$ больных с хронической патологией терапевтического профиля получили 20–24

процедуры кинезотерапии, что также соответствует продолжительности пребывания пациента в санатории, $p < 0,05$.

Сопоставление всех трех этапов по количеству процедур кинезотерапии не выявило достоверной разности между поликлиническим и стационарным этапами, где большинство больных получило от 10 до 14 процедур.

Санаторный этап характеризуется большим количеством назначаемых процедур, что достоверно отличает его от других этапов, $p < 0,05$.

Таким образом, поликлинический этап является центральным в организации непрерывной физической реабилитации больных с хронической патологией терапевтического профиля в пожилом и старческом возрасте, где проводятся «базисные» кинезотерапевтические мероприятия. На этапе стационара, который является «поддерживающим», кинезотерапия направлена на восстановление достигнутого на поликлиническом и санаторном этапах уровня физической работоспособности. Соответственно, нагрузки здесь небольшие, носят щадящий характер, они наименьшие среди других этапов по продолжительности, разнообразию применяемых методов кинезотерапии, количеству процедур. Такой подход коренным образом отличается от методологии проведения физической реабилитации при острой патологии, которая заключается в том, что стационарный этап является начальным в цепочке реабилитационных мероприятий, направлен на активацию пациента после перенесенного острого заболевания [1].

Диаметрально противоположными характеристиками обладает санаторный этап, направленный на поддержание ремиссии и укрепление неспецифической резистентности организма пожилого человека. Это достигается посредством достаточно интенсивных физических тренировок, которые по продолжительности, разнообразию используемых методов и количеству процедур превосходят поликлинический и стационарный этапы.

В динамике проведения физической реабилитации возникает необходимость в дополнительном назначении некоторых методов кинезотерапии. Для всех этапов без четких различий между ними ($p > 0,05$) характерно дополнительное назначение физических тренировок с привлечением тренажеров: в поликлинике $17,1 \pm 2,2\%$, санатории $12,3 \pm 1,9\%$, стационаре $15,5 \pm 2,1\%$. На поликлиническом этапе, что отличает его от других, в $18,0 \pm 2,2\%$ случаев назначается тренировка профессионально-значимых функций ($p < 0,05$). Это также подчеркивает его «базисный» характер, поскольку тренировка этих функций способствует восстановлению трудовых и социальных связей больных, их интеграции в трудовой процесс и общественную жизнь. В этом проявляется также большая по сравнению с другими этапами социальная направленность поликлинической

реабилитации. Если в стационаре кинезотерапия ориентирована преимущественно на поддержание и восстановление должного уровня физической работоспособности, а в санатории на консолидацию ремиссии, то на поликлиническом этапе она преследует цель достичь максимально возможного уровня физической работоспособности и функционального восстановления, способности к самостоятельному труду.

По мере улучшения состояния больного, достижения компенсации в стационаре дополнительно назначаются ЛГ групповым методом ($27,1 \pm 2,5\%$), индивидуальные занятия ($13,2 \pm 1,9\%$), дозированная ходьба. Быстротечность изменения состояния пациентов подчеркивается отчасти и тем, что активные кинезотерапевтические мероприятия не назначались по мере проведения физической реабилитации лишь $16,4 \pm 2,1\%$ больных (для сравнения: в поликлинике $30,3 \pm 2,6\%$, на санаторном этапе — $47,5 \pm 2,8\%$), $p < 0,05$.

Представленные данные о дополнительном назначении методов кинезотерапии также свидетельствуют о разделении и «специализации» этапов организации медицинской помощи в плане их роли в проведении кинезотерапевтических мероприятий.

При рассмотрении вопроса эффективности кинезотерапевтических мероприятий целесообразно ориентироваться на ближайшие и отдаленные результаты. Под ближайшими результатами физической реабилитации мы понимаем динамику жалоб больного и состояния физикального статуса, отдаленными — динамику медико-социальных показателей течения заболеваний под влиянием реабилитационных мероприятий.

Ближайшие эффекты физической реабилитации. При изучении динамики жалоб пациентов выявлено, что на поликлиническом этапе положительная динамика имеет место в $87,1\%$ случаев, отсутствие динамики — в $12,5\%$, отрицательная динамика — в $0,4\%$ случаев. В санаторных и стационарных условиях отсутствие динамики жалоб имело место в $10,0\%$ и $7,1\%$ случаев соответственно, положительные изменения — соответственно в $89,1\%$ и $87,6\%$ случаев, отрицательная динамика отмечена в $0,9\%$ и $5,3\%$ случаев.

