

**Научное медицинское
общество геронтологов
и гериатров**

Том 14, № 2, 2005 г.

**Научно-практический журнал
Основан в декабре 1990 г.**

Выходит 4 раза в год

**ПРОБЛЕМЫ
СТАРЕНИЯ
— И —
ДОЛГО
ЛЕТИЯ**

Киев

СОДЕРЖАНИЕ

Биология старения

Устименко А. Н. Влияние тимэктомии в разных возрастных периодах на плотность бедренной кости у мышей линии CBA/Ca	107
Пашинян Л. Н. Вплив оваріоектомії на щільність стегнової кістки, кількість кістковомозкових клітин-попередників гранулоцитарно-макрофагальних колоній та колоній фібробластів у мишелінії CBA/CA різного віку	114
Фоміна Е. В., Давыдов В. В. Возрастные особенности изменения активности НАД-зависимой альдегидгидрогеназы в печени и скелетных мышцах крыс, подвергнутых иммобилизации	122

Гериатрия

Ахаладзе Н. Г. Биологический возраст больных ишемической болезнью сердца	131
Малюкова Н. Г. Возрастные особенности состояния перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы при хронической сердечной недостаточности	143
Кузнецов В. В., Рожкова З. З. Полушарные и половые особенности изменений содержания отдельных метаболитов в лобной и затылочной области мозга у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт	151
Опанасенко Н. С. Использование электролитных и микроэлементных коэффициентов для дифференциальной диагностики экссудативных плевритов у больных разного возраста	160

Социальная геронтология и герогигиена

Семесько Т. М., Григоров Ю. Г., Синеок Л. Л., Кузнецов В. В. Региональные особенности питания и старения населения Украины	168
--	-----

Сна Л. М., Кузнецова С. М., Христофорова Г. М., Баранова І. О. Національно-етнічні, статеві та вікові особливості частоти виявлення артеріальної гіпертензії в сільськогосподарських районах АР Крим 177

Обзоры

Залесский В. Н., Фильченков А. А., Дынник О. Б. Кардиолипин мембранный митохондрий в контроле апоптоза кардиомиоцитов при ишемии миокарда и старении 185

Новые книги 198

Зав. редакцией *В. В. Панюков*

04114, Киев-114, ул. Вышгородская, 67,
Институт геронтологии АМН Украины
Тел.: (044) 431 0568, факс: (044) 432 9956
E-mail: admin@geront.kiev.ua

Сдано в набор 02.06.2005. Подп. в печ. 20.06.2005. Формат 70 × 100/16.
Офсетная печать. Печ. л. 5,88. Уч.-изд. 6,83. Зак. 6/2.
ООО “Велес”, 03057 Киев, ул. Э. Потье, 14

© Институт геронтологии АМН Украины

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

“Пробл. старения и долголетия”, 2005, **14**, № 2. – С. 107–113

УДК 612.438:611.718.4:612.67.017.1

ВЛИЯНИЕ ТИМЭКТОМИИ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ПЕРИОДАХ НА ПЛОТНОСТЬ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У МЫШЕЙ ЛИНИИ *CBA/Ca*

А. Н. Устименко

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

Исследована связь между тимусом и формированием костной ткани у мышей линии *CBA/Ca*, которым проводилась тимэктомия в неонатальном, двадцатидневном и полуторамесячном возрасте (контрольная группа — ложнооперированные животные того же возраста). Через 3,5 мес определяли количество костномозговых клеток-предшественников для гранулоцитарно-макрофагальных колоний и колоний фибробластов. При тимэктомии в трехдневном возрасте плотность бедренной кости достоверно снижается как у самок, так и у самцов, тогда как в других возрастных группах никаких изменений значений данного показателя обнаружено не было. В контрольных группах разного возраста ни у самцов, ни у самок также не было выявлено достоверных изменений плотности бедренной кости.

Показано, что иммунная и костная системы взаимосвязаны, что проявляется в общности регуляторных молекул, действующих на клетки обеих систем [8, 12]. Клетки костного мозга, обладая остеогенными свойствами, локализуются в костной ткани, а основные участники ремоделирования кости — остеокласты и остеобласти — образуются из гемопоэтических предшественников, подобных гранулоцитарно-макрофагальным колониеобразующим клеткам (КОК-ГМ), и из мезенхимальных стволовых клеток, входящих в состав стромы костного мозга и подобных колониеобразующим клеткам фибробластов (КОК-Ф) [1, 10, 13]. Процесс ремоде-

© А. Н. Устименко, 2005.

лирования контролируется системной и локальной продукцией цитокинов, а баланс процессов резорбции и формирования кости обеспечивает сохранение нормальной костной массы [12, 13]. Для того, чтобы оценить влияние измененной иммунной системы на костную ткань, были проведены опыты на мышах, лишенных тимуса. В 1981 г. было обнаружено снижение скорости костного обмена [16], а в 1989 г. у крыс выявлено уменьшение длины позвоночника и укорочение берцовой кости при тимэктомии [14].

Однако в литературе данных о влиянии тимуса и тимических факторов на формирование костной ткани на ранних этапах онтогенеза нами не найдено. В связи с этим целью данного исследования явилось изучение влияния тимэктомии на ранних этапах онтогенеза мышей линии *CBA/Ca* на плотность костной ткани, количество костномозговых клеток-предшественников для КОК-ГМ и КОК-Ф.

Материал и методы. В эксперименте использовали самцов и самок мышей линии *CBA/Ca* стадной разводки питомника Института геронтологии АМН Украины.

Модель тимэктомии для изучения формирования костной ткани была выбрана по нескольким причинам. Во-первых, достаточно хорошо известно о влиянии зрелых *T*-клеток во взрослом организме на процесс ремоделирования кости, которое опосредовано выработкой цитокинов [8, 10, 12]. Во-вторых, факторы, специфически влияющие на развитие и дифференцировку остеокластов, — рецептор, активирующий ядерный фактор *NF-kB* (*RANK*), остеопротегерин (*OPG*) и остеопротегерин-лиганд (*OPGL*) — были независимо выявлены в костной и иммунной системах [9, 11, 18, 19]. Исследования, проведенные на мышах, нокаутных по указанным факторам, свидетельствуют о том, что эта система необходима для нормального развития и функционирования остеокластов, дендритных клеток, *T*- и *B*-лимфоцитов [3, 9]. В-третьих, известно, что у бестимусных мышей (*nude*) снижена скорость ремоделирования по сравнению с эутизическими животными [6, 14, 16]. У таких мышей не исключено наличие закладки тимуса, однако все больше данных указывает на то, что костномозговые предшественники могут заселять эпителий слизистых оболочек, созревая без участия тимуса в функциональные *T*-клетки. Значение вне-тизусного созревания *T*-клеток у эутизических животных пока остается неясным. Поэтому было необходимым сравнить влияние тимэктомии на формирование костной ткани в неонатальном, раннем постнатальном и взрослом периодах.

Тимэктомию животным проводили соответственно рекомендациям [2, 7] в трехдневном, двадцатидневном и 1,5-месячном возрасте (контрольная группа — ложнооперированные животные того же возраста). Исследования проводили через 3,5 мес, когда возраст животных составлял 3,5, 4–4,5 и 5–5,5 мес, соответственно. Эвтаназию проводили под

эфирным наркозом. Для исследования извлекали бедренную кость и костный мозг.

Для приготовления костномозговых клеточных супензий бедренные кости мышей в стерильных условиях очищали от мышечной ткани, эпифизарные концы срезали и вымывали содержимое костномозговой полости питательной средой *RPMI-1640*, используя шприц и иглы разного диаметра.

КОК-Ф оценивали методом культивирования клеток костного мозга в монослойных культурах. Клетки с начальной плотностью $2 \cdot 10^5 \text{ см}^2$ вносили в стерильные пластиковые фланконы площадью 25 см^2 с питательной средой, в состав которой входили 85 % *RPMI-1640*, 15 % *FBS*, 10 ммоль/л *L*-глютамина и 20 ммоль/л *HEPES*. Через 12 сут культивирования клеток при 37°C в увлажненной атмосфере (10 % CO_2 и 90 % атмосферного воздуха) питательную среду сливалы, промывали физиологическим раствором (0,9 % NaCl) и фиксировали 96 % этиловым спиртом, окрашивая по Романовскому — Гимза. Колонии, состоящие не менее чем из 50 клеток, подсчитывали под бинокулярным микроскопом.

Количество КОК-ГМ определяли в агаровых культурах. Колониестимулирующим фактором служила кондиционная среда, полученная из культур клеток селезенки взрослых мышей через 72 ч инкубации с 5 мкг Ко-нА. На 8-е сут культивирования (10^6 клеток костного мозга в среде *McCoys* с добавками) под бинокулярным микроскопом подсчитывали число колоний, в состав которых входило не менее 50 клеток. Число КОК-Ф и КОК-ГМ пересчитывали на общее количество ядроодержащих клеток в бедренной кости.

Плотность костной ткани определяли гравиметрическим методом: сушили и взвешивали очищенную от мягких тканей кость, измеряли ширину диафиза и длину кости. Объем кости определяли по формуле объема цилиндра, плотность — как отношение массы кости к ее объему с поправкой на внутренний объем.

Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок. Для вычисления использовали программный пакет *Statistica 6.0*.

Результаты и их обсуждение. Достоверное снижение плотности костной ткани было выявлено при тимэктомии самок и самцов только в 3-дневном возрасте (табл. 1). В других группах она достоверно не изменялась.

Достоверное увеличение как относительного, так и абсолютного количеств КОК-Ф и КОК-ГМ отмечено при тимэктомии самок в 3-дневном возрасте; у самцов наблюдалось достоверное увеличение относительного и абсолютного количеств только КОК-ГМ (табл. 2).

Таблица 1

Влияние тимэктомии мышей в разных возрастных периодах на плотность бедренной кости, г/см³

Возраст на момент эксперимента	Пол	Контроль	Тимэктомия
3–3,5 мес (тимэктомия в 3-дневном возрасте)	самцы	2,1 ± 0,05 (n = 6)	1,9 ± 0,05* (n = 9)
	самки	1,9 ± 0,06 (n = 7)	1,6 ± 0,07* (n = 5)
4–4,5 мес (тимэктомия в 20-дневном возрасте)	самцы	2,3 ± 0,05 (n = 5)	2,0 ± 0,08 (n = 6)
	самки	1,7 ± 0,07 (n = 4)	1,9 ± 0,04 (n = 5)
5–5,5 мес (тимэктомия в 1,5-месячном возрасте)	самцы	2,1 ± 0,07 (n = 9)	2,2 ± 0,08 (n = 5)
	самки	2,0 ± 0,05 (n = 10)	2,0 ± 0,09 (n = 6)

Примечание: * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем.

При тимэктомии в 1,5-месячном возрасте только у самцов отмечено достоверное увеличение относительного и абсолютного количеств КОК-Ф; у животных, тимэктомированных в 20-дневном возрасте, никаких изменений по данным показателям обнаружить не удалось (см. табл. 2).

При исследовании крыс контрольных групп наблюдалось снижение концентрации КОК-Ф у самцов в возрасте 4–4,5 мес и 5–5,5 мес по сравнению с самцами в возрасте 3–3,5 мес. Общее количество КОК-Ф достоверно снижалось только у самцов в возрасте 5–5,5 мес. Концентрация КОК-ГМ достоверно увеличивалась у самцов в возрасте 4–4,5 мес и 5–5,5 мес, что может свидетельствовать о процессе ремоделирования костной ткани, происходящем на данном этапе онтогенеза.

Таким образом, данные проведенных исследований позволяют заключить, что на ранних этапах развития тимус оказывает выраженное регуляторное влияние на формирование костной ткани. Можно предположить, что он взаимодействует с гипоталамусом по принципу положительной обратной связи, стимулируя секрецию веществ (которые влияют на секрецию гормона роста адногипофизом), а также поддерживает уровень гормона роста и тироксина в крови, которые необходимы для развития костей [15]. Кроме того, у мышей, тимэктомированных в трехдневном возрасте, со временем могут развиваться органоспецифические аутоиммунные заболевания, включая аутоиммунный дисгенез яичников. Фенотипически данный синдром характеризуется выработкой анти-овариальных аутоантител, развитием оофоритов и последующей атрофией яичников [4, 5, 17]. Отсутствие тимусного лимфопоэза, а также тимических факторов именно

Таблица 2

Влияние тимэктомии мышей в разных возрастных периодах на количество КОК-Ф и КОК-ГМ

Возраст на момент эксперимента	Пол	Концентрация КОК-Ф/10 ⁶		КОК-Ф, кол-во в одном бедре		Концентрация КОК-ГМ/10 ⁶		КОК-ГМ, кол-во в одном бедре	
		контроль	тимэктомия	контроль	тимэктомия	контроль	тимэктомия	контроль	тимэктомия
3–3,5 мес (тимэктомия в 3-дневном возрасте)	самцы	42,0 ± 1,1 (n=6)	41,0 ± 4,8 (n=9)	663,0 ± 78,0 (n=6)	667,0 ± 84,0 (n=9)	16,0 ± 1,5 (n=6)	29,0 ± 1,6** (n=9)	250,0 ± 50,3 (n=6)	484,0 ± 59,8* (n=9)
	самки	37,0 ± 4,7 (n=7)	54,0 ± 5,2* (n=5)	545,0 ± 77,0 (n=7)	799,0 ± 51,0* (n=5)	12,0 ± 1,4 (n=7)	25,0 ± 1,1** (n=5)	185,0 ± 23,8 (n=7)	375,0 ± 40,0** (n=5)
4–4,5 мес (тимэктомия в 20-дневном возрасте)	самцы	38,0 ± 1,4 (n=5)	37,0 ± 3,1 (n=6)	777,0 ± 36,0 (n=5)	654,0 ± 97,0 (n=6)	19,0 ± 3,7* (n=5)	25,0 ± 2,0 (n=6)	371,0 ± 68,6 (n=5)	434,0 ± 51,0 (n=6)
	самки	37,0 ± 1,5 (n=4)	31,0 ± 2,7 (n=5)	491,0 ± 79,0 (n=4)	452,0 ± 85,0 (n=5)	24,0 ± 2,9 (n=5)	22,0 ± 2,4 (n=4)	282,0 ± 51,5 (n=4)	360,0 ± 30,1 (n=5)
5–5,5 мес (тимэктомия в 1,5-месячном возрасте)	самцы	23,0 ± 1,7 (n=9)	36,0 ± 3,8* (n=5)	363,0 ± 29,0## (n=9)	630,0 ± 159,0* (n=5)	24,0 ± 2,2* (n=9)	18,0 ± 2,7 (n=5)	377,0 ± 48,9 (n=5)	308,0 ± 72,0 (n=5)
	самки	30,0 ± 4,2 (n=10)	28,0 ± 3,3 (n=6)	438,0 ± 76,0 (n=10)	327,0 ± 68,0 (n=6)	19,0 ± 1,6 (n=10)	18,0 ± 1,9 (n=6)	271,0 ± 30,9 (n=10)	200,0 ± 27,4 (n=6)

Примечания: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,001$ по сравнению с контролем; # — $P < 0,05$, ## — $P < 0,001$ по сравнению с контрольной группой самцов в возрасте 3–3,5 мес.

в раннем постнатальном периоде, возможно, ведет к количественному и качественному дисбалансу между костномозговыми клетками-предшественниками для гранулоцитарно-макрофагальных колоний и колоний фибробластов, что может быть причиной снижения плотности костной ткани при старении.

Литература

1. Бутенко Г. М. Остеопороз и иммунная система // Пробл. остеологии. – 1999. – **2**, № 3. – С. 23–28.
2. Зинзар С. Н. Первичный иммунологический ответ у неонатально тимэктомированных мышей // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1968. – № 1. – С. 81–84.
3. Anderson D. M., Maraskovsky E., Billingsley W. L. et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cells function // Nature. – 1997. – **390**. – Р. 175–179.
4. Besedovsky H. O., Sorkin E. Thymus involvement in female sexual maturation // Nature. – 1974. – **249**. – P. 356–358.
5. Bonomo A., Kehn P. I., Shevach E. M. Post-thymectomy autoimmunity: abnormal T-cell homeostasis // Immunol. Today. – 1995. – **16**. – P. 61–67.
6. Buchinsky F. J., Ma Y., Mann G. N. et al. Bone mineral metabolism in T-lymphocytedeficient and replete strains of rat // J. Bone Miner. Res. – 1995. – **10**. – P. 1556–1565.
7. Cohn D. A. Rapid, safe and simple method for grafting whole thymus in the mouse // J. Immunol. Methods. – 1976. – **12**, № 34. – P. 377–385.
8. Grcevic D., Katainic V., Lukic I. et al. Cellular and molecular interactions between immune system and bone // Croatian Med. J. – 2001. – **42**, № 4. – P. 384–392.
9. Hofbauer L. C., Khosla S., Dunstan C. R. et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption // J. Bone Miner. Res. – 2000. – **15**. – P. 3–12.
10. Hustmyer F. G., Walker E., Yu X. P. et al. Cytokine production and surface antigen expression by peripheral blood mononuclear cells in postmenopausal osteoporosis // J. Bone Miner. Res. – 1993. – **8**. – P. 51–59.
11. Lacey D. L., Timms E., Tan H. L. et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation // Cell. – 1998. – **93**. – P. 165–176.
12. Lorenzo J. A. Interactions between immune and bone cells: new insights with many remaining questions // J. Clin. Invest. – 2000. – № 106. – P. 749–752.
13. Manolagas S. C. Cellular and molecular mechanisms of osteoporosis // Aging. Clin. Exp. Res. – 1998. – **10**. – P. 183–1990.
14. McCauley L., Rosol T. J., Capen C. C. et al. A comparison of bone turnover in athymic (nude) and in vitro studies // Bone. – 1989. – **10**. – P. 29–34.
15. Teixeira D., Guimaraes A., Rino W. et al. Long bone growth changes in thymectomized rats in the pre-puberal stage // Rev. Bras. Pesqui Med. Biol. – 1978. – **11**, № 1. – P. 1–7.
16. Vignery A., Silverglate A., Horowitz N. et al. Abnormal bone remodeling activity in the immunodeficient nude (Nu/Nu) and motheaten (me/me) mice // Calcif. Tissue Int. – 1981. – **33**. – P. 301–302.
17. Wardell B. B., Michael S. D., Tung K. S. K. et al. AOD1, the immunoregulatory locus controlling abrogation of tolerance in neonatal thymectomy — induced autoimmune ovarian dysgenesis, maps to mouse chromosome 16 // Nat. Acad. Sci. – 1995. – **92**. – P. 4758–4762.

18. Wong B. R., Rho J., Arron J. et al. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-jun N-terminal kinase in T-cells // J. Biol. Chem. – 1997. – **272**. – P. 25190–25194.
19. Yasuda H. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin / osteoclastogenesis — inhibitory factor and is identical to TRANCE / RANKL // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 1998. – **95**. – P. 3597–602.

Поступила 28.01.2005

INFLUENCE OF THYMECTOMY AT DIFFERENT AGES ON THE FEMORAL BONE DENSITY IN CBA/Ca MICE

A. N. Ustimenko

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

A relationship between thymus and formation of the osseous tissue was studied in CBA/Ca mice following thymectomy in the neonatal period, at the age of 20 days and 45 days. Control group consisted of false-operated animals of similar age. The number of bone marrow precursor cells was determined 3.5 months later for granulocyte-macrophageal and fibroblast colonies. Day 3 thymectomy leads to significant decrease of bone density in both female and male mice, whereas in other age groups no changes of this index were found. There were no significant changes in the density of osseous tissue in the male and female animals of the control group.

“Пробл. старения и долголетия”, 2005, **14**, № 2. – С. 114–121

УДК 612.119+612.75]:612.67

**ВПЛИВ ОВАРІОЕКТОМІЇ
НА ЩІЛЬНІСТЬ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ,
КІЛЬКІСТЬ КІСТКОВОМОЗКОВИХ
КЛІТИН-ПОПЕРЕДНИКІВ
ГРАНУЛОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНИХ
КОЛОНІЙ ТА КОЛОНІЙ ФІБРОБЛАСТІВ
У МИШЕЙ ЛІНІЇ *CBA/Ca*
РІЗНОГО ВІКУ**

Л. Н. Пашинян

Інститут геронтології АМН України, 04114 Київ

Вивчали вплив оваріоектомії на щільність стегнової кістки, кількість кістковомозкових клітин-попередників гранулоцитарно-макрофагальних колоній (КУК-ГМ) та колоній фібробластів (КУК-Ф) молодих (4–5 міс) і старих (24–25 міс) мишей лінії *CBA/Ca*. Результати дослідження показали, що через 3 міс після операції спостерігається вірогідне зниження щільноти стегнової кістки у мишей обох вікових груп. Оваріоектомія призвела до вірогідного збільшення кількості клітин-попередників КУК-ГМ та КУК-Ф у кістковому мозку молодих мишей. У старих мишей після операції спостерігалось істотне збільшення кількості тільки КУК-ГМ.

Відомо, що кісткова тканина постійно оновлюється за рахунок процесів резорбції та формування і перебуває в нерозривному зв’язку з кровотвореною тканиною, причому як за походженням, так і за взаємним розташуванням [16]. Цей зв’язок очевидний, оскільки клітини кісткового мозку, маючи остеогенні властивості, локалізуються в кістковій тканині, а головні учасники ремоделювання кістки — остеокласти та остеобласти — походять з гемопоетичних попередників, подібних гранулоцитарно-макрофагальним колонієутворюючим клітинам (КУК-ГМ), і з мезенхімальних стовбурових клітин (які входять до складу строми кісткового мозку), по-

© Л. Н. Пашинян, 2005.

114

дібних колонієутворюючим клітинам фібробластів (КУК-Ф) [10]. Разом з тим, функціонування вищезгаданих систем здійснюється в тісному зв'язку з ендокринною та імунною системами, оскільки їх об'єднує спільність регуляторних механізмів, що діють як на системному, так і на локальному рівнях [1, 9, 11].

Відомо, що порушення співвідношення між кількістю і/або функціональною активністю остеокластів та остеобластів, а також регулюючих їх чинників призводить до порушення ремоделювання кісткової тканини з перевагою процесу резорбції, що зумовлює втрату кісткової маси та призводить, у свою чергу, до остеопорозу і його наслідків, тобто переломів кісток [1, 10]. Показано, що однією з основних причин прискорення втрати кісткової тканини з природним настанням менопаузи або при хірургічному втручанні є дефіцит естрогенів [11, 14].

У зв'язку з вищевикладеним вивчення змін в гемopoетичній і кістковій тканинах, що відбуваються в результаті оваріоектомії, дає можливість оцінити спрямованість процесів ремоделювання, розуміння механізмів та закономірностей ремоделювання кісткової тканини, які лежать в основі постменопаузального остеопорозу. Тому метою даної роботи було вивчення вікових особливостей змін щільності кісткової тканини та кровотворних клітин-попередників кісткового мозку у мишій лінії *CBA/CA* після оваріоектомії.

Матеріал і методи. В експерименті використовували мишей-самок лінії *CBA/Ca* розплідника Інституту геронтології АМН України. Двостороння оваріоектомія проводилася згідно з рекомендаціями Я. Киршенблат в 1–2- та 20–21-місячному віці [2]. Контрольна група — псевдооперовані миши того ж віку. Через 3 міс після операції тварин брали для дослідження (тобто, на момент експерименту вік миші становив 4–5 і 23–24 міс, відповідно). Евтаназію проводили під ефірним наркозом. Ефект оваріоектомії оцінювали за індексом маси матки [12].

Для підготовування клітинних кістковомозкових сусpenзій стегнові кістки мишей в стерильних умовах очищали від м'язової тканини, епіфізарні кінці зрізали і вміст кістковомозкової порожнини вимивали поживним середовищем *RPMI-1640*, використовуючи шприц з тонкими голками різного діаметра.

КУК-Ф оцінювали методом культивування клітин кісткового мозку в monoшарових культурах [5]. $5 \cdot 10^6$ клітин кісткового мозку вносили в стерильні пластикові флакони для культивування (“Nunc”, Німеччина) з площею культуральної поверхні 25 cm^2 в поживне середовище, до складу якого входили 85 % *RPMI-1640*, 15 % *FBS*, 10 ммоль/л *L*-глутаміну, 20 ммоль/л *HEPES*. Через 12 діб культивування клітин при 37°C у зволожений атмосфері, що складалася з 10 % CO_2 та 90 % кімнатного повітря, поживне середовище зливали, промивали фізіологічним розчином (0,9 % *NaCl*), фіксували 96 % етиловим спиртом та фарбували за Романовським –

Гімза. Під бінокулярною лупою підраховували кількість колоній, що вміщували не менше 50 клітин.

Кількість КУК-ГМ визначали в напіврідких агарових культурах [4]. $3 \cdot 10^5$ клітин кісткового мозку мишей вносили до поживного середовища *McCoy 5A* з додаванням 15 % *FBS*, 10 ммоль/л *L*-глутаміну, 20 ммоль/л *HEPES*, розплавленого агару (“*Difco*”, США) та вміщували до шестилюночних планшетів для культивування (“Медполімер”, Санкт-Петербург). В якості колонієстимулюючого фактора слугувало кондиційне середовище, отримане з культур клітин селезінки дорослих мишей через 72 год інкубації з 5 мкг Кон А [13]. На 9 добу культивування при 37°C у зволоженій газовій суміші, яка складалась з 10 % CO_2 і 90 % кімнатного повітря, під бінокулярною лупою підраховували кількість колоній, до складу яких входило не менше 50 клітин.

На основі отриманих даних визначали концентрацію (число колоній, які виросли на 10^6 клітин кісткового мозку) та загальний вміст КУК-Ф та КУК-ГМ в перерахунку на загальну кількість ядроміщуючих клітин в кістковому мозку стегнової кістки.

Щільність стегнових кісток визначали гравіметричним методом: висушували та зважували очищену від м'яких тканин кістку, вимірювали ширину діафіза та довжину кістки. Об'єм кістки визначали за формулою об'єму циліндра, щільність — як відношення маси кістки до її об'єму, з правкою на внутрішній об'єм [3].

Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Як відомо, остеопенія пов’язана з віком; вона характерна як для людей, так і для тварин і зумовлена зниженням формування та збільшенням резорбції кісткової тканини. Однак механізми її виникнення повністю не з’ясовані. Як відзначено *M. L. Tuan*, старі миши характеризуються явною генералізованою втратою кісткової маси, і тому можуть слугувати моделлю для вивчення вікзалежних змін стану кісткової тканини [17].

Наши дослідження щільності стегнових кісток у мишей-самок лінії *CBA/Ca* підтвердили дані про існування вікових відмінностей даного показника у досліджуваних тварин (табл. 1). Як видно з таблиці, вірогідне зниження ($P < 0,001$) щільності стегнових кісток спостерігалось у старих мишей, що може свідчити про втрату маси кісткової тканини у мишей лінії *CBA/Ca* з віком.

Для того, щоб вивчити механізми, які могли б стати причиною порушення процесів ремоделювання кісткової тканини у старих тварин, ми провели дослідження вмісту клітин-попередників остеокластів (КУК-ГМ) і остеобластів (КУК-Ф) у кістковому мозку мишей різного віку (табл. 2).

Нами встановлено, що з віком у кістковому мозку мишей відбулось вірогідне збільшення кількості ядроміщуючих клітин ($P < 0,001$). Як видно

Таблиця 1

**Вплив оваріоектомії на щільність стегнових кісток мишей-самок
лінії CBA/Ca різного віку, г/см³**

Показник	Контроль		Оваріоектомія	
	молоді (n = 7)	старі (n = 8)	молоді (n = 8)	старі (n = 8)
Щільність стегнових кісток	11,9 ± 0,1	1,4 ± 0,1*	1,6 ± 0,1##	1,2 ± 0,05**

Примітки: * — $P < 0,001$ у порівнянні з молодими тваринами; # — $P < 0,05$, ## — $P < 0,01$ у порівнянні з тваринами відповідної вікової групи.

Таблиця 2

**Вплив оваріоектомії на кількість ядроміщуючих клітин,
КУК-ГМ та КУК-Ф у кістковому мозку мишей-самок
лінії CBA/Ca різного віку**

Показник	Контроль		Оваріоектомія	
	Молоді	Старі	молоді	старі
Клітинність кістково- го мозку, 10 ⁶	10,7 ± 0,6 (n = 13)	15,6 ± 1,0** (n = 8)	13,3 ± 1,0# (n = 9)	17,2 ± 1,2* (n = 10)
Концентрація КУК-Ф/10 ⁶	38,7 ± 2,8 (n = 12)	50,6 ± 4,9* (n = 8)	49,7 ± 5,5# (n = 9)	55,1 ± 3,0 (n = 10)
Загальна кількість КУК-Ф в одному стегні	410,5 ± 40,2 (n = 12)	773,8 ± 74,1** (n = 8)	668,9 ± 104,0# (n = 9)	943,2 ± 77,0* (n = 10)
Концентрація КУК-ГМ/10 ⁶	89,6 ± 17,4 (n = 13)	109,6 ± 6,7 (n = 8)	121,5 ± 5,9 (n = 9)	160,7 ± 17,7# (n = 10)
Загальна кількість КУК-ГМ в одному стегні	1001,5 ± 234,8 (n = 13)	1672,6 ± 92,1* (n = 8)	1634,9 ± 129,1# (n = 9)	2763,7 ± 377,2**# (n = 10)
КУК-ГМ/КУК-Ф	2,0 ± 0,3 (n = 12)	2,2 ± 0,2 (n = 8)	2,7 ± 0,3 (n = 9)	3,0 ± 0,4 (n = 10)

Примітки: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,001$ у порівнянні з молодими тваринами; # — $P < 0,05$ у порівнянні з тваринами відповідної вікової групи.

з табл. 2, при старінні у мишей не спостерігалось істотних змін концентрації КУК-ГМ. З віком абсолютний вміст КУК-ГМ у кістковому мозку стегнових кісток вірогідно збільшився ($P < 0,05$). При вивчені клітин-попередників остеобластів нами встановлено істотне збільшення як концентрації ($P < 0,05$), так і абсолютноого вмісту ($P < 0,001$) КУК-Ф у кістковому мозку стегнових кісток старих тварин. Такі дані не зовсім узгоджуються з низькою щільністю кісткової тканини старих мишей в порівнянні

з молодими тваринами (див. табл. 1). Однак при аналізі співвідношення між кількістю КУК-ГМ та КУК-Ф у кістковому мозку спостерігалось незначне збільшення значень показника у старих тварин (на 11 %), що може свідчити про те, що з віком відбувається збільшення резорбції кісткової тканини і, відповідно, зниження її формування, що і відбилося на показнику щільності стегнових кісток старих тварин.

Як відомо, диференціювання остеокластів та остеобластів з клітин-попередників залежить від багатьох чинників і контролюється системними гормонами, ростовими факторами, цитокінами, котрі продукуються клітинами мікрооточення, а також аутокринними і паракринними регуляторними чинниками, що забезпечують прогресію відповідної клітинної лінії. Оскільки існує багато факторів, що впливають на процеси диференціації та активності клітин і беруть участь в процесах ремоделювання кісткової тканини, ми вирішили зупинитись на системних чинниках, а саме гормонах, рівень яких істотно змінюється з віком.