Динамика физикального статуса имеет следующий характер: без динамики (соответственно в поликлинике, санатории, стационаре) — $27,2\%$, $31,0\%$, $7,2\%$; положительная — $71,3\%$, $68,5\%$, $88,9\%$; отрицательная — $1,5\%$, $0,5\%$, $3,9\%$. Приведенные данные свидетельствуют о положительных ближайших результатах мероприятий физической реабилитации. Достоверная разность показателей ($p < 0,05$) в динамике физикального статуса на поликлиническом и санаторном этапах по отношению к стационарному связана с особенностями контингента больных. На двух первых этапах он является малоизменчивым, что, в свою очередь, связано со стабильным состоянием направляемых пациентов.

Отдаленные результаты программ физической реабилитации. Мы исследовали показатели течения хронических заболеваний на протяжении одного года до и после предлагаемых программ физической реабилитации с целью разработки критериев ее эффективности при трехэтапной схеме проведения.

Выявлено, что показатели течения хронических заболеваний, по поводу которых проводилась активная физическая реабилитация, имеют следующие значения. В течение одного года до проведения кинезотерапевтических программ число обострений (ухудшений, декомпенсаций — далее по тексту «обострений») заболеваний составило $2,35 \pm 0,02$. Число обострений у лиц, которые лечились в стационарных условиях, составило $0,97 \pm 0,08$; у больных, лечившихся амбулаторно — $1,38 \pm 0,01$. Число обострений с временной нетрудоспособностью (ВН) у работающих пенсионеров было $1,66 \pm 0,02$, без ВН — $0,69 \pm 0,008$. Средняя продолжительность одного случая ВН составила $12,3 \pm 0,38$ дней. Число обращений в поликлинику в период между обострениями заболеваний было $2,3 \pm 0,01$.

На протяжении одного года, на фоне проведения кинезотерапевтических мероприятий по трехэтапной схеме, отмечаются следующие значения показателей течения хронических заболеваний. Число обострений заболеваний составило $2,01 \pm 0,02$. Выявлено, что число обострений у лиц, лечившихся стационарно, составило $0,56 \pm 0,01$. В то же время число обострений у лиц, которые лечились в амбулаторных условиях, составило $1,45 \pm 0,01$. Число обострений с ВН у работающих пенсионеров было $1,29 \pm 0,02$, без ВН — $0,72 \pm 0,007$. Средняя продолжительность одного случая ВН была $10,9 \pm 0,24$ дней. Число обращений в поликлинику в период между обострениями заболевания составило $1,98 \pm 0,03$.

Под влиянием проведенной физической реабилитации имеет место достоверное уменьшение числа обострений заболеваний, при этом $t=11,3$. Отмечается также уменьшение числа обострений у лиц, лечившихся стационарно, $t=5,1$. У больных, лечившихся амбулаторно, число обострений увеличивается, $t=7$. В результате снизилось число обострений, протекавших с ВН, $t=12,3$ (у работающих пенсионеров). Соответственно возрастает число обострений без ВН, $t=3$. Также достоверно уменьшается средняя продолжительность одного случая ВН, $t=3,1$. После реабилитационных мероприятий отмечается достоверное снижение числа обращений в поликлинику в период между обострениями заболевания, $t=10,7$.

Следует отметить, что к настоящему времени получены данные, которые на физиологическом уровне объясняют изученные нами медико-социальные явления. В частности, физические упражнения снижают повышенный уровень симпатической активности, под их влиянием происходит улучшение эндотелиальной функ-

ции, снижение степени лактатемии при нагрузках, они способствуют повышению экстракции кислорода периферическими мышцами [2]. Физическая реабилитация также способствует увеличению уровня физической работоспособности в связи с повышением аэробного потенциала периферических тканей, улучшению эндотелиальной функции в связи с повышением базального уровня эндотелиального оксида азота и эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов скелетных мышц. При этом в качестве вероятного механизма улучшения эндотелий-опосредованной вазодилатации под влиянием физических нагрузок обсуждается активация транскрипции генов, ответственных за синтез антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, глутатион-пероксидаза; этот механизм способствует предупреждению оксидативного стресса. При систематических тренировках снижается содержание сывороточных молекул адгезии, цитокинов и других маркеров воспаления, что также улучшает функцию эндотелия и вносит вклад в повышение работоспособности. Кроме того, физическая реабилитация улучшает обеспечение капиллярами поперечно-полосатых мышц, способствует нормализации соотношения капилляры/волокна мышечных волокон [3]. Улучшение перфузии мышц приводит к повышению содержания в них высокоэнергетических фосфатов, замедляются темпы развития ацидоза, что повышает выносливость организма. При проведении кинезотерапевтических программ происходит также тренировка респираторного аппарата, что способствует повышению скорости укорочения диафрагмы, повышает силу и выносливость респираторных мышц [9].