Для вивчення впливу статевих гормонів була використана модель оваріектомії. З даних літератури відомо, що оваріектомія призводить до істотної зміни рівня естрогенів, який, в свою чергу, веде до зміни значень таких показників, як маса тіла та індекс маси матки. Причому значення цих показників корелюють з рівнем естрогенів у сироватці крові і можуть бути використані як опосередковані показники дефіциту естрогенів в організмі [8, 12]. При перевірці ефективності створення дефіциту естрогенів в організмі експериментальних тварин нами встановлено зниження індексу маси матки з $3,54 \pm 0,25$ до $1,39 \pm 0,12$ ($P < 0,0001$) у молодих і з $2,17 \pm 0,15$ до $1,70 \pm 0,10$ ($P < 0,05$) у старих тварин, відповідно, що свідчить про адекватність моделі для вивчення впливу рівня естрогенів на процеси ремоделювання кісткової тканини.

Як показали наші подальші дослідження, після двосторонньої оваріектомії у мишій-самок обох вікових груп спостерігалось істотне зниження щільності стегнових кісток (див. табл. 1), що є ще одним підтвердженням дефіциту естрогенів. Подібні зміни кісткової тканини встановлені й іншими дослідниками. Так, *M. Hayashi* та співавт. повідомляють, що вже через місяць після оваріектомії у мишій спостерігається падіння щільності кісткової тканини та зниження індексу маси кісток, що зникають після введення 17β -естрадіолу [6]. *Y. Onoe* та співавт. також спостерігали помітне зниження маси кісткової тканини при дефіциті естрогенів у оваріектомованих тварин [12].

Як показано в дослідженнях *Y. Ishimi*, падіння щільності кісткової тканини після оваріектомії мишій-самок супроводжується помітним збільшенням кількості ядроміщуючих клітин кісткового мозку [7]. В наших дослідженнях двостороннє видалення яєчників також привело до вірогідного збільшення загальної кількості ядроміщуючих клітин кісткового мозку у молодих мишій-самок ($P < 0,05$). У старих оваріектомованих тварин подібних змін не доведено. Видалення яєчників також зберегло

вікову спрямованість зміни кількості ядроміщуючих клітин кісткового мозку мишей *CBA/Ca* ($P < 0,05$) (див. табл. 2).

В подальшому представляло інтерес дослідити спрямованість змін кількості стромальних та кровотворних клітин-попередників у кістковому мозку мишей обох вікових груп після оваріоектомії. Нами встановлено, що у молодих самок через 3 міс після видалення яєчників спостерігається вірогідне збільшення загальної кількості клітин-попередників КУК-Ф та КУК-ГМ у кістковому мозку ($P < 0,05$) (див. табл. 2). При цьому співвідношення між ними збільшилось на 34 %, що може свідчити про порушення балансу між кількістю остеокластів і остеобластів у кістковому мозку експериментальних тварин і може бути наслідком падіння щільності кісткової тканини у молодих оваріоектомованих мишей. У старих тварин внаслідок видалення яєчників відбулось вірогідне зниження як концентрації, так і загальної кількості клітин-попередників КУК-ГМ у кістковому мозку ($P < 0,05$). Вікова спрямованість змін значень даного показника в кістковому мозку мишей лінії *CBA/Ca* ($P < 0,05$) збереглась (див. табл. 2). Оваріоектомія не вплинула на кількість клітин-попередників КУК-Ф у кістковому мозку старих тварин. У той же час, згідно з даними літератури, можливе зниження числа остеобластів в культурі кісткового мозку при незмінній кількості пре-osteобластів, що може вказувати на порушення диференціювання останніх в зрілі остеобласти і є головним фактором падіння кісткової маси [15]. Дане припущення ми, на жаль, в наших тест-системах перевірити не можемо.

Таким чином, при оваріоектомії молодих мишей лінії *CBA/Ca* відбуваються такі ж зміни щільності кісткової тканини та складу гемопоетичних клітин-попередників кісткового мозку, як при старінні. Також очевидно, що вікове зниження функції статевих залоз призвело до зниження остеопротекторної дії естрогенів на кісткову тканину, а хірургічне втручання тільки підсилило негативну дію даного процесу, в результаті якого відбулось зниження щільності стегнових кісток у старих тварин. З віком, як відомо, змінюється синтез ряду цитокінів локальної дії стромою кісткового мозку, а також чутливість кровотворних клітин-попередників до регуляторних сигналів [1]. Очевидно, саме тому при старінні може бути порушена узгодженість в переключенні диференціації гемопоетичних клітин-попередників у бік збільшення кількості остеокластів, а стромальних клітин-попередників — в напрямку зростання кількості адipoцитів. Слід урахувати і той факт, що методи *in vitro*, котрі ми використовували в арсеналі нашого дослідження, дозволяють визначити кількість тільки клітин-попередників, а не самих остеокластів й остеобластів. Тому підвищення співвідношення між цими показниками може свідчити лише про можливі зміни в процесі ремоделювання кісткової тканини стегнової кістки.

На жаль, прямого й однозначного пояснення причин порушення процесів ремоделювання кісткової тканини з природним настанням менопаузи

або внаслідок оваріоектомії все ще немає. Однак пошук їх триває, що відкриває нові перспективи для покращення стану кісткової тканини як з віком, так і при хірургічному втручанні.

Література

1. Бутенко Г. М. Остеопороз и иммунная система // Пробл. остеологии. – 1999. – **2**, № 3. – С. 23–28.
2. Кириенблат Я. Д. Практикум по эндокринологии. – М.: Высш. шк., 1969. – 255 с.
3. Пашиян Л. Н., Устименко А. М., Пішель І. М. Гравіметричний метод як експрес-метод визначення щільності стегнових кісток у мишій // Вісн. пробл. біол. мед. – 2005. – **1**. – С. 26–33.
4. Bradley T. R., Metcalf D. The growth of mouse bone marrow cells *in vitro* // Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. – 1966. – **44**. – P. 286–300.
5. Friedenstein A. J., Chailakhyan R. K., Latsinik N. V. et al. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning *in vitro* and transplantation *in vivo* // Transplantation. – 1974. – **17**. – P. 331–340.
6. Hayashi M., Rho M. Ch., Enomoto A. et al. Suppression of bone resorption by mandindoline A, a novel nonpeptide antagonist to gp130 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – **99**, № 23. – P. 14728–14733.
7. Ishimi Y., Miyaura C., Ohmura M. et al. Selective effect of genestein, a soybean isoflavone, on B-lymphopoiesis and bone loss caused by estrogen deficiency // Endocrinology. – 1999. – **140**, № 4. – P. 1893–1900.
8. Lacasa D., Agli B., Pecquery R., Giudicelli Y. Influence of ovariectomy and regional fat distribution on the membranous transducing system controlling lipolysis in fat cells // Endocrinology. – 1991. – **128**. – P. 747–753.
9. Lorenzo J. Interaction between immune and bone cells: new insights with many remaining questions // J. Clin. Invest. – 2000. – **106**, № 6. – P. 749–752.
10. Manolagas S. C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implication for the pathogenesis and treatment of osteoporosis // Endocr. Rev. – 2000. – **21**, № 2. – P. 115–137.
11. Manolagas S. C., Kousteni S., Jilka R. L. Sex Steroids and Bone // Rec. Progr. Horm. Res. – 2002. – **57**. – P. 385–409.
12. Onoe Y., Miyaura C., Ito M. et al. Comparative effect of estrogen and raloxifene on B lymphopoiesis and bone loss induced by sex steroid deficiency in mice // J. Bone Miner. Res. – 2000. – **15**, № 3. – P. 541–549.
13. Parker J. W., Metcalf D. Production of colony-stimulation factor in mitogen-stimulated lymphocyte cultures // J. Immunol. – 1974. – **112**. – P. 502–510.
14. Riggs B. L. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption // J. Clin. Invest. – 2000. – **106**, № 10. – P. 1203–1204.
15. Roholl P. J., Blauw E., Zurcher C. et al. Evidence for a diminished maturation of preosteoblasts into osteoblasts during ageing in rats: an ultrastructural analysis // J. Bone Miner. Res. – 1994. – **9**. – P. 355–366.
16. Sharrock W. J. Bone and the hematopoietic and immune systems: a report of the proceedings of a scientific workshop // J. Bone Miner. Res. – 1998. – **13**, № 4. – P. 537–543.
17. Tyan M. L., Blahd W. H. Age-related osteopenia in mouse: effect of an H-blocker a phenothiazine, and promethazine // Mech. Age. Dev. – 1986. – **35**, № 3. – P. 265–274.

Надійшла 21.03.2005

**EFFECTS OF OVARIECTOMY
ON FEMORAL BONE DENSITY, NUMBER
OF BONE MARROW PRECURSOR CELLS
OF GRANULOCYTE/MACROPHAGE COLONIES
AND FIBROBLASTS COLONY
IN THE BONE MARROW OF CBA/Ca MICE
OF VARIOUS AGE**

L. N. Pashynyan

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

Influence of ovariectomy on femoral bone density, number of precursor cells of the bone marrow colony forming units of granulocyte/macrophage (CFU-GM) and colony forming units of fibroblast (CFU-F) of young (4–5 mo.) and old (24–25 mo.) CBA/Ca mice was investigated. The results obtained showed that three months after operation the significant decrease of bone density was observed in the mice of both age groups. Ovariectomy leads to a significant increase in the number of CFU-GM and CFU-F in bone marrow of young mice. In old mice only the number CFU-GM increased significantly following ovariectomy.

“Пробл. старения и долголетия”, 2005, 14, № 2. – С. 122–130

УДК [612.66+616–092]:577.15

**ВОЗРАСТНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ
АКТИВНОСТИ НАД-ЗАВИСИМОЙ
АЛЬДЕГИДДЕГИДРОГЕНАЗЫ
В ПЕЧЕНИ И СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ КРЫС,
ПОДВЕРГНУТЫХ ИММОБИЛИЗАЦИИ**

Е. В. Фомина, В. В. Давыдов

Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, 61153 Харьков

Изучение активности НАД-зависимой альдегиддегидрогеназы (АЛДГ) в печени и скелетных мышцах крыс 1,5-, 2-, 6-, 12- и 24-месячного возраста, подвергнутых иммобилизационному стрессу, выявило ее разнонаправленные изменения в митохондриальной и постмитохондриальной фракциях. При этом у 24-месячных животных в обеих исследованных тканях активность ферmenta снижается по сравнению с исходным уровнем. Данный сдвиг сопровождается накоплением флюoresцирующих соединений типа шиффовых оснований. Высказывается предположение о том, что стрессорное ингибирование АЛДГ снижает скорость утилизации эндогенных альдегидов в тканях при старении.

Данные литературы свидетельствуют об участии ферментов, катализирующих реакции утилизации эндогенных альдегидов, в адаптации клеток к действию повреждающих факторов оксидативного стресса [7, 11, 17, 19, 20]. Вместе с тем, возрастные особенности функционирования этих энзимов в разных тканях при состояниях, которые сопровождаются стимуляцией свободно-радикальных процессов, до настоящего времени остаются не изученными. Учитывая это и принимая во внимание важную роль дегидрогеназного пути катаболизма в утилизации эндогенных альдегидов [9, 10], а также значение свободно-радикальных процессов в патогенезе стрессорных повреждений внутренних органов [1, 6, 13], в настоящей ра-

© Е. В. Фомина, В. В. Давыдов, 2005.

боте исследовали особенности функционирования НАД-зависимой альдегидгидрогеназы (АЛДГ) в печени и скелетных мышцах крыс разного возраста при иммобилизационном стрессе.

Материал и методы. Работа выполнена на 60 крысах-самцах линии *Wistar* 1,5-, 2-, 6-, 12- и 24-месячного возраста, подразделенных на 2 группы: интактные животные и крысы, подвергнутые иммобилизационному стрессу путем фиксации на спине в течение 30 мин. Эффективность воспроизведения стресса контролировали по уровню 11-оксикортикостероидов в крови.

Животных декапитировали, после чего немедленно извлекали печень и мышцы бедра. Ткань печени гомогенизировали в среде выделения, содержащей сахарозу (0,25 моль/л) и ТРИС (0,01 моль/л, рН 7,4) в соотношении 1:10 (масса ткани/объем среды выделения). Мышечную ткань тщательно измельчали ножницами и гомогенизировали в той же среде в соотношении 1:3. Приготовленные таким образом гомогенаты фильтровали через 2 слоя марли и центрифугировали при 3000 g в течение 10 мин. Надосадочную жидкость центрифугировали при 10000 g в течение 20 мин. Полученную при этом надосадочную жидкость использовали в качестве постмитохондриальной фракции, а осадок после супензирования в среде выделения повторно центрифугировали в аналогичных условиях. Отмытый таким образом осадок использовали в качестве грубой митохондриальной фракции. Все процедуры выделения проводили при 4 °C.

В грубой митохондриальной и постмитохондриальной фракциях определяли АЛДГ-активность [2]. В специальных экспериментах печень и мышцы бедра замораживали в жидком азоте. Замороженные пробы экстрагировали смесью гептан:изопропанол (1:1) [3]. В гептановых экстрактах определяли содержание флюoresцирующих соединений типа шиффовых оснований [16]. Интенсивность флюoresценции измеряли на спектрофлюориметре *Hitachi* при длине волны возбуждения 360 нм и длине волны эмиссии 430 нм в расчете на 200 мг ткани (сырая масса). Концентрацию белка в пробах определяли по Лоури.

Результаты исследований статистически обрабатывали с использованием непараметрического метода *Wilcoxon – Mann – Whitney*.

Результаты и их обсуждение. Данные исследования показывают, что в печени крыс разного возраста, подвергнутых иммобилизационному стрессу, происходят изменения активности АЛДГ (табл. 1). В течение первого года жизни у крыс не выявлено существенного изменения активности фермента в митохондриях печени, и только при старении (у 24 месячных животных) она снижается на 34 % по сравнению с ее величиной у взрослых (12-месячных) крыс. Наряду с этим у старых животных активность АЛДГ в постмитохондриальной фракции печени уменьшается на 36 %. Аналогичным образом активность фермента в постмитохондри-

*Таблица 1***Влияние 30-минутной иммобилизации на АЛДГ-активность в печени крыс разного возраста, нмоль/(мин · мг белка)**

Фракция	1,5 мес		2 мес		6 мес		12 мес		24 мес	
	интактн.	стресс	интактн.	стресс	интактн.	стресс	интактн.	стресс	интактн.	стресс
Митохондриальная	3,8 ± 0,7	2,1 ± 0,5*	2,9 ± 0,8	2,5 ± 0,5	4,21 ± 1,0	3,8 ± 0,8	3,5 ± 0,8	1,6 ± 0,5*	2,3 ± 0,4 [#]	1,3 ± 0,2*
Постмитохондриальная	3,9 ± 0,4	6,7 ± 1,7*	5,4 ± 0,5 [#]	3,9 ± 1,3*	2,8 ± 0,4 [#]	2,9 ± 0,5 ^a	4,5 ± 0,4	4,7 ± 0,6	2,9 ± 0,3 [#]	4,4 ± 0,5*

Примечания (здесь и в табл. 2): * — $P < 0,05$ по сравнению с интактными животными соответствующей группы, # — $P < 0,05$ по сравнению с 1,5-месячными интактными животными, ^a — $P < 0,05$ по сравнению с 1,5-месячными стрессированными животными; в опытах использовалось по 6 крыс.

*Таблица 2***Влияние 30-минутной иммобилизации на АЛДГ-активность в мышцах бедра крыс разного возраста, нмоль/(мин · мг белка)**

Фракция	1,5 мес		2 мес		6 мес		12 мес		24 мес	
	интактн.	стресс	интактн.	стресс	интактн.	стресс	интактн.	стресс	интактн.	стресс
Митохондриальная	20 ± 3	7 ± 1*	2,0 ± 0,4 [#]	2,0 ± 0,8 ^a	5 ± 1 [#]	6 ± 2	8 ± 2	5 ± 1	1,5 ± 0,3 [#]	1,5 ± 0,3 ^a
Постмитохондриальная	2,7 ± 0,4	2,2 ± 0,4	3,6 ± 0,2	1,1 ± 0,1 ^a	4,1 ± 0,3 [#]	2,7 ± 0,4 [*]	3,1 ± 0,6	4,1 ± 0,3 ^a	3,9 ± 0,3 [#]	2,7 ± 0,3 [*]

альной фракции 6-месячных крыс снижается на 28 %, по сравнению с ее величиной у 1,5-месячных животных. В то же время, у 2-месячных крыс она возрастает на 38 % по сравнению с таковой у 1,5-месячных животных.

Полученные данные о базальной активности АЛДГ в субклеточных фракциях печени свидетельствуют о том, что наиболее выраженным изменениям в онтогенезе подвержены изоферменты, локализованные в постмитохондриальной (цитозольной) фракции. При старении происходит уменьшение активности данного энзима в обеих исследованных субклеточных фракциях. Это в полной мере соответствует данным литературы об уменьшении активности АЛДГ в тканях внутренних органов в позднем онтогенезе [5]. Частичное ингибиение АЛДГ при старении может быть связано с возрастным усилением окислительной модификации полипептидной цепи молекулы фермента или с изменением уровня восстановленности его сульфидильных групп [14, 18].

Снижение активности АЛДГ приводит к ограничению утилизации эндогенных альдегидов в реакции их окисления. Следствием этого может быть нарушение формирования адаптивных реакций к действию повреждающих факторов оксидативного стресса в печени этих животных.

Проведенные исследования показали, что после иммобилизации у животных всех возрастных групп возникает выраженная тенденция к уменьшению активности фермента в митохондриях. При этом у 1,5- и 24-месячных крыс активность АЛДГ достоверно снижается (на 45 % и 41 %, соответственно) по сравнению с ее исходной величиной.

В отличие от митохондрий изменения активности данного фермента в постмитохондриальной фракции печени крыс, подвергнутых иммобилизационному стрессу, имеют разнонаправленный, зависящий от возраста, характер. У старых животных она возрастает на 52 %, а у 2-месячных — снижается на 53 % по сравнению с исходной величиной. У 1,5-месячных крыс формируется выраженная тенденция к повышению активности АЛДГ по сравнению с ее исходным уровнем.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что при иммобилизационном стрессе в митохондриях печени 1,5- и 24-месячных крыс возникают условия для понижения активности АЛДГ, что, по всей вероятности, связано с возникновением оксидативного стресса. Накапливающиеся при этом состоянии активные формы кислорода способствуют ковалентной модификации молекулы фермента и тем самым предопределяют изменение его каталитических свойств. Однако снижение активности АЛДГ в митохондриях печени крыс данных возрастных групп сопровождается ее повышением в постмитохондриальной фракции. Последнее, по всей вероятности, обусловлено существованием различных механизмов регуляции цитозольных и митохондриальных изоферментов АЛДГ и носит компенсаторный характер.

Можно предположить, что в раннем возрасте (1,5 мес) и при старении, в условиях формирующегося при иммобилизации оксидативного стресса,

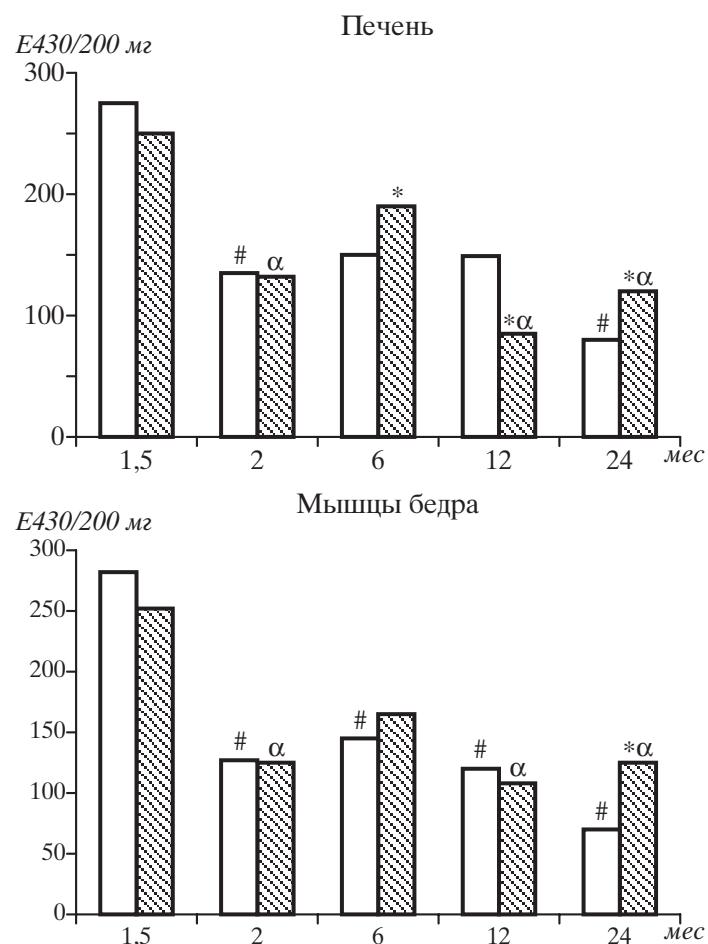
в митохондриях печени формируются предпосылки для ограничения утилизации эндогенных альдегидов. При этом эффективность защиты гепатоцитов от цитотоксического действия альдегидов определяется состоянием каталитических свойств изоферментов АЛДГ в других субклеточных фракциях, а также особенностями их утилизации в других метаболических путях (восстановление в АЛДГ-реакции и конъюгация с глутатионом).

Судя по отсутствию накопления в печени конечных продуктов свободно-радикального окисления липидов (флюoresцирующих соединений типа шиффовых оснований), ограничение активности АЛДГ в митохондриях у 1,5-месячных крыс после иммобилизации компенсируется стимуляцией использования альдегидов в других путях их метаболизма (рисунок). В то же время, у старых крыс, 30-минутная иммобилизация которых сопровождается увеличением содержания шиффовых оснований в печени, подобный сдвиг сопровождается ограничением скорости их утилизации в гепатоцитах.

Таким образом, у крыс разного возраста при иммобилизационном стрессе возникают характерные изменения активности АЛДГ в митохондриях и постмитохондриальной фракции печени. Учитывая, что данный орган проявляет высокую устойчивость к повреждающему действию стресса, особый интерес представляет сравнительное изучение каталитических свойств данного энзима в скелетных мышцах, непосредственно вовлеченных в процесс формирования иммобилизационного стресса.

Данные об изменениях активности АЛДГ в мышцах бедра крыс приведены в табл. 2. Из нее видно, что активность митохондриальной АЛДГ в мышцах крыс 2-, 6- и 24-месячного возраста снижается на 81 %, 55 % и 84 %, соответственно, по сравнению с ее величиной у 1,5-месячных животных. При этом у старых крыс активность фермента становится на 81 % ниже, чем у взрослых (12-месячных) животных. Активность АЛДГ в постмитохондриальной фракции мышц бедра в процессе онтогенеза, наоборот, увеличивается. При этом у 2-, 6- и 24-месячных животных она возрастает на 34 %, 52 % и 46 %, соответственно, по сравнению с такой у 1,5-месячных.

Полученные данные указывают на то, что возникающее в процессе онтогенеза ограничение активности митохондриальной АЛДГ сопровождается параллельным ее увеличением в постмитохондриальной фракции. Разнонаправленные сдвиги в активности энзимов разных субклеточных фракций, по всей вероятности, направлены на поддержание эффективной утилизации эндогенных альдегидов, образующихся в мышечных клетках, в АЛДГ-реакции. При иммобилизационном стрессе у крыс всех возрастных групп существенного изменения активности митохондриальной АЛДГ не выявлено. В то же время, у животных 2-, 6- и 24-месячного возраста активность данного фермента в постмитохондриальной фракции снижается на 70 %, 33 % и 30 %, соответственно, по сравнению с ее исходным уровнем.



Влияние 30-минутной иммобилизации на содержание шиффовых оснований в печени и мышцах бедра интактных (светлые столбики) и стрессированных (заштрихованные столбики) крыс разного возраста (в экспериментах использовалось по 5–6 животных); * — $P < 0,05$ по сравнению с интактными животными соответствующей группы, # — $P < 0,05$ по сравнению с 1,5-месячными интактными животными, α — $P < 0,05$ по сравнению с 1,5-месячными стрессированными животными.

Таким образом, митохондриальная АЛДГ мышечной ткани обладает высокой устойчивостью к действию оксидативного стресса, формирующегося в организме крыс при их иммобилизации. В то же время, у 2-, 6- и 24-месячных крыс после 30-минутной иммобилизации происходит частичное ингибирование этого энзима в постмитохондриальной фракции. Этот сдвиг предполагает формирование условий для уменьшения скорости

утилизации альдегидов в АЛДГ-реакции. Для проверки данного предположения было изучено влияние иммобилизационного стресса на содержание шиффовых оснований в мышцах бедра крыс разного возраста.

Исследования показали (см. рис.), что только у старых (24-месячных) крыс после иммобилизации происходит увеличение содержания шиффовых оснований в мышцах бедра (на 76 % по сравнению с исходной величиной). Аналогичная тенденция формируется и у 6-месячных животных.

Полученные результаты косвенно указывают на то, что частичное ингибирование АЛДГ в постмитохондриальной фракции при иммобилизационном стрессе снижает скорость утилизации альдегидов в мышцах бедра только у старых крыс. По всей вероятности, у 2-месячных (и в меньшей мере у 6-месячных) животных ограничение активности исследованного энзима частично компенсируется повышением интенсивности использования альдегидов, образующихся в процессе оксидативного стресса, в других метаболических путях.

Сравнительный анализ результатов определения активности АЛДГ в субклеточных фракциях печени и мышцах бедра может привести к заключению о том, что в процессе онтогенеза в них возникают разнонаправленные изменения базальной активности фермента. Аналогичная ситуация возникает у животных и после иммобилизационного стресса. При этом характер сдвигов активности АЛДГ позволяет предположить возникновение условий для снижения интенсивности утилизации альдегидов в реакции их окисления в печени у 1,5-, 2- и 24-месячных крыс и в мышцах бедра у 2-, 6- и 24-месячных животных. В то же время, у 12-месячных крыс проявляется высокая устойчивость АЛДГ в данных органах к действию повреждающих факторов иммобилизационного стресса.

Возрастные различия в действии кратковременной иммобилизации на активность фермента в разных тканях могут быть обусловлены неодинаковой чувствительностью их АЛДГ к влиянию накапливающихся при стрессе продуктов свободно-радикального окисления. И только при старении эти сдвиги приобретают одинаковую направленность, что отражает их универсальный характер в реакции клеток стареющего организма на стресс.

Характерно, что ингибирование АЛДГ при стрессе у старых крыс сопровождается накоплением в печени и скелетных мышцах флюоресцирующих соединений типа шиффовых оснований. Принимая во внимание роль в их образовании карбонильных продуктов метаболизма [12, 15], можно прийти к заключению о том, что стрессорное ингибирование АЛДГ в тканях внутренних органов при старении снижает в них скорость утилизации эндогенных альдегидов. Возникновение подобного сдвига вносит определенный вклад в возрастное снижение устойчивости организма к стрессу [4, 8].

У 6-месячных животных, судя по отсутствию стрессорного накопления шиффовых оснований, снижение активности АЛДГ не ограничивает

скорость утилизации альдегидов в печени и мышцах бедра. Это отражает высокие приспособительные возможности их тканей к действию повреждающих факторов стресса. В основе их возникновения может лежать компенсаторная стимуляция процессов утилизации карбонильных соединений в других метаболических путях. Однако высказанное предположение требует экспериментальной проверки, чему и будут посвящены наши дальнейшие исследования.

Литература

1. Парамонова Г. И., Губский Ю. И., Горюшко А. Г. и др. Влияние стресса на пероксидное окисление липидов и физико-химическое состояние мембран эндоплазматического ретикулума печени взрослых и старых крыс // Укр. биохим. журн. – 1996. – **68**, № 5. – С. 47–53.
2. Пирожков С. В., Панченко Л. Ф. Роль альдегиддегидрогеназ в метаболизме малонового диальдегида в печени крыс // Биохимия. – 1998. – **53**, вып. 9. – С. 1443–1448.
3. Стальная И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
4. Фролькис В. В., Мурадян Х. К. Старение, эволюция и продление жизни. – Киев: Наук. думка, 1992. – 236 с.
5. Chen J. J., Yu B. P. Detoxication of reactive aldehydes in mitochondria: effect of age and dietary restriction // Aging. – 1996. – **8**. – P. 334–340.
6. Davydov V. V., Shvets V. N. Lipid peroxidation in the heart of adult and old rats during immobilization stress // Exp. Gerontol. – 2001. – **36**, № 9. – P. 1155–1160.
7. Davydov V. V., Dobaeva N. M., Bozhkov A. N. Possible role of alteration of aldehyde's scavenger enzymes during aging // Exp. Gerontol. – 2004. – **39**, № 1. – P. 11–16.
8. Docherty I. R. Cardiovascular responses in aging // Pharmacol. Rev. – 1990. – **42**. – P. 103–126.
9. Esterbauer H., Zollner H. Metabolism of the lipid peroxidation product 4-HNE by isolated hepatocytes and by liver cytosolic fractions // Biochem. J. – 1985. – **28**, № 2. – P. 363–373.
10. Esterbauer H., Schaur R. J., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxy-nonenal, malonaldehyde and related aldehydes // Free Radical. Biol. Med. – 1991. – **11**, № 1. – P. 81–128.
11. Keightley J. A., Shang L., Kinter M. Proteomic analysis of oxidative stress-resistant cell: A specific role for aldose reductase overexpression in cytoprotection // Mol. Cell Proteomics. – 2003. – № 12. – P. 1236–1245.
12. Kikugawa K., Masatoshi B. Fluorescent proteins product by reactions with peroxides lipids // Arch. Biol. – 1985. – **96**, № 3. – P. 337–339.
13. Kovacs P., Juranek I., Stankovicova T., Svec P. Lipid peroxidation during acute stress // Pharmazie. – 1996. – **51**, № 1. – P. 51–53.
14. Levine R. L., Stadtman E. R. Oxidative modification of proteins during aging // Exp. Gerontol. – 2001. – **36**, № 9. – P. 1495–1502.
15. Nair V., Cooper C. S. The chemistry of lipid peroxidation metabolites: cross reactions of MDA // Lipids. – 1986. – **21**, № 1. – P. 6–10.
16. Rice-Evans C. A., Diplock A. T., Symons M. C. R. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research. – London, 1991. – 34 p.

17. *Sagara Y., Dargusch R., Chambers D. et al.* Cellular mechanisms of resistance to chronic oxidative stress // Free Radic. Biol. Med. – 1998. – **24**, № 9. – P. 1375–1389.
18. *Sohal R. S.* Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process // Free Radical Biol. Med. – 2002. – **33**, № 1. – P. 37–44.
19. *Srivastava S., Konklin D. J., Liu S. Q. et al.* Identification of biochemical pathways for the metabolism of oxidized low-density lipoprotein derived aldehyde-4-hydroxy trans-2-nonenal in vascular smooth muscle cells // Atherosclerosis. – 2001. – **158**, № 2. – P. 339–350.
20. *Srivastava S., Watowich S. J., Pettrash J. M. et al.* Structural and kinetic determinants of aldehyde reduction by aldose reductase // Biochemistry. – 1999. – **38**, № 1. – P. 42–54.

Поступила 08.10.2004

ALDEHYDE DEHYDROGENASE ACTIVITY IN THE LIVER AND SKELETAL MUSCLES OF RATS DURING IMMOBILIZATION STRESS

E. V. Fomina, V. V. Davydov

Institute of Child and Adolescent Health AMS Ukraine, 61153 Kharkov

A study of NAD-dependent aldehyde dehydrogenase (ADH) activity in the liver and skeletal muscles of 1.5-, 2-, 6-, 12-, 24-month-old rats during immobilization stress revealed diversely directional changes in the mitochondrial and post-mitochondrial fractions. In 24-month-old rats the enzyme activity decreased vs. initial level in both tissues. This shift was accompanied by an accumulation of fluorescent compounds, such as Schiff bases. Stress-induced inhibition of ALDH decreased a rate of utilization of endogenous aldehydes in the tissues during aging.