Выводы

1) Количественное и качественное содержание кинезотерапевтических программ подчинено концепции этапности: в поликлинике проводятся перманентные в ходе долговременного динамического наблюдения базисные мероприятия (базисный этап). В стационаре мероприятия направлены на поддержание и восстановление достигнутого ранее уровня физической работоспособности (поддерживающий этап). В санатории осуществляется консолидация ремиссии и укрепление неспецифической резистентности организма (консолидирующий этап).

2) На поликлиническом этапе достижение долгосрочных компенсаторных реакций, профессиональная (для работающих пенсионеров) и бытовая адаптация достигаются посредством проведения ЛГ групповым методом, занятий на тренажерах, дозированной ходьбы, эрготерапии. На санаторном этапе дополнительно назначаются такие кинезотерапевтические мероприятия как терренкур, плавание, аэробика. В стационарных условиях, по сравнению с другими, достоверно чаще рекомендуются ЛГ индивидуальным методом. При этом наименьшая интенсивность отмечена в стационарных условиях, наибольшая — в санаторных. На поликлиническом этапе нагрузки носят средне выраженный характер.

3) Критериями эффективности физической реабилитации, проводимой непрерывно последовательно на этапах поликлиника — стационар — санаторий, являются снижение случаев и дней ВН (для работающих пенсионеров), госпитализированной заболеваемости, обращаемости, количества обострений заболевания, по поводу которого проводится физическая реабилитация.

Литература

1. Аронов Д.М. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца // Клинич. мед.—1989.—№ 3.—С. 133–140.
2. Ильницкий А.Н., Вальчук Э.Э. Организация этапной медицинской реабилитации больных терапевтического профиля.—Минск: Беларуская навука, 2003.—317 с.
3. Ильницкий А.Н., Прошчаев К.И. Хроническая сердечная недостаточность: лечение и реабилитация в амбулаторной практике.—Минск: ДокторДизайн, 2004.—74 с.
4. Максимова Т.М. Современное состояние, тенденции и перспективные оценки здоровья населения.—М.: ПЕР СЭ, 2002.—192 с.
5. Elon R.D. Perspectives on the future of geriatric medicine // J. Am. Med. Dir. Assoc.—2006.—№ 3.—P. 197–200.
6. Ильніцкі А.М., Прашчаеў К.І. Заўчаснае старэнне як грамадская праблема // Вестн. Полоцкаго гос. ун-та.—2005.—№ 11.—С. 98–101.
7. Luttje D. Geriatric medicine in the academic world // Z. Gerontol. Geriatr.—2005.—№ 38.—P. 152–155.
8. Population-based multidimensional assessment of older people in UK general practice: a cluster-randomised factorial trial / A.E.Fletcher, G.M.Price, S.L.Stirling et al. // Lancet.—2004.—№ 364 (9446).—P. 1667–1677.
9. Rejeski W.J., Brawley LR. Functional health: innovations in research on physical activity with older adults // Med. Sci. Sports Exerc.—2006.—№ 38.—P. 93–99.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 135–139

A.N. Ilnitski¹, K.I. Prashchayeu²

PHYSICAL TRAINING IN CHRONIC THERAPEUTICAL DISEASES IN AGED PATIENTS

¹ Polotsk central municipal polyclinic, 144-30 Molodezhnaya ul., Novopolotsk 211449, Belarus; e-mail: ilnitski@yandex.ru; ² Medical Centre of «Polymir» factory, 3-270 Kalinina ul., Novopolotsk 211448, Belarus; e-mail: kir-anesthesia@yandex.ru

In this article the stage principles of physical training in chronic therapeutical diseases in aged patients are presented: basic stage in polyclinics, support measures in hospitals and consolidation of remission in sanatoria.

Key words: physical training, internal diseases, aged patients.

Т.З. Козлова

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ САМОАКТУАЛИЗАЦИИ И САМООЦЕНОК ПЕНСИОНЕРОВ

Институт социологии РАН, 117218, Москва, ул. Кржижановского, 24/35, к. 5; e-mail: denisovskii@isras.ru

В статье представлены результаты социологического исследования связи между самоактуализацией и самооценками пенсионеров. В результате анализа данных исследования установлена тесная связь между этими характеристиками.

Ключевые слова: пенсионеры, смысл жизни, самоактуализация, самооценка, жизнь удалась, коэффициенты связи.

Самоактуализация личности

Самоактуализация (самореализация) человека — главная цель всей его жизни, его социального времени. Жизненный путь человека — непрерывная цепь этапов самореализации. Способы самореализации индивидов есть формы объективирования смысла их жизни [3].

Самореализация личности рассматривается с момента примерного завершения процесса социализации индивида (в возрасте 20–22 лет). Иными словами — самореализация взрослого человека, готового принять участие в жизни общества как полноправного ее члена.

Входя во взрослую жизнь, индивид должен ответить на три вопроса: «Что я могу?», «Что я смею?», «Что я умею?» [4]. Ответ на первый вопрос прямо зависит от совокупного жизненного ресурса, ответ на второй — от социальных норм и притязаний, на третий — от меры ответственности индивида.

Задумываясь о смысле жизни, молодые люди стремятся ответить на вопрос: «Для чего я живу?». Этот вопрос может сопровождать индивида всю его жизнь. Когда человек теряет что-то главное для себя в жизни, он считает, что жизнь его потеряла смысл, и ему даже не хочется жить. Так, «человек, считающий свою жизнь бессмысленной, не только несчастлив, он вообще едва ли пригоден для жизни». Эти слова принадлежат великому Эйнштейну [8, с. 284].

Итак, человек в начале своего взрослого пути пытается найти цель (смысл) жизни. Свои цели (дерево целей) каждый индивид определяет, исходя из потребностей. Высшими потребностями личности (по Маслоу) являются потребности в самоактуализации, самореализации. Сюда относятся потребности в достижении тех потенциальных, на которые способен человек, потребности в саморазвитии, в творчестве в широком смысле этого слова [5].

Поставив перед собой цели, индивид сопоставляет их со своими средствами, совокупным жизненным ресурсом, который включает время, энергию (здоровье, жизненная энергия), социальные преимущества и природные преимущества (способности) [6]. В процессе осуществления своего жизненного плана человек делает выбор из ряда возможных альтернатив. Выбор может быть стратегическим и ситуативным. Стратегический выбор связан с главными сферами деятельности человека: в области труда, познания, семейной и общественной жизни. Ситуативный выбор происходит в конкретных ситуациях. В сферах жизни человека, сферах его деятельности реализуется его личность. В свою очередь направление деятельности определяется ее общими установками, так называемой диспозицией. Высший диспозиционный уровень личности включает в себя социальные установки (ценностные ориентации) в отношении целей жизнедеятельности и средств их достижения.

Средства достижения — сфера мотивации и способности индивида. Психические свойства человека образуют две основные группы — характерологические свойства и способности. Первая группа связана с мотивационной, вторая с организационно-исполнительской стороной психической регуляции поведения [7].

Надо заметить, что самореализация индивида зависит, кроме его способностей и социальных преимуществ, от того, на что ориентирована его мотивация. Мотивация личности может быть ориентирована на успех, достижение (достижительная мотивация) или у нее (личности) может быть пассивная ориентация [1].

Степень самореализации личности определяется ею на основе самооценки, которая зависит от того, насколько успешно человек осуществляет ранее поставленные цели. Стратегия организации жизни индивида должна быть нацелена на реализацию личности во всех отношениях. Наиболее продуктивной самореализация оказывается тогда, когда достижения личности находятся в согласии с ее ценностными ориентациями.

Этапы самореализации личности

Для анализа этапов жизненного пути до сих пор используют периодизацию Б.Г. Ананьева, предложив-

шего осуществлять ее по обобщенным (округленным) датам: 20–29 лет; 30–39; 40–49 и т.д. [2].

Первый интервал взрослой жизни от 20–25 лет (в зависимости от окончания получения образования) до 30 лет. Этот этап реализации личности, прежде всего, связан с процессом адаптации (как профессиональной, так и социальной) на предприятии. Итак, первое десятилетие взрослой жизни — *стадия адаптации*.

Второй интервал взрослой жизни — человек в возрасте от 30 до 40 лет. Освоена профессия, создана семья. Это период расцвета всех жизненных сил, период наиболее активной реализации поставленных целей. Второй период взрослой жизни человека — *наиболее плодотворная стадия*.

Третий интервал взрослой жизни — человек в возрасте от 40 до 50 лет. В этот период человек отдает накопленные ранее знания, передает свой опыт молодым. Этот период взрослой жизни человека — *стадия зрелости*.