ГЕРИАТРИЯ

“Пробл. старения и долголетия”, 2005, № 2. – С. 131–142

УДК 616.1–009.72:612.67

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Н. Г. Ахаладзе

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

У 207 больных с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС) в возрасте 4–79 лет определяли биологический (БВ) и кардиопульмональный (КПВ) возраст. По степени связи с возрастными процессами ИБС является одной из наиболее сложных нозологических форм. Несоответствие тяжести клинических проявлений ИБС ускорению возрастных процессов свидетельствует прежде всего о том, что локальные морфологические изменения венечных артерий (стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз) создают условия для включения компенсаторных механизмов, еще отсутствующих при начальных проявлениях ИБС. Выраженная связь с процессами старения обнаруживается у больных ИБС в сочетании с аритмией, артериальной гипертензией и хронической недостаточностью кровообращения.

Выяснение соотношения между старением и болезнями является одним из наиболее острых дискуссионных и вместе с тем важных вопросов не только для геронтологии, но и для всей медицины [1–15]. В настоящее время имеются достаточные основания утверждать, что существует тесная связь между возрастом и болезнями, что в ходе старения снижаются адаптивные возможности организма, создавая уязвимые места в системе его саморегуляции, облегчая развитие ряда заболеваний [8, 10, 15]. При этом необходимо отметить, что между патологией и процессами старения нет однозначной связи. Такие виды возрастзависимой патологии, как артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, тесно сопряжены с выраженностю старения, оцененному на основе измерения биологиче-

© Н. Г. Ахаладзе, 2005.

ского возраста (БВ) [2]. При других же хронических заболеваниях эта связь менее отчетлива и не всегда однозначна. Среди этих заболеваний особую роль играет ишемическая болезнь сердца (ИБС). Среди болезней системы кровообращения ИБС занимает первое ранговое место в структуре распространенности и является причиной более половины всех случаев смерти [3, 11]. Кроме того, медико-социальный “груз” ИБС состоит еще и в том, что она существенно влияет на продолжительность и качество жизни, на уровень потерь населения страны.

В понятие “ишемическая болезнь сердца” включают группу заболеваний и патологических состояний, главным причинным фактором которых является атеросклероз венечных артерий. Недостаточность кровоснабжения сердечной мышцы проявляется аритмиями, сердечной недостаточностью, стенокардией, некрозом. Иногда она протекает бессимптомно, т. е. не сопровождается субъективными нарушениями ощущения нездоровья. Клинические проявления ИБС, методы ее диагностики изучены более подробно, чем механизмы ее развития. И практически неизвестно, насколько различные формы ИБС инициируют синдром ускоренного старения.

Цель работы — определение БВ и кардиопульмонального возраста (КПВ) у больных 4–79 лет с различными формами ИБС.

Обследуемые и методы. В условиях клиники нами обследованы 207 больных с различными формами ИБС в возрасте 4–79 лет, подразделенных на следующие группы:

- 1) с приступами стенокардии напряжения II функционального класса (ФК), осложненной хронической недостаточностью кровообращения (ХНК) II ст. (27 чел.);
- 2) с артериальной гипертензией (41 чел.);
- 3) с приступами стенокардии напряжения II ФК, осложненной экстрасистолической аритмией и ХНК 0–I ст. (34 чел. в возрасте 60–69 лет);
- 4) с приступами стенокардии напряжения II ФК, осложненной ХНК 0–I ст. (35 чел.);
- 5) с постинфарктным кардиосклерозом, приступами стенокардии напряжения II ФК, осложненной ХНК I ст. (28 чел. в возрасте 60–69 лет);
- 6) с атеросклеротическим кардиосклерозом без приступов стенокардии напряжения и ХНК (42 чел.).

Необходимо отметить, что среди вышеперечисленных форм ИБС 1, 2, 4 и 6 группы больных анализировались в возрасте 40–79 лет. В 3 и 5 группах были больные лишь одного десятилетия (60–69 лет).

С помощью батареи тестов по методикам, разработанным в Институте геронтологии [12], определяли индивидуальный БВ и КПВ каждого обследованного. Батарея тестов включает в себя параметры, которые высоко коррелируют с календарным возрастом:

- артериальное давление систолическое (АДС), диастолическое (АДД) и пульсовое (АДП), мм. рт. ст.;

- жизненная емкость легких (ЖЕЛ), мл;
- задержка дыхания во время вдоха (ЗДВ) и выдоха (ЗДВыд.), с;
- аккомодация хрусталика (А), дптр;
- масса тела (МТ), кг;
- статическая балансировка (СБ) на левой ноге, с;
- острота слуха (ОС), дБ;
- тест Векслера (ТВ), отн. ед.;
- интервалы $R-R$, $Q-T$, мс;
- систолический показатель (СП);
- скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического и мышечного типов ($C_{\text{э}}$ — по аорте, $C_{\text{м}1}$ — по лучевой артерии, $C_{\text{м}2}$ — по бедренной артерии), м/с;
- субъективная оценка здоровья (СОЗ) с помощью специальной анкеты, которая включала в себя 29 вопросов, отн. ед.

С помощью приведенных ниже формул вычисляли величины БВ и КПВ для каждого обследованного:

$$\begin{aligned}\text{БВ мужчин} = & 58,873 + 0,180\text{АДС} - 0,073\text{АДД} - \\& - 0,141\text{АДП} - 0,262\text{C}_{\text{э}} + 0,641\text{C}_{\text{м}1} - 0,001\text{ЖЕЛ} + \\& + 0,005\text{ЗДВыд} - 1,881\text{A} + 0,189\text{ОС} - 0,026\text{СБ} - 0,107\text{МТ} + \\& + 0,320\text{СОЗ} - 0,327\text{ТВ};\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{БВ женщин} = & 16,271 + 0,280\text{АДС} - \\& - 0,139\text{АДД} - 0,105\text{АДП} + 0,125\text{C}_{\text{э}} + 1,202\text{C}_{\text{м}1} - \\& - 0,003\text{ЖЕЛ} - 0,065\text{ЗДВыд} - \\& - 0,621\text{A} + 0,277\text{ОС} - 0,070\text{СБ} + 0,270\text{МТ} + \\& + 0,039\text{СОЗ} - 0,152\text{ТВ};\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{КПВ мужчин} = & (25,609 + 0,436\text{АДС} - 0,308\text{АДД} - \\& - 0,214\text{АДП} + 2,936\text{C}_{\text{э}} - 0,027\text{C}_{\text{м}1} + 0,900\text{C}_{\text{м}2} + \\& + 11,024\text{C}_{\text{м}1}/\text{C}_{\text{э}} + 0,868\text{C}_{\text{м}2}/\text{C}_{\text{э}} - 17,671R-R - 0,098\text{СП} + \\& + 136,469Q-T - 0,004\text{ЖЕЛ} - 0,183\text{ЗДВ} + 0,075\text{ЗДВыд};\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{КПВ женщин} = & (22,467 + 0,329\text{АДС} - 0,272\text{АДД} - \\& - 0,066\text{АДП} + 0,113\text{C}_{\text{э}} + 3,112\text{C}_{\text{м}1} + 1,257\text{C}_{\text{м}2} - \\& - 19,214\text{C}_{\text{м}1}/\text{C}_{\text{э}} + 4,67\text{C}_{\text{м}2}/\text{C}_{\text{э}} + 19,732R-R + 0,328\text{СП} + \\& + 24,053Q-T - 0,005\text{ЖЕЛ} + 0,003\text{ЗДВ} - 0,073\text{ЗДВыд}.\end{aligned}$$

Степень постарения вычисляли по индексам БВ и КПВ, которые определялись как разность БВ и должного БВ (ДБВ), КПВ и должного КПВ (ДКПВ). ДБВ и ДКПВ характеризуют популяционный “стандарт” темпа старения, который определяли по данным киевской популяции. Индексы БВ и КПВ свидетельствовали, на сколько условных лет БВ и КПВ обследованного меньше или больше среднего БВ и КПВ его сверстников. Наряду с этим оценивали количество диагностированных болезней (КДБ).

Полученные данные обрабатывали статистически методом Фишера, проводили парный корреляционный и факторный анализы, достоверность различий определяли по критерию Стьюдента

Результаты и их обсуждение. Различные формы ИБС анализируются нами по степени сопряженности с процессами старения, начиная с более выраженных.

Больные ИБС с приступами стенокардии напряжения II ФК, осложненной ХНК II ст. Как известно, развитию недостаточности кровообращения у пожилых и старых людей способствуют возрастные изменения сердечно-сосудистой системы (прежде всего снижение сократительной способности миокарда). Основной причиной ХНК является прогрессирующий атеросклеротический коронаропардиосклероз [10]. Являясь одной из актуальнейших проблем гериатрической кардиологии, ХНК рассматривается как фактор ускоренного старения [7].

В данной группе больных нами выявлены наиболее значимые взаимосвязи индексов БВ и КПВ (рис. 1). В большей степени это касается старения сердечно-сосудистой и дыхательной систем у мужчин, у которых превышение КПВ должных величин отмечено во всех обследуемых возрастных группах и колеблется в пределах 1–11 усл. лет. При этом степень постарения организма в целом, судя по индексам БВ, меньшая, чем сердечно-сосудистой и дыхательной систем (колебания 4,3–3,8 усл. лет), и зарегистрирована в возрасте 40–49 и 60–69 лет. У больных женщин эта патология в большей степени влияет на постарение организма в целом (отклонение БВ от должных величин в возрасте 50–59 лет составляет 8 усл. лет). КПВ значимо выше ДКПВ лишь в возрасте 70–79 лет.

Факторы, формирующие БВ больных данной группы (табл. 1), подтверждают основные положения гериатрической кардиологии [10], согласно которым этиопатогенетическими механизмами развития ХНК являются возраст, повышение АД, присоединение патологии бронхолегочной системы (в нашем случае — фактор ЖЕЛ), нарушение биоэлектрической активности миокарда (интервал $R-R$), нарушения жирового обмена (МТ).

Больные ИБС с артериальной гипертензией. Как уже было отмечено выше, артериальная гипертензия тесно сопряжена с процессами старения [2, 4, 12]. Сочетание двух хронических патологий, из которых “ведущей” является ИБС, существенно влияет на выраженность процессов старения (рис. 2). Это влияние в большей мере выражено у женщин и касается в первую очередь старения сердечно-сосудистой и дыхательной систем. У больных женщин индекс КПВ в 40–49 лет составляет 8,1 усл. лет ($P < 0,05$); в 70–79 лет, оставаясь достоверно выше популяционного “стандарта”, он равен 5,2 усл. лет. Интегральный БВ больных женщин значимо выше (на 8 усл. лет) лишь в зрелом возрасте. У больных мужчин откло-

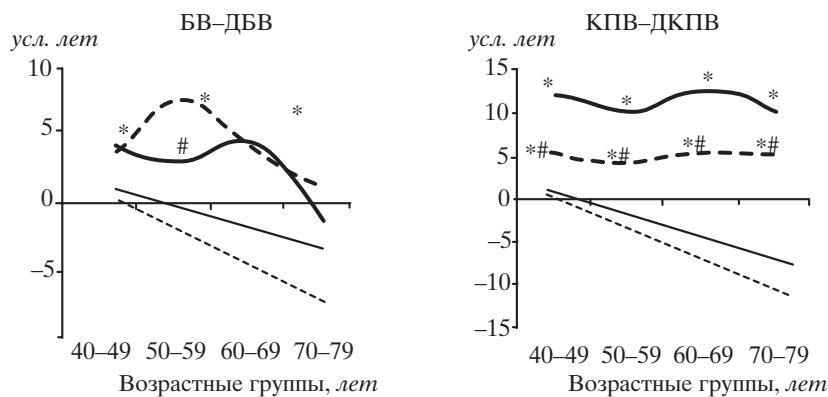


Рис. 1. Индексы БВ (БВ-ДБВ) и КПВ (КПВ-ДКПВ) у больных ИБС разного возраста с приступами стенокардии напряжения II ФК, осложненной ХНК II ст. (здесь и на рис. 2 и 4): — мужчины, - - - - женщины, — мужчины (популяционный “стандарт”), - - - - женщины (популяционный “стандарт”); — $P < 0,05$ по сравнению с популяционным “стандартом”, # — $P < 0,05$ по сравнению с женщинами.

Таблица 1

Факторы, формирующие БВ больных ИБС с приступами стенокардии напряжения II ФК, осложненной ХНК II ст.

Пол	I фактор	II фактор	III фактор
Мужчины	Возраст, $r = -0,84$	АДС, $r = 0,87$	МТ, $r = 0,84$
	КДБ, $r = 0,72$	АДД, $r = 0,70$	
	СБ, $r = 0,64$	ЖЕЛ, $r = -0,61$	
Вклад фактора в испарсию	39 %	15 %	12 %
Женщины	АДС, $r = 0,87$	ЖЕЛ, $r = -0,88$	R-R, $r = 0,83$
	АДП, $r = 0,74$	ЗДВ, $r = -0,78$	СЭ, $r = 0,70$
	ТВ, $r = 0,59$		См, $r = 0,68$
Вклад фактора в дисперсию	42 %	13 %	11 %

нение КПВ от популяционной отметки, будучи на 2 усл. года меньше, чем у женщин, остается статистически значимым в возрасте 40–69 лет. Судя по индексам БВ, сочетание ИБС с артериальной гипертензией существенно не сказалось на интегральных возрастных процессах.

Больные ИБС с приступами стенокардии напряжения II ФК, осложненной экстрасистолической аритмией и ХНК 0–I ст. Как известно, нарушения сердечного ритма — свидетельство выраженного кардиосклероза. Желудочковая экстрасистолия у лиц старше 50 лет, как правило, свидетельствует о недостаточности коронарного кровообращения,

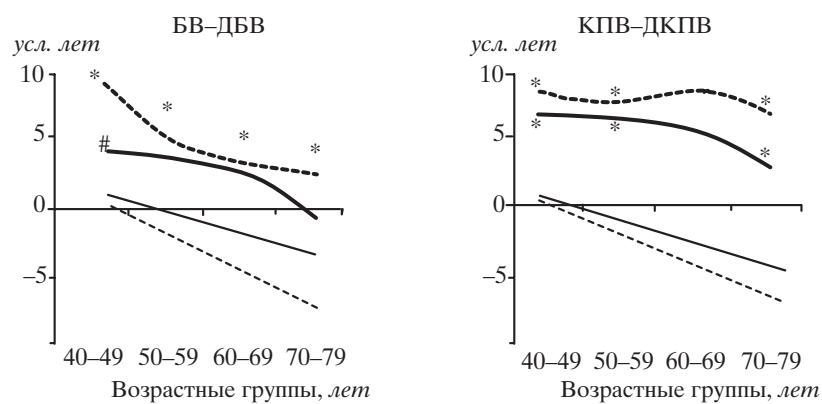


Рис. 2. Индексы БВ (БВ–ДБВ) и КПВ (КПВ–ДКПВ) у больных ИБС разного возраста с артериальной гипертензией.

о нарушении метаболизма сердечной мышцы, связанного с увеличением концентрации катехоламинов и других метаболитов [10]. Структура смертности в Украине свидетельствует, что именно в этой возрастной группе смертность от ИБС наибольшая [10, 11].

Наличие аритмии (в данном случае желудочковой экстрасистолии) у мужчин, больных ИБС в возрасте 60–69 лет, сопряжено с ускорением возрастных процессов (рис. 3). Их БВ превышал популяционный “эталон” на 5,1 усл. лет, КПВ — на 10,7 усл. лет. У больных женщин не было выявлено статистически значимых различий БВ и КПВ по сравнению с популяционными отметками. Факторы, формирующие БВ этих больных, приведены в табл. 2.