Четвертый период взрослой жизни человека — возраст от 50 до 60 лет. В профессиональной деятельности достигается высшая квалификация. Предпенсионный период и сам уход на пенсию сопряжен для многих людей с переживаниями; с уходом на пенсию человек теряет социальный статус, коллектив, не говоря уже о потере зарплаты. Четвертый период взрослой жизни человека — *стадия передачи опыта и подготовки к пенсии*.

Пятый период взрослой жизни — *пенсионный*, период заслуженного отдыха. Меняется сфера деятельности, однако процесс самореализации продолжается до тех пор, пока жив человек.

В современной России проблема самореализации стала актуальной почти для всего взрослого населения.

Самореализация пенсионеров

Пенсионеры прожили уже большую часть своего социального времени, основная ценностная характеристика которого связана со стремлением личности к самовыражению, самореализации. Прошлое пенсионеров — это время их наиболее активной жизни. Респонденты, включенные в данное исследование, относятся к поколению людей, родившихся перед Великой Отечественной войной или во время нее. Тяготы жизни определили многие черты самосознания этого поколения. Среди них такие, как самостоятельность, ответственность, трудолюбие и др. Их наиболее деятельное прошлое пришлось на советское время. Советская власть обеспечила возможность индивидам себя актуализировать (бесплатная учеба, распределение после вуза и т.п.).

Итак, пенсионеры прожили самую активную часть своей жизни. Когда же человек переходит тот Рубикон, где начинается его «пожилая», затем «старческая»

жизнь, он вольно или невольно начинает подводить итог сделанного ранее. В молодости у него была длинная перспектива жизни. В пожилом возрасте основные достижения человека уже в прошлом. Ему остается проводить «инвентаризацию» сделанного. Пожилые люди как бы всматриваются в себя, в свое прошлое. Они уже могут оценить степень актуализации своей жизни. Оценка человеком прожитой жизни зависит от ряда факторов. Прежде всего, от соотношения целей, которые он ставил перед собой в молодости, и от степени их реализации.

Нами проведено социологическое исследование самореализации пенсионеров. В основу методики исследования степени самореализации респондентов был положен *качественный метод*, являющийся наиболее удобным, на наш взгляд, способом изучения жизни человека.

Для интервьюирования выделили пять половозрастных групп неработающих пенсионеров (каждая группа состояла из 25 человек): женщины после выхода на пенсию в возрасте 55–59 лет; мужчины и женщины в возрасте 60–64 лет — две группы; мужчины и женщины в возрасте 65–69 лет — две группы.

Респонденты для опроса были найдены в разных местах Москвы методом «снежного кома». Всего опрошено 125 человек. Почти всех респондентов опрашивал автор.

Интервью проведено по методике «Вопросник для неработающего пенсионера». Основная ее часть (качественный метод исследования) — полуструктурированное глубинное интервью для изучения самореализации респондентов в прошлой и настоящей жизни. С помощью теста М. Розенберга с использованием шкалы Гуттмана были определены самооценки пенсионеров.

Анализ данных исследования позволил сделать следующие выводы.

1.1. У большинства респондентов жизнь актуализирована. В связи с этим по этому показателю всех опрошенных можно поделить на два типа: 1) с актуализированной жизнью — таких около 3/4 от общего числа опрошенных; 2) с «неудавшейся» жизнью — таких около четверти.

1.2. Самый большой процент неудавшейся жизни оказался у женщин в возрасте 55–59 лет. У старших женщин жизнь сложилась более благополучно. То же самое можно сказать и о мужчинах. Таким образом, старшая возрастная группа, как мужчин, так и женщин, более вынослива. Это явление можно объяснить следующими факторами.

1) Люди, родившиеся в начале 1930-х годов, имеют крепкие корни, закалились во время войны. Хотя среди них есть те, которые подростками во время войны делали непосильную работу и также подорвали здоровье. Поколение уходило на пенсию не в смутное время, а в

спокойной обстановке. Люди не знали, что такое невыплата зарплаты.

2) Женщины первых двух возрастных групп: «55–59 лет» и «60–64 года» и мужчины «60–64 года» родились в годы Великой Отечественной войны или перед ней. Это обстоятельство должно было сказаться на их физическом и психическом здоровье. Естественно, не у всех, но у многих здоровье — как известно, основной ресурс человека — оказалось ослабленным. Предпенсионная работа этих женщин (особенно в группе «55–59 лет») пришлось на 1990-е годы, когда закрывались ранее успешные предприятия, людей сокращали или увольняли еще до достижения ими пенсионного возраста. У некоторых из них жизнь была сломлена «на лету»: рухнула карьера, затем стресс, неизлечимая болезнь. Среди самых молодых большее число женщин, жалующихся, что их муж пьет. Неудачи в карьере их мужей тоже пришлось на те же 1990-е годы. Некоторые стали пить от отчаяния, другие сами не знают, почему.