Больные ИБС с приступами стенокардии напряжения II ФК, осложненной ХНК0-1 ст. Приступы стенокардии напряжения у больных ИБС обусловлены выраженной коронарной недостаточностью кровоснабжения сердечной мышцы. Оценка БВ и КПВ этой категории больных свидетельствует о незначительной сопряженности изучаемой нозологической формы ИБС со старением целостного организма (рис. 4). Достоверные отклонения индекса интегрального БВ в сторону увеличения (на 6,1 усл. лет) отмечены лишь у женщин в возрасте 7–79 лет. При этом КПВ ни в одной из возрастных групп больных женщин не превышал популяционных величин. У больных мужчин интегральный БВ ни в одной из обследуемых групп не отличался от популяционного “стандарта”. И лишь КПВ мужчин в группе 5–59 лет был достоверно (на 4 усл. года) выше популяционного уровня.

Как известно, отсутствие параллелизма в морфологических изменениях и клинических проявлениях ИБС — довольно часто встречающийся клинический феномен, обусловленный постепенным развитием атеросклероза венечных артерий с формированием системы коллатералей.

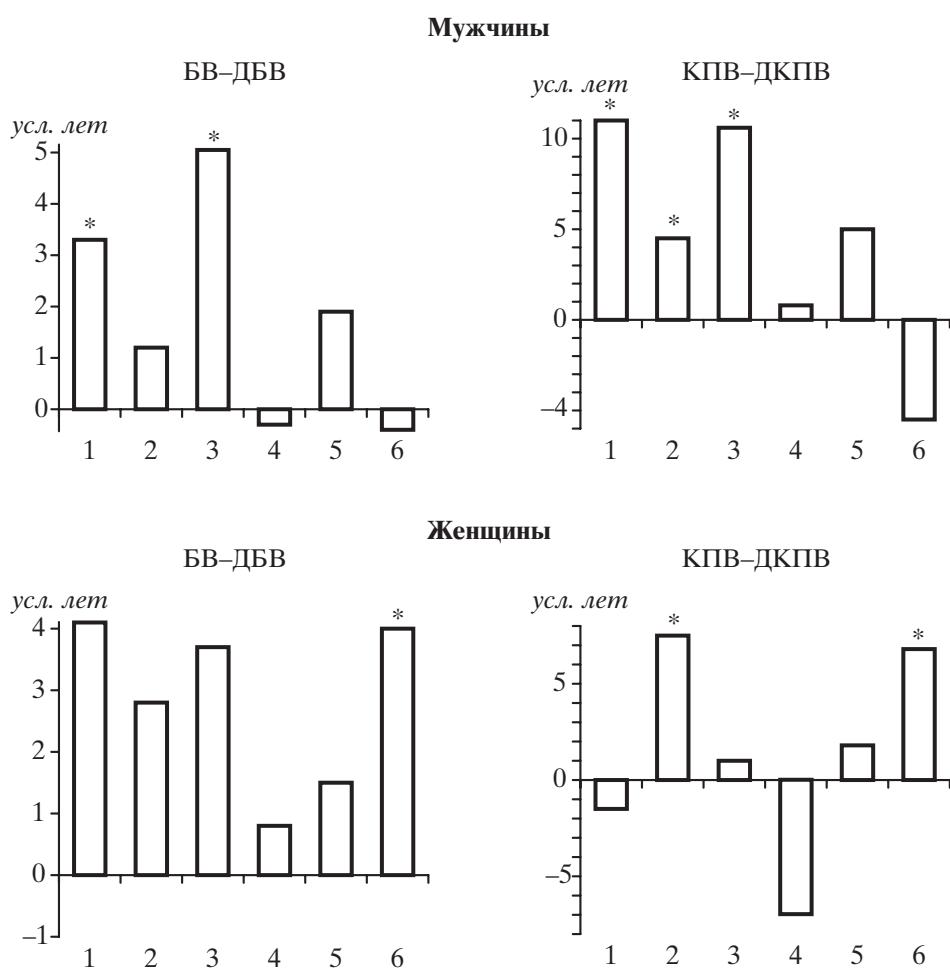


Рис. 3. Индексы БВ (БВ–ДБВ) и КПВ (КПВ–ДКПВ) у больных пожилого возраста (60–69 лет) с различными формами ИБС: 1 — с приступами стенокардии напряжения II ФК, осложненной ХНК II ст.; 2 — с артериальной гипертензией; 3 — с приступами стенокардии напряжения II ФК, осложненной экстрасистолической аритмией и ХНК 0–I ст.; 4 — с приступами стенокардии напряжения II ФК, осложненной ХНК 0–I ст.; 5 — с постинфарктным кардиосклерозом, приступами стенокардии напряжения II ФК, осложненной ХНК I ст.; 6 — с атеросклеротическим кардиосклерозом без приступов стенокардии напряжения и ХНК.

Больные ИБС с постинфарктным кардиосклерозом, приступами стенокардии напряжения II ФК, осложненной ХНК I ст. У больных этой группы отмечена существенная роль компенсаторных механизмов в

Таблица 2

Факторы, формирующие БВ больных ИБС с приступами стенокардии напряжения II ФК, осложненной экстрасистолической аритмией и ХНК 0–I ст.

Пол	I фактор	II фактор	III фактор
Мужчины	АДС, $r = 0,94$	$R-R$, $r = 0,95$	Возраст, $r = 0,92$
	АДД, $r = 0,87$	$Q-T$, $r = 0,88$	A , $r = -0,84$
	СЭ, $r = 0,78$	ЖЕЛ, $r = -0,70$	ТВ, $r = -0,74$
Женщины	СЭ, $r = 0,95$	МТ, $r = 0,86$	Возраст, $r = 0,94$
	СМ ₂ , $r = 0,81$	АДП, $r = 0,69$	ТВ, $r = -0,78$
	ЖЕЛ, $r = 0,68$	СОЗ, $r = 0,64$	
Вклад фактора в дисперсию	28 %	21 %	9 %
	39 %	14 %	11 %

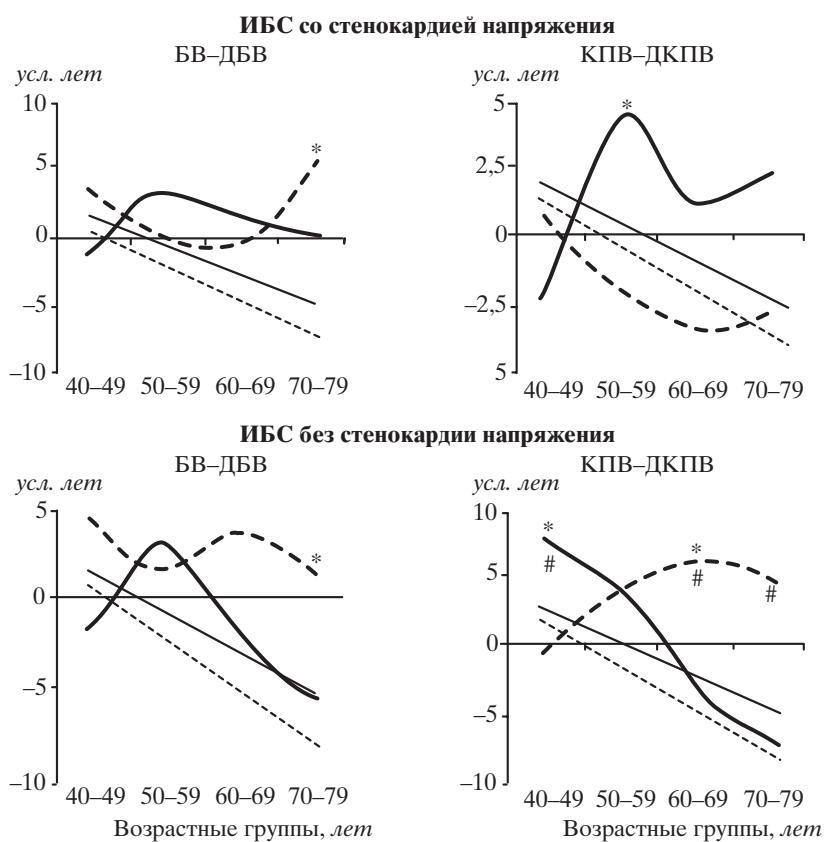


Рис. 4. Индексы БВ (БВ–ДБВ) и КПВ (КПВ–ДКПВ) у больных ИБС разного возраста со стенокардией напряжения и без нее.

формировании определенной стабильности течения коронарного атеросклероза и отсутствие сопряженности со старением (см. рис. 3). Наряду с этим подобный феномен, как уже было сказано выше, может объясняться не отсутствием взаимосвязи возрастзависимой патологии с процессами старения, а элиминацией из популяции лиц с далекозашедшими патологическими нарушениями.

Больные ИБС с атеросклеротическим кардиосклерозом без приступов стенокардии напряжения и ХНК. Являясь в клиническом отношении наиболее благоприятной формой ИБС, этот вид патологии оказывает достаточно выраженное влияние на течение возрастных процессов (см. рис. 4). У больных мужчин отклонение КПВ от должных величин наибольшее в возрастной группе 40–49 лет и составляет 8 усл. лет ($P < 0,05$). В дальнейшем с возрастом эти различия становятся недостоверными. У больных женщин наибольший сдвиг БВ (на 4 усл. года) и КПВ (на 6,2 усл. лет) отмечен в возрасте 60–69 лет.

Таким образом, сравнительный анализ динамики значений показателей, входящих в батарею тестов по определению БВ и КПВ у больных ИБС пожилого возраста с наличием и отсутствием стенокардии напряжения в процессе долговременного наблюдения показал, что наибольшие сдвиги значений произошли у больных без приступов стенокардии. Поскольку интервал между двумя исследованиями был неодинаков и колебался от 5 до 8 лет, в табл. 3 приведены изменения значений показателей, формирующих БВ, которые были рассчитаны за 1 год. Так, если в процессе долговременного наблюдения количество достоверно изменившихся значений показателей у больных ИБС со стенокардией напряжения равно 2, то у больных без стенокардии напряжения их количество равно –7.

У больных мужчин без стенокардии темп постарения организма в целом (судя по индексу БВ-ДБВ) был достоверно выше популяционного. Ускорение темпа постарения у них было обусловлено повышением АДД, снижением ЖЕЛ, учащением ЧСС. У больных женщин ухудшение таких показателей, как ЗДВ, ЗДВыд, ЖЕЛ, Сэ, См₁, ОС, Ак не отразилось на темпе постарения организма и сердечно-сосудистой и дыхательной систем, что свидетельствует о большей биологической устойчивости женского организма в ответ на патологическое воздействие. У больных мужчин ухудшение показателей, характеризующих состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем, отражается в первую очередь, на темпе старения целостного организма. У больных женщин с возрастом патологические сдвиги, охватывая помимо сердечно-сосудистой и дыхательной другие физиологические системы, существенно неказываются на темпах постарения организма. Данные долговременного наблюдения свидетельствуют о том, что у больных с более легкой в клиническом отношении формой ИБС (без стенокардии) темп постарения ускорен по сравнению

Таблица 3

Сдвиги значений показателей, формирующих БВ больных пожилого возраста с разными формами ИБС за 1 год

Показатель	Мужчины		Женщины	
	ИБС с приступами стенокардии напряжения	ИБС без приступов стенокардии напряжения	ИБС с приступами стенокардии напряжения	ИБС без приступов стенокардии напряжения
БВ–ДБВ, усл. лет	0,2	1,15*	0,06	0,07
АДД, мм рт. ст.	0	1,30*	0,32	0,65
ЗДВ, с	-1,7*	-1,2	-0,74	-3,0*
ЗДВыд., с	-0,73	-0,13	-1,48	-1,9*
ЖЕЛ, мл	-20,8	-25,0*	-38,1	-62,2*
A, дптр	-0,02	-0,13	-0,16*	-0,16*
R-R, мс	-7	-15*	0	5
СП	0,15	0,71*	0,52	0,27
СЭ, м/с	0,29*	0	0	0,27*
См ₁ , м/с	0,24	0,06	0,26	0,24*
КДБ, отн. ед.	0,11	0,22	0,22*	0,07

Примечание: * — $P < 0,05$ — достоверность сдвига.

с больными, у которых налицоствует более тяжелая ее форма (со стенокардией напряжения).

По степени связи с возрастными процессами ИБС является одной из наиболее сложных нозологических форм. Несоответствие тяжести клинических проявлений ХИБС ускорению возрастных процессов свидетельствует прежде всего о том, что локальные морфологические изменения венечных артерий (стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз) создают условия для включения компенсаторных механизмов, еще отсутствующих при начальных проявлениях ИБС. Выраженная связь с процессами старения обнаруживается у больных ИБС в сочетании с аритмией, артериальной гипертензией и хронической недостаточностью кровообращения. При этом у больных ИБС, осложненной ХНК, пре-вышение КПВ должных величин отмечено во всех возрастных группах. Отсутствие элиминации больных ИБС с ХНК в возрасте 60–79 лет объясняется постоянным медицинским контролем за пациентами с этой тяжелой сердечно-сосудистой патологией.

Литература

1. Абрамович С. Г., Михалевич И. М. Биологический возраст человека, сердечно-сосудистая система и скорость старения // Клин. медицина. – 2001. – № 5. – С. 3–32.
2. Ахаладзе Н. Г. Биологический возраст: история проблемы // Пробл. старения и долголетия. – 2002. – **11**, № 4. – С. 45–464.
3. Ахаладзе Н. Г. Оценка риска смерти на основе определения биологического возраста // Пробл. старения и долголетия. – 2004. – **13**, № 3. – С. 33–344.
4. Ахаладзе Н. Г. Роль артериального давления в ускоренном старении: Мат-ли наук.-практ. конф. “Артеріальна гіпертензія і асоційована судинна патологія” (Київ, 8–9 жовтня 2002 р.) // Пробл. старения и долголетия. – 2002. – **6**, № 3. – С 54.
5. Коркушико О. В., Писарук А. В., Соловей Л. М. Функциональный возраст системы внешнего дыхания // Пробл. старения и долголетия. – 1992. – **2**, № 3. – С. 28–289.
6. Коркушико О. В., Федько Г. П., Лишиневская В. Ю., Бодрецкая Л. А. Упруго-вязкие свойства крупных артериальных сосудов как показатель ускоренного старения // Прискорене старіння та шляхи його профілактики: Мат-ли 2-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Одеса, 1–19 жовтня 2001 р.). – К., 2001. – С. 11–116.
7. Крыжановская И. И., Короленко С. С., Гайченко В. П. и др. Хроническая недостаточность кровообращения как фактор ускоренного старения организма // Ускоренное старение, связь с возрастной патологией: Тез. докл. науч. конф. (Киев, 1–15 окт. 1992 г.). – К., 1992. – С. 93.
8. Наджарян Т. Л., Мамаев В. Б. Проблемы определения биологического возраста // Серия “Общие проблемы биологии”, том 4. Итоги науки и техники. – М.: ВИНИТИ, 1984. – С. 8–171.
9. Рибера-Касадо Дж. М. Старение и сердечно-сосудистая система // Клин. геронтол. – 2000. – **6**, № 1–12. – С. 2–36.
10. Руководство по геронтологии / Под ред. Д. Ф. Чеботарева, Н. Б. Маньковского. – М.: Медицина, 1982. – 544 с.
11. Статистичний щорічник України за 2003 рік. – К.: Консультант, 2004. – 631 с.
12. Токарь А. В., Ена Л. М., Рудая Э. С. и др. Кардиопульмональный возраст и возможности его использования в геронтологии // Геронтология и гериатрия. Ежегодник. 1984. Биологический возраст, наследственность и старение. – Киев: Ин-т геронтологии АМН СССР, 1984. – С. 5–62.
13. Dean W. Biological aging measurement. Clinical application. – Los-Angeles: Center for Biogerontology, 1988. – 426 p.
14. Practical handbook of human biological age determination / Ed. A. K. Balin. – Boca Raton: CRC Press, 1994. – 505 p.
15. Shock N. W. Normal human aging. – Baltimore: TIH Publ., 1984. – 457 p.

Поступила 01.02.2005

BIOLOGICAL AGE OF PATIENTS WITH IHD

N. G. Akhaladze

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kyiv

Biological (BA) and cardiopulmonary age (CPA) were assessed in patients aged 4–79 with varying forms of IHD. As to the relationship with age-related processes the IHD is a most complicated nosological form. Discrepancy between the severity of IHD's clinical forms and acceleration of age-related processes primarily testify that local morphological changes of the coronary arteries (exertional angina pectoris, post-infarction sclerosis) made the basis for switching on compensatory mechanisms, which are not present at the initial IHD manifestations. Marked relationships with the aging processes were registered in IHD patients combined with arrhythmia, arterial hypertension and chronic circulatory insufficiency.

“Пробл. старения и долголетия”, 2005, № 14, № 2. – С. 143–150

УДК 616.12–008.46–036.12:616.153.915

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Н. Г. Малюкова

Запорожская медицинская академия последипломного образования
МЗ Украины, 69096 Запорожье

На основании оценки состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) 118 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) выявлено, что у пациентов до 44 лет ХСН I ст. сопровождается увеличением концентрации гидроперекисей липидов (ГПЛ) и стабилизацией активности АОС; IIА ст. — снижением уровня ГПЛ в расчете на 1 мг липидов, малонового диальдегида (МДА), витамина Е; IIБ–III ст. — значительным повышением уровня первичных продуктов ПОЛ, активности каталазы (АК) и уменьшением содержания витамина А. В возрасте 45–59 лет у больных с ХСН наблюдается повышение АК, содержания витамина А и снижение величины МДА, при I ст. сопровождающиеся возрастанием концентрации ГПЛ, при IIА ст. — снижением уровня ГПЛ, при IIБ–III ст. — уменьшением содержания витамина Е. У больных 60–74 лет ХСН I ст. развивается при величине ГПЛ в пределах контроля, сниженном выходе МДА, повышенной антиоксидантной обеспеченности; IIА и IIБ–III ст. — при тенденции к возрастанию первичных и достоверном снижении уровня вторичных продуктов ПОЛ, а также снижении содержания витамина Е.

В развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных разного возраста особую роль играют гемодинамические (выраженность поражения коронарных артерий, нарушения внутрисердечной гемодина-

© Н. Г. Малюкова, 2005.

мики, коррелирующие со стадиями ХСН и гипертрофией левого желудочка), а также нейро-гуморальные и микроциркуляторные сдвиги, сопровождающиеся нарушением всех видов обмена [10]. Однако причины прогрессирования ХСН, особенно у молодых больных, окончательно еще не выяснены. Нет ответа на вопросы, почему у одних больных, независимо от возраста, атеросклеротическое поражение или ревматический процесс сохраняются на одном и том же уровне, у других — они прогрессируют в ишемическую болезнь сердца (ИБС) или ревматический порок; у третьих — поражение сердца с ХСН 1 ст. задерживается на этой стадии длительное время, а у четвертых — быстро прогрессирует до ХСН IIА и IIБ–III ст.

Среди гомеостатических процессов, поддерживающих жизнедеятельность организма, большую роль играют перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантная система (АОС) [16], на которые оказывают влияние различные факторы эндокринной регуляции. Чрезмерная интенсификация ПОЛ приводит к токсическому повреждению клеток и нарастанию системной полиорганной патологии [12]. Однако определения активности ПОЛ и АОС при ХСН у больных разных возрастных групп, по данным доступной нам литературы, не проводилось.

Цель исследования — изучение возрастных особенностей состояния ПОЛ и АОС у больных с ХСН, обусловленной ревматическими пороками и ИБС.

Обследуемые и методы. Под наблюдением находилось 118 больных с ХСН различной тяжести: 33 — в возрасте до 44 лет, 49 — в возрасте 45–59 лет, 36 — в возрасте 60–74 лет. Содержание общих липидов (ОЛ) определяли с использованием стандартных наборов реактивов производства фирмы “Lachema” (Брюно, Прага, Чехия) согласно унифицированной модификации методов Зольнер и Кирш (1966), а также Кнайт и соавт. (1972) (цит. по [5]). Метод основан на том, что ненасыщенные липиды и жирные кислоты, фосфолипиды и холестерин взаимодействуют после гидролиза серной кислотой с фосфовалиновым реагентом с образованием красного окрашивания. Оптическую плотность окрашенного комплекса измеряли на спектрофотометре. Состояние процессов ПОЛ оценивали на основании изучения его первичных и вторичных продуктов — гидроперекисей липидов (ГПЛ) и малонового диальдегида (МДА). ГПЛ определяли спектрофотометрически, после их экстрагирования из плазмы смесью гептан — изопропиловый эфир [1]. Результаты измерений выражали в относительных единицах величины оптической плотности на 1 мл плазмы или 1 мг липидов. Концентрацию МДА определяли в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой по образованию окрашенного комплекса [2]. О состоянии антиокислительных механизмов судили по содержанию витаминов A и E, и активности каталазы (АК). Содержание витаминов определяли по методу Thompson и соавт. (1973) в модификации Р. Г. Черняускене

[8]. Метод заключается в выявлении флюоресценции альфа-токоферола и ретинола в гексановом экстракте. АК определяли методом М. А. Королюк и соавт. [6], который основан на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена окрашенный комплекс; оптическую плотность измеряли на спектрофотометре.

Полученные данные (обработаны статистически, с определением достоверности различий по *t*-критерию Стьюдента) были сопоставлены со значениями показателей здоровых лиц соответствующих возрастных групп, которых обследовали в межкафедральной лаборатории Запорожской медицинской академии последипломного образования [7].

Результаты и их обсуждение. Выявлено, что активность ПОЛ и АОС при одинаковой степени тяжести ХСН зависит от возраста больных. Вместе с тем, значения некоторых показателей, характеризующих состояние ПОЛ и АОС, достоверно не отличались от таковых у здоровых лиц.

ХСН I ст. у больных в возрасте до 44 лет (табл. 1) в отличие от лиц других возрастных групп характеризовалась меньшей величиной АК и содержания витамина *A*; ХСН IIА ст. (на фоне увеличенного содержания ОЛ) — низкой концентрацией ГПЛ, МДА и витамина *E*; ХСН IIБ–III ст. — наивысшим уровнем ГПЛ, АК и наиболее низким сывороточным уровнем витамина *A*. Интенсификация ПОЛ, повышение АК, снижение содержания витамина *A* при наступлении декомпенсации у больных с ХСН до 44 лет, вероятно, свидетельствовали о том, что прогрессирование заболевания до IIБ–III ст. во многом было обусловлено этими изменениями.

У больных с ХСН в возрасте 45–59 лет (табл. 2) по сравнению с контролем существенно увеличивалось образование первичных и снижался выход вторичных продуктов ПОЛ, повышались АК и уровень витамина *A*; при IIА ст. отмечались возрастание концентрации ОЛ, субнормальное содержание ГПЛ в расчете на 1 мг липидов, снижение концентрации МДА, повышение АК, уровней витаминов *A* и *E*; при IIБ–III ст. наблюдалась тенденция к возрастанию уровня ГПЛ, повышение АК и достоверное снижение сывороточной концентрации витамина *E*. Подобная динамика, на наш взгляд, указывала на участие ПОЛ в возникновении начальных проявлений ХСН у больных этой возрастной группы, на дисбаланс системы оксидации — антиоксидации при прогрессировании заболевания до ХСН IIА и IIБ–III ст. и на возможное самостоятельное значение в этом процессе АОС.

ХСН I ст. в возрасте 60–74 лет (табл. 3) сопровождалась нормальной величиной ГПЛ, увеличением АК, содержания витаминов *E* и *A*. ХСН IIА ст. и ХСН IIБ–III ст. характеризовались односторонними (по сравнению с ХСН I ст.) изменениями: резким снижением АК, содержания витаминов *A* и *E*, тенденцией к увеличению первичных и снижению выхода вторичных продуктов ПОЛ. Нормальная активность ПОЛ и повышенная

Таблица 1

Показатели ПОЛ и АОС у больных с ХСН в возрасте до 44 лет

Группа	ОЛ, з/л	ГПЛ, $\Delta D_{233}/\text{мл}$ плазмы	ГПЛ, $\Delta D_{233}/\text{мг}$ липидов	МДА, мкмоль/л	АК, мкмоль/л	Витамин E, мкмоль/л	Витамин A, мкмоль/л
Контроль	6,6 ± 0,4	4,3 ± 0,3	0,8 ± 0,05	6,2 ± 0,2	26,7 ± 1,2	18,8 ± 0,7	2,4 ± 0,2
ХСН I ст.	6,2 ± 0,4	5,2 ± 0,6	0,9 ± 0,1	5,0 ± 0,7	43,6 ± 10,3	17,0 ± 2,8	3,8 ± 0,6
ХСН IIА ст.	7,2 ± 1,4	4,9 ± 1,2	0,7 ± 0,1	4,6 ± 0,4*	55,2 ± 8,5*	11,1 ± 3,3*	4,8 ± 1,1
ХСН IIБ–III ст.	6,2 ± 0,4	6,4 ± 0,9*	1,0 ± 0,2	5,6 ± 0,9	73,8 ± 18,4*	14,8 ± 1,6*	1,2 ± 0,2*#α

Примечания (здесь и в табл. 2–3): * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем, # — $P < 0,05$ по сравнению с ХСН I ст., α — $P < 0,05$ по сравнению с ХСН IIА ст.

Таблица 2

Показатели ПОЛ и АОС у больных с ХСН в возрасте 45–59 лет

Группа	ОЛ, з/л	ГПЛ, $\Delta D_{233}/\text{мл}$ плазмы	ГПЛ, $\Delta D_{233}/\text{мг}$ липидов	МДА, мкмоль/л	АК, мкмоль/л	Витамин E, мкмоль/л	Витамин A, мкмоль/л
Контроль	5,5 ± 0,5	4,4 ± 0,2	0,8 ± 0,04	6,9 ± 0,4	35,6 ± 2,3	19,1 ± 1,0	1,8 ± 0,2
ХСН I ст.	6,8 ± 0,4	6,2 ± 0,6*	1,0 ± 0,1	5,4 ± 0,4*	69,1 ± 8,4*	16,6 ± 3,7	4,2 ± 0,8*
ХСН IIА ст.	7,0 ± 0,4*	5,2 ± 0,6	0,7 ± 0,1	5,5 ± 0,3*	63,6 ± 5,6*	19,3 ± 2,8	3,9 ± 0,5*
ХСН IIБ–III ст.	5,7 ± 0,3α	4,7 ± 0,4	0,8 ± 0,05	5,8 ± 0,6	70,7 ± 11,0*	12,9 ± 1,8*	3,3 ± 0,7

Таблица 3

Показатели ПОЛ и АОС у больных с ХСН в возрасте 60–74 лет

Группа	ОЛ, з/л	ГПЛ, $\Delta D_{233}/\text{мл}$ плазмы	ГПЛ, $\Delta D_{233}/\text{мг}$ липидов	МДА, мкмоль/л	АК, мкмоль/л	Витамин E, мкмоль/л	Витамин A, мкмоль/л
Контроль	5,8 ± 0,6	4,4 ± 0,7	0,7 ± 0,05	7,7 ± 0,4	46,0 ± 6,2	19,9 ± 0,6	2,3 ± 0,2
ХСН I ст.	5,5 ± 0,7	4,3 ± 0,4	0,7 ± 0,1	5,1 ± 0,2*	83,5 ± 9,3*	21,2 ± 4,3	4,6 ± 1,3
ХСН IIА ст.	6,5 ± 0,4	5,2 ± 0,6	0,8 ± 0,1	5,1 ± 0,3*	54,5 ± 10,8	12,0 ± 1,2*	2,7 ± 0,7
ХСН IIБ–III ст.	5,5 ± 0,9	4,8 ± 0,4	0,8 ± 0,1	5,6 ± 0,4*	55,8 ± 10,5	10,8 ± 1,5*	2,8 ± 0,6

антиоксидантная обеспеченность свидетельствуют, по-видимому, о проективной их роли в развитии патологии, что подтверждается инициацией симптомов ХСН I ст. в возрасте 60–74 лет. Низкая активность АОС при прогрессировании заболевания отражает, вероятно, снижение компенсаторных способностей у больных этого возраста.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что уменьшение активности ПОЛ и повышение уровня антиоксидантной защиты характеризуются поздним развитием ХСН и являются более благоприятным фоном для ее течения, чем интенсификация ПОЛ и АОС или активация ПОЛ при угнетении АОС.

При анализе данных литературы выявлено, что нет единой точки зрения относительно состояния процессов ПОЛ и АОС у здоровых людей разного возраста. Так, согласно данным исследования [3], с возрастом у практически здоровых людей не наблюдается существенных сдвигов концентрации гидроперекисей в плазме крови. При этом у лиц среднего возраста повышается концентрация МДА и активность аскорбатзависимого перекисного окисления, а уровень альфа-токоферола в крови остается стабильным с 20 до 74 лет. Вместе с тем, другими исследованиями определено, что у здоровых лиц в возрасте от 41 до 60 лет прогрессивно усиливается активность ПОЛ, о чем свидетельствует повышение первичных и вторичных продуктов пероксидации при параллельном нарастании активности АОС, а у лиц старше 61 года на фоне относительного снижения интенсивности ПОЛ (по сравнению с возрастной группой 41–60 лет) отмечается дальнейшее нарастание активности АОС [7]. Выявлено также статистически достоверное увеличение концентрации МДА у здоровых пожилых людей по сравнению с лицами среднего возраста [9]. Обнаружено нарушение про- и антиоксидантного равновесия, сопровождающееся увеличением концентрации продуктов ПОЛ в тканях и жидкостях организма, возрастное падение активности антиоксидантных ферментов. Отмечено, что с возрастом увеличивается концентрация продуктов перекисного окисления в тканях, уменьшается активность защитных ферментов, содержание ряда природных антиоксидантов. Считается, что ПОЛ может стать одной из причин повреждения клеточной мембранны при старении [13] и существует обратная зависимость между продолжительностью жизни и уровнем окислительных процессов. Некоторые исследователи считают, что возрастные нарушения метаболизма связаны с постепенным накоплением необратимых повреждений клеточных структур, вызванных негативным действием свободных радикалов [14], а свободнорадикальное повреждение — один из механизмов, определяющих связь между старением и патологией [7].

Обращает на себя внимание тот факт, что при старении здоровых людей концентрация первичных и вторичных продуктов ПОЛ (ГПЛ, МДА) или сохраняется на прежнем уровне, или имеет тенденцию к увеличению. Возможно, это связано с развитием атеросклероза, одним из проявлений

которого является повышенная активность ПОЛ и АОС. Избыточная активация ПОЛ при атеросклерозе приводит к изменению коронарного кровотока [20], ингибированию синтеза простациклина в артериальной системе, увеличению агрегации тромбоцитов и повышению количества поврежденных клеток интимы сосудов, а накопление продуктов ПОЛ и связанное с ним повышение числа полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и снижение количества насыщенных жирных кислот являются патогенетическими признаками атеросклероза [19]. При этом внутриклеточный дефицит ПНЖК рассматривается как ключевой фактор сложного многоэтапного патогенеза атеросклероза. Согласно перекисной теории патогенеза атеросклероза, проникновение в стенку сосуда липопротеинов, содержащих окисленные фосфолипидные ацилы и гидроперекиси холестерина, или образование перекисей липидов в самой стенке могут вызвать первичное повреждение интимы и усилить течение атеросклеротического процесса [4]. Окисленные производные холестерина придают ЛПНП способность тормозить зависящую от окиси азота релаксацию сосудов [10]; перекисно-модифицированные ЛПНП могут в силу своей цитотоксичности повреждать эндотелиальный покров артерий [15], стимулировать хемотаксис моноцитов в интиму [18]. Вместе с тем, степень выраженности атеросклеротического стеноза коронарных сосудов не имеет прямой корреляции с клиническими проявлениями ИБС и риском развития острого коронарного синдрома [16]. В 1987 г. О. Н. Воскресенский подразделил перекисные механизмы атерогенеза на первичные (свойственные людям 50 лет и старше), когда снижается активность АОС, и вторичные (у лиц более молодого возраста) — из-за нарушения процессов липидного обмена и ПОЛ. Доказательством ведущей роли процесса ПОЛ в атерогенезе (ряду с другими нарушениями) является то, что повышение уровня перекисных производных в тканях обычно предшествует клиническим признакам болезни или определяется на ранних стадиях заболевания.