1.3. Сравнивая группы мужчин и женщин одного возраста, можно заметить, что среди мужчин больше тех, у кого жизнь не реализована. Так, в возрастной группе «60–64 года» у двадцати опрошенных женщин (из 25) жизнь удалась, пять из них затруднились с ответом. Среди опрошенных мужчин этой же возрастной группы реализована жизнь у восемнадцати, у шести не реализована и один затруднился с ответом. В следующей возрастной группе «65–69 лет» — та же картина. Среди женщин у 17 жизнь реализована, у четырех — нет, и столько же затруднились с ответом. Среди мужчин, по сравнению с женщинами, в два раза больше тех, у кого жизнь не реализована, т.е. восемь; реализована — у 14; трое мужчин затруднились с ответом. Таким образом, среди женщин больше тех, у кого жизнь реализована. На наш взгляд, женщины, по сравнению с мужчинами, более выносливы и гораздо оптимистичнее в своих оценках прожитой жизни.

1.4. Причинами нереализованной жизни респондентов всех половозрастных групп являются: 1) низкая самооценка, 2) неудачная карьера, 3) неудачный брак, 4) потеря детей, 5) неудачи детей, 6) болезнь в молодом или зрелом возрасте. Наиболее часто в качестве причины неудавшейся жизни, как женщины, так и мужчины, называют неудавшийся брак.

1.5. Объяснение своей нереализованной жизни одна половина респондентов находит в объективных факторах: последствия войны, неблагополучная родительская семья, собственная болезнь или болезнь детей, реформы 1990-х годов и др.; другая — в субъективных: собственная неорганизованность, вредные привычки, отсутствие воли и др.

Каким путем человек пойдет к своей цели, какой он сделает выбор, будет в значительной степени зависеть

от его самооценки. Она может повлиять как на генеральную линию всей его жизни, так и на его ситуативные выборы, которые человеку придется делать неоднократно.

Самооценка личности

Известно, что в жизни каждого человека большую роль играет то, как он сам себя оценивает, его самооценка или «Я-концепция». Наряду с постоянно возникающими и меняющимися от ситуации к ситуации «Я-образами» каждый человек обладает достаточно устойчивой «Я-концепцией». Известно также, что самым важным мотивом (в иерархии мотивации) в жизнедеятельности человека является стремление выразить себя как личность с лучшей, положительной стороны. Этот мотив «самоуважения» присутствует и при формировании «Я-концепции». Последняя конструируется, уточняется и укрепляется день ото дня во взаимодействии со своим социальным окружением. Дж. Мид считал, что каждый человек формирует «Я-концепцию», оценивая свои субъективные переживания с коллективной точки зрения. Следовательно, то, как человек рассматривает самого себя, должно быть отражением того, что, по его мнению, думают о нем другие, хотя совсем не обязательно, чтобы они действительно так думали [4].

Учет мнений окружающего мира предполагает социальное сравнение. Индивид сравнивает свое настоящее «Я» с прошлым и с прогнозируемым будущим. Сравнение происходит по линии осуществления ранее поставленных целей.

Известна формула У. Джеймса:

$$\text{Самоуважение} = \frac{\text{Успех}}{\text{Притязания}}. \quad (1)$$

Человек кладет на одну чашку воображаемых весов свои притязания, на другую достижения. Наибольшую значимость для него имеет цена этой дроби в двух основных сферах жизнедеятельности: карьеры и личной жизни. Арифметика проста: чем выше степень притязаний, тем сложнее получить большее значение дроби, то есть высокую степень самоуважения. Оценивая свои жизненные притязания и их реализацию, человек постоянно сравнивает себя с другими людьми. Здесь большое значение имеет оценка конкретной ситуации, степень ее объективности. Человек должен соизмерять притязания со своими возможностями, чтобы сохранить определенную самооценку.

В формировании «Я-концепции» (самооценки) значительная роль отводится социально-психологическим качествам личности (характеру, ценностным ориентациям и др.).

Самооценка пенсионеров

За плечами наших респондентов осталась большая часть жизни. Различные лонгитюдные исследования, прослеживающие развитие одних и тех же людей на протяжении длительного времени, позволили сделать вывод — «устойчивость, постоянство и преемственность индивидуально-личностных черт на всех стадиях развития выражены сильнее, чем изменчивость» [4, с. 163]. Иными словами, у людей в пожилом возрасте примерно такая же самооценка, какая у них была в молодом и зрелом возрасте. С возрастом изменяется не столько уровень самооценок, сколько иерархия ценностей. Так, если в молодом возрасте человек уделяет большое внимание своей внешности, то пожилых больше заботит здоровье.

Исследование самооценки пенсионеров было проведено нами при помощи метода американского психолога Морриса Розенберга, разработавшего для ее измерения тест из десяти суждений [9]. Пять суждений этого теста позитивно определяют самооценку, другие пять — отрицательно. Для количественного выражения самооценки респондентов указанный автор использовал 5-балльную шкалу Гуттмана. Высший балл, который респондент мог получить в результате опроса, равен 40 (очень высокая самооценка), самый низкий балл — 0. Результаты нашего исследования показали, что в основном пенсионеры набрали от 20 до 30 баллов. Несколько человек из каждой половозрастной группы получили выше 30, а некоторые ниже 20 баллов.

Проведенное исследование самооценки пенсионеров по пяти половозрастным группам позволило сделать следующие выводы.

1. В среднем (по всем половозрастным группам) у $\frac{3}{4}$ опрошенных высокая или средняя самооценка (выше 20 баллов).

2. Как правило, если у человека смолodu была высокая оценка, то она в большинстве случаев сохраняется у него и в старости. Однако, иногда обстоятельства жизни (потеря ребенка, супруга, тяжелая болезнь и др.) могут сломать жизнь так, что самооценка понизится. Такие люди составляют примерно $\frac{1}{5}$ часть опрошенных с низкой самооценкой. Кроме того, в пожилом возрасте потеря партнера, тяжелые болезни тоже влияют на самооценку, понижая ее. В этом случае речь идет о ситуативной самооценке. Таких людей примерно от $\frac{1}{3}$ до $\frac{1}{2}$ от числа опрошенных с низкой самооценкой (чем старше человек, тем больше болезней, тем больше эта дробь).

3. Низкая самооценка, как правило, может быть показателем того, что она была такой на протяжении жизни. Возможные причины низкой самооценки с детства — раннее сиротство, тяжелая болезнь, неблагополучная родительская семья и др. Как правило, у

таких людей не складывается жизнь (не хватило воли, энергии, здоровья).

Исследование связи между самооценкой и самореализацией пенсионеров

Ниже мы приведем результаты исследования связи между самооценкой и оценкой прожитой жизни респондентов пяти половозрастных групп.

Женщины 55–59 лет. Самооценку ниже 20 (или равную) баллов имеют 7 из 25 женщин. 17 человек получили самооценку от 20 до 30 (или равную) баллов; выше 30 баллов — один человек. Исследование показало, что у этих женщин (мы не разбирали их конкретные жизненные ситуации) жизнь, как правило, удалась. Это в основном женщины с уравновешенным характером, материально обеспеченные (удовлетворительно или хорошо). Относят себя при наличии высшего или среднего образования к среднему слою, при образовании ниже среднего — к рабочим. Жизнь у большей их части сейчас удовлетворительная, а у некоторых — хорошая, настроение — нормальное. Эти женщины чувствуют себя младше своих лет.

Самооценку ниже или равную 20 баллам получили семь человек, т.е. 28%. Этим женщинам многое видится в мрачном свете. Смолodu имели невысокую самооценку. У большинства и жизнь не удалась, и неудачный брак. Здоровье — не удовлетворительное. Материально обеспечены или плохо, или удовлетворительно. Жизнь сейчас складывается удовлетворительно или плохо.

Наше предположение о тесной связи между самооценкой индивида и оценкой прожитой жизни подтверждается нахождением коэффициентов связи между ними.

Q — коэффициент ассоциации:

$$Q = \frac{ad - cb}{ad + cb}, \quad (-1 < Q < 1). \quad (2)$$

Для вычисления коэффициента Q мы составили таблицу, в которую поместили результаты нашего исследования.

Распределение респондентов по двум дихотомическим признакам (самооценка и оценка прожитой жизни)

Самооценка респондентов	Оценка прожитой жизни		Всего
	Жизнь удалась	Жизнь не удалась	
>20	a=14	b=4	a+b=18
≤20	c=2	d=5	c+d=7
Итого	a+c=16	b+d=9	n=25

Подставляем в (2) данные из таблицы и находим Q. В данном случае Q=0,8. Итак, между самооценкой

респондентов и оценкой их прожитой жизни выявлена тесная связь. Коэффициент Q характеризует однонаправленность связи, то есть, можно сказать, чем выше самооценка, тем вероятнее, что жизнь удалась.

Коэффициент сопряженности F (отражает взаимную связь признаков).

$$Q = \frac{ad - cb}{V(a+b)(c+d)(b+d)(a+c)}. \quad (3)$$

Подставляя в (3) данные из таблицы, получим значение коэффициента F , равное 0,5. Хотя значение коэффициента сопряженности меньше, чем коэффициента ассоциации, тем не менее он достаточно весом, что свидетельствует о существенной взаимной связи между самооценкой и оценкой прожитой жизни.

Женщины 60–64 лет. В этой когорте средний балл самооценки равен 26, т.е. выше, чем в более молодой. Женщин, которые имеют самооценку ниже 20, всего три, имеющих самооценку 20 — две. И так, 21 женщина имеет самооценку выше 20. Как и в предыдущей когорте, это женщины, в большинстве своем, с удавшейся жизнью в прошлом и благополучной в настоящем.

Иную картину представляют жизнеописания женщин с низкой самооценкой; их примерно 19%, т.е. $\frac{1}{5}$ от опрошенных этой группы. Им можно дать характеристику примерно такую же, как у женщин с низкой самооценкой предыдущей группы.

Вычисление связи между самооценкой женщин и их оценкой прожитой жизни, т.е. коэффициентов Q и F по известным формулам, свидетельствует о значительной связи между признаками ($Q=0,43$) и о существовании связи ($F=0,13$).

Женщины 65–69 лет. Из 25 опрошенных женщин у четырех самооценка ниже, а у двух равна 20, у одной выше 30. И так, почти у четверти опрошенных — низкая самооценка. Им можно дать характеристику примерно такую же, как у женщин с низкой самооценкой предыдущих возрастных групп.

Вычисление связи между самооценкой женщин и оценкой прожитой жизни дает значение коэффициента $Q=0,3$. Это значимая связь между признаками, однако, она меньше, чем у более молодой группы. Коэффициент

сопряженности $F=0,13$. Между признакам присутствует связь.

Мужчины 60–64 лет. Среди 25 мужчин трое имеют самооценку ниже 20, один — 20, то есть примерно шестая часть от всех опрошенных. Жизнь не удалась у одних из-за болезни, у других из-за легкомысленного отношения к жизни.

Вычислим связь между самооценкой и оценкой своей жизни мужчин этой возрастной группы: $Q=0,77$. Величина этого коэффициента свидетельствует о тесной связи между признаками. Величина коэффициента $F=0,4$ свидетельствует о довольно значимой связи между признаками.

Мужчины 65–69 лет. У пяти мужчин из 25 самооценка ниже 20, у одного — 20, то есть примерно четвертая часть опрошенных имеют низкую самооценку. Им можно дать характеристику примерно такую же, как у мужчин с низкой самооценкой предыдущей возрастной группы.

Определяя связь между самооценкой мужчин этой возрастной группы и оценкой прожитой жизни, находим значение коэффициента $Q=0,5$; таким образом, между признаками есть значительная связь. Коэффициент $F=0,24$ свидетельствует о существовании связи между признаками.

Итак, анализ исследования выявил тесную связь между самактуализацией и самооценкой респондентов.

Литература

1. Абульханова К.А., Березина Т.Н. Время личности и время жизни.—СПб.: Алетейя, 2001.
2. Ананьев Б.Г. О проблемах современного человекознания.—М.: Наука, 1977.
3. Грибакин А.В. Жизненный путь как социально-историческое утверждение человека.—Иркутск: Изд-во Иркутск. ун-та, 1985.
4. Кон И.С. В поисках себя.—М.: Политиздат, 1984.
5. Маслоу А.Г. Мотивация и личность.—СПб.: Евразия, 1999.
6. Наумова Н.Ф. Социологические и психологические аспекты целенаправленного поведения.—М.: Наука, 1988.
7. Рубинштейн С.Л. Бытие и сознание.—М.: Изд-во АН СССР, 1957.
8. Франкл В. Человек в поисках смысла.—М.: Прогресс, 1990.
9. Rosenberg M. Society and adolescent self-image.—N.Y., 1965.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 140–144

T.Z. Kozlova

COMPARATIVE ANALYSIS OF SELF-ACTUALIZATION AND SELF-ESTEEM OF PENSIONERS

Institute of Sociology Russian of Academy of Sciences, 24/35, b.5, ul. Krzhizhanovskogo, Moscow 117218, Russia; e-mail: denisovski@isras.ru

This article presents the results of a sociological study of the correlation between self-actualization and self-esteem of pensioners. The analysis of the data established a strong link between these two characteristics.

Key words: pensioners, sense of living, self-actualization, self-esteem, life succeeded, coefficients of correlation.