Обратная картина наблюдается при анализе показателей ПОЛ и АОС у больных с ХСН, у которых интенсификация данной системы наблюдается не при старении, а, напротив, при проявлении этой патологии в молодом возрасте; при старении отмечается снижение активности ПОЛ и активация АОС.

К причинам этого парадоксального явления можно отнести следующие:

- 1) первично ХСН развивается у лиц с тенденцией к активации ПОЛ;
- 2) наличие более выраженного патологического процесса, сопровождающегося активацией ПОЛ, — атеросклероза — приводит к раннему развитию ИБС и, вследствие этого — к ХСН;
- 3) одной из причин развития поражения сердца и сопутствующей ему ХСН являются существовавшие ранее нарушения баланса между ПОЛ и АОС.

Доказательством последней причины является тот факт, что у большинства обследованных больных с ХСН в возрасте до 44 лет недостаточ-

ность кровообращения обусловлена ревматическими пороками сердца. При этом нельзя исключить сочетание развития раннего атеросклеротического поражения и ревматического порока сердца. Но, как доказывает клиническая практика, подобное сочетание наблюдается преимущественно у пожилых больных, у которых нередко приходится дифференцировать атеросклеротическое и ревматическое поражения сердца. У лиц молодого возраста в большинстве случаев развитие ХСН ассоциируется с возникшим ревматическим пороком сердца. По-видимому, активация ПОЛ является причиной ХСН в молодом возрасте (до 44 лет), которая, в свою очередь, еще более ее стимулирует. Иными словами, активация ПОЛ и выраженность ХСН являются как причиной, так и следствием этого заболевания.

Таким образом, отмеченные особенности ПОЛ у больных с ХСН обусловливают необходимость дифференцированного подхода к лечению имеющихся нарушений липоперекисления в зависимости от возраста.

Литература

- Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.
- Гончаренко М. С., Латинова А. М. Метод оценки перекисного окисления липидов // Лабор. дело. – 1985. – № 1. – С. 60–61.
- Жебель В. М. Вікові особливості оксидантної та антиоксидантної систем у хворих на ішемічну хворобу серця і гіпертонічну хворобу. Шляхи корекції: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 1995. – 45 с.
- Карпов Р. С., Дудко В. А. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. – Томск: “СТТ”, 1998. – 655 с.
- Колб В. Г., Камышников В. С. Клиническая биохимия. – Минск: Изд-во “Беларусь”, 1976. – 311 с.
- Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы // Лабор. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
- Портус Р. М., Шикаева Ф. В., Ефименко Н. Ф. Возрастные аспекты перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы // Зб. наук. пр. Запорізького державного інституту удосконалення лікарів за матеріалами 61 підсумкової наук.-практ. конф. – Запоріжжя, 2000. – С. 85.
- Черняускене Р. И., Вацкевичене З. З., Грибаускас П. С. Одновременное флюориметрическое определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови // Лабор. дело. – 1984. – № 6. – С. 362–365.
- Ширяева М. Т. Характеристика порушень окислювально-антиоксидантного гомеостазу і вмісту ліпідів в крові у хворих на гіпертонічну хворобу в похилому і старечому віці і методи корекції: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2003. – 20 с.
- Deckert V., Persegol L., Viens L. et al. Inhibitors of arterial relaxation among components of human oxidized low density lipoprotein // Circulation. – 1997. – **95**. – P. 723–731.
- Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL // Free Radic. Biol. Med. – 1992. – **13**. – P. 341–390.

12. *Goto J.* Lipid Peroxides in Biology and Medicine / Ed. K. Yagi. – New York, 1982. – P. 295–303.
13. *Halliwell B.* Free radicals, oxygen toxicity and aging // Age pigments / Ed. R. S. Sohal. – Amsterdam: Elsevier, 1981. – P. 2–62.
14. *Harman D.* The free-radical theory of aging // Free Radic. Biol. Med. – 1982. – **5**. – P. 256–275.
15. *Hessler J. R., Morel D. W., Lewis J., Chisolm G. M.* Lipoprotein oxidation and lipoprotein-induced cytotoxicity // Arteriosclerosis. – 1983. – **3**. – P. 215–222.
16. *Horne B. D., Muhlestein J. B., Carlquist J. F. et al.* Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – **36**, № 6. – P. 1774–1780.
17. *Pryor W. A.* Free radicals and lipid peroxidation: what they are and how they got that way // Natural antioxidants in human health and disease / Ed. B. Frei B. – Orlando, FL: Acad. Press, 1994. – P. 1–24.
18. *Quinn M. T., Parthasarathy S., Steinberg D.* Endothelial cell-derived chemotactic activity for mouse peritoneal macrophages and the effects of modified forms of low density lipoproteins // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 1985. – **82**. – P. 5949–5953.
19. *Steinberg D.* Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis // Circulation. – 1987. – **76**. – P. 508–514.
20. *Toshima S., Hasegawa A., Kurabayashi M. et al.* Circulated oxidized low density lipoprotein levels: a biochemical risk marker for coronary heart disease // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – **20**, № 10. – P. 2243–2247.

Поступила 09.11.2004

AGE PECULIARITIES OF THE STATUS OF LIPID PEROXIDATION AND ACTIVITY OF ANTIOXIDANT SYSTEM AT CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY

N. G. Malyukova

Zaporozhje Medical Academy of Post-Graduate Education
Ministry of Health Ukraine, 69096 Zaporozhje

Investigation of the status of lipid peroxidation (LP) and antioxidant systems (AOS) in 118 patients with chronic cardiac insufficiency (CCI) revealed the CCI stage I in patients under 44 was accompanied by an increase in concentration of lipid hydroperoxides (LPH) and stabilization of AOS activity, stage IIA — decrease of LPH per 1 mg of lipids, malonic dialdehyde (MDA), vitamin E (VitE), stage IIB–III — significant increase in the level of LP primary products, catalase activity (CA), decrease in the content of vitamin A (VitA). In CCI patients aged 45–59 there was an increase of CA, VitA and decrease of MDA, at stage I — an increase in concentration of LPH, at stage IIA — decrease in the level of LPH, at stage IIB–III — decrease in the VitE content. In patients aged 60–74 the CCI stage I developed at the volume of LPH within the limits of the control, reduced release of MDA, increased antioxidant supply, stages IIA and IIB–III — at a tendency towards and increase of primary and significant decline of LP secondary products, and decrease of VitA.

“Пробл. старения и долголетия”, 2005, **14**, № 2. – С. 151–159

УДК 616.8–005–053.9:612.822.1

ПОЛУШАРНЫЕ И ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ В ЛОБНОЙ И ЗАТЫЛОЧНОЙ ОБЛАСТИ МОЗГА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

В. В. Кузнецов, З. З. Рожкова*

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев,

* Научно-диагностический центр
“Здоровье пожилых людей” АМН Украины, 04050 Киев

У 132 мужчин и 55 женщин пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт, а также у практически здоровых 50 мужчин и 43 женщин соответствующего возраста методом ^1H -МРС на томографе 1,5 Т *Magnetom vision plus* (*Siemens*) в лобной и затылочной области двух полушарий определяли полуширные и половые особенности содержания N-ацетил аспартата (NAA), креатина (Cr) и холина (Cho). У женщин выявлено более высокое содержание NAA в двух областях левого, а у мужчин — правого полушария. У мужчин, перенесших инсульт в правой гемисфере, более выраженное снижение содержания этого метаболита, чем у мужчин с локализацией ишемического очага в левой гемисфере. У женщин при локализации ишемического очага в правой гемисфере в пораженном и интактном полушариях содержание NAA в белом веществе лобной области ниже, а в сером веществе — выше, чем у женщин, перенесших инсульт в левом полушарии. Содержание Cr и Cho в затылочной области пораженного полушария было выше, чем в пораженном полушарии при локализации ишемического очага в левой гемисфере. Таким образом, содержание NAA, Cr и Cho у мужчин и женщин контрольной группы имеет половые различия, а снижение содержания этих метаболитов у мужчин и женщин, перенесших инсульт, определяется полушарной локализацией ишемического очага.

© В. В. Кузнецов, З. З. Рожкова, 2005.

Проблема реабилитации больных, перенесших инсульт, актуальна и сложна, так как эта патология характеризуется высокой степенью инвалидизации. Успешное внедрение в медицину информативных технологий изучения мозга заложило основу для формирования новых концепций патогенеза нарушений функций мозга у больных с инсультом [2, 3]. В последние годы применение протонной магнито-резонансной спектроскопии (МРС) дополнительно к МРТ, выявляющей структурные изменения, позволяет получить информацию об особенностях метаболических процессов у больных с инсультом. С помощью МРС определяется содержание N-ацетиласпартата (NAA), креатина (*Cr*) и холина (*Cho*). NAA является маркером нейрональной активности и обнаруживается в аксонах и нервных отростках [7]. *Cr* содержится в нейронах и глиальных клетках, действует как фосфатно-буферная транспортная система и энергетический буфер внутри клетки и характеризует степень энергообеспечения нейрональных систем. *Cho* участвует в синтезе нейротрансмиттера — ацетилхолина [11].

Изучение метаболических изменений мозга с помощью ^1H -МРС у больных с инсультом проводится преимущественно в острейший период и до 1 мес после инсульта. В течение нескольких минут в головном мозге при ишемии снижается содержание NAA, повышается концентрация лактата и липидов. В случае адекватной реперфузии уровень лактата снижается. В области мозга, где резко снижается содержание NAA и регистрируется высокое содержание липидов, происходит необратимая потеря нейронов [1, 10]. A. *Lugel* и соавт. (цит. по [6]), выявив снижение содержания NAA в зоне инфаркта методом ПЭТ, пришли к выводу, что область снижения содержания NAA соответствует области уменьшения кровотока в головном мозге. В области инфаркта мозга снижается содержание *Cho* и *Cr*, причем *Cr* — в большей степени, чем *Cho*. Восстановление содержания основных метаболитов в тканях на границе инфаркта происходит примерно на 15–20-е сут после инсульта [5, 12].

Обнаружена связь между наличием лактата, сниженным содержанием NAA, объемом участка, пораженного инсультом, и функциональным исходом инсульта. J. M. *Wardlaw* и соавт. [15] считают, что чем больше снижение содержания NAA в зоне ишемии, тем более выражен неврологический дефект после инсульта. В последние годы в отдельных клиниках Европы внедряется функциональная МРС. Сравнительный анализ метаболизма до и после выполнения различных психологических тестов или физических нагрузок позволяет определить особенности изменений метаболизма как в зоне, ответственной за те или иные психо-физические воздействия, так и в поврежденном участке мозга, и на основании этих изменений определить картину метаболической компенсации в период восстановления после инсульта [6, 8, 13].

Таким образом, анализ метаболических изменений, выявленных с помощью ^1H -МРС, позволяет определить выраженность изменений нейро-

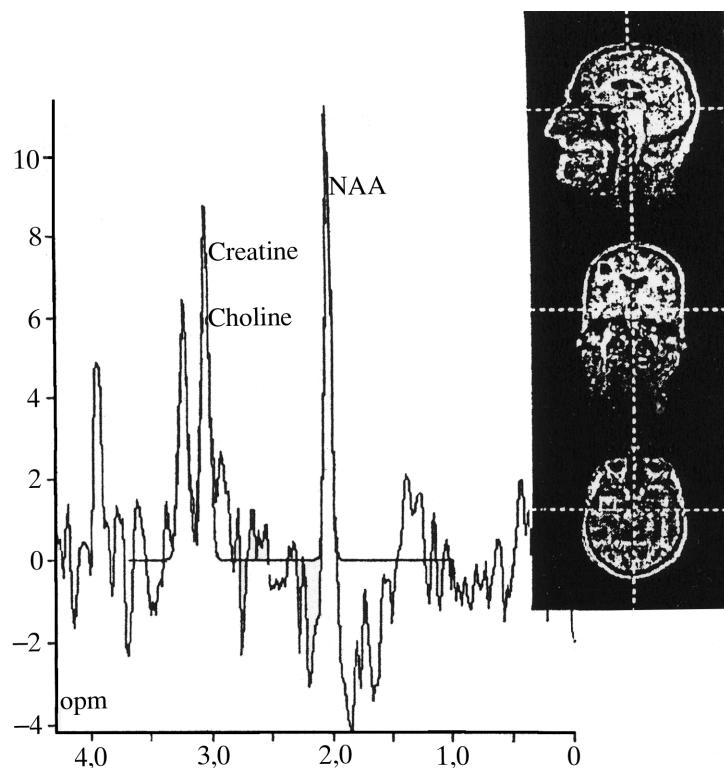
нальной активности, энергетического обмена при инсультах различной этиологии и прогнозировать течение заболевания, а также эффективность реабилитации. Однако до настоящего времени половые и полушарные аспекты метаболизма мозга у больных с инсультом не являлись предметом специального рассмотрения. В связи с этим данные о наличии полушарных особенностей метаболизма мозга [9] и противоречивые сведения о половинах различиях содержания основных метаболитов в коре и подкорке у лиц пожилого возраста [4, 10] определили цель настоящей работы: анализ состояния метаболизма мозга у больных, перенесших инсульт, с учетом пола и полушарной локализации ишемического очага.

Обследуемые и методы. Исследование метаболизма мозга проведено у 132 мужчин в возрасте ($64,2 \pm 1,8$) лет и 55 женщин в возрасте ($63 \pm 1,7$) лет, перенесших ишемический инсульт в каротидном бассейне на фоне церебрального атеросклероза (до 1 года после острого периода). Контрольная группа (КГ) состояла из практически здоровых лиц пожилого возраста (50 мужчин и 43 женщины).

Верификация ишемического инсульта базировалась на данных анализа результатов клинико-инструментального обследования (дуплексное исследование брахиоцефальных артерий с использованием ультразвуковой установки *Sonoline Elegra, Siemens*) и МРТ-исследования с использованием МР-томографа $1,5\text{ T Magnetom vision plus (Siemens)}$. Метаболизм мозга исследовался методом ^1H -МРС. ^1H -спектры *in vivo* получены на томографе $1,5\text{ T Magnetom Vision Plus (Siemens)}$. Содержание NAA, Cr и Cho определяли в белом веществе лобной области и сером веществе затылочной области. Концентрацию метаболитов определяли отношением интегральной интенсивности всех сигналов, наблюдавшихся в спектре в области локализации (рисунок).

Результаты и их обсуждение. Данные, характеризующие содержание NAA, Cr, Cho в лобной и затылочной области у женщин пожилого возраста с разной полушарной локализацией ишемического очага, приведены в табл. 1.

Согласно представленным данным, у женщин с локализацией ишемического очага в левом полушарии содержание NAA, Cr, Cho в затылочной области и NAA в лобной области выше, чем у женщин с локализацией ишемического очага в правом полушарии. Содержание Cr, Cho в лобной области пораженного полушария, NAA, Cr, Cho — в затылочной, NAA, Cho — в лобной области интактного полушария ниже, чем у больных с локализацией ишемического очага в правом полушарии. Иными словами, у женщин с локализацией ишемического очага в левом полушарии в пораженном полушарии содержание метаболитов выше, а в интактном ниже, чем у женщин с локализацией ишемического очага в правом полушарии в соответствующих областях. Однако для определения степени изменений



Спектр теменной области головного мозга (МРС, мужчина 72 лет).

содержания метаболитов, обусловленных инсультом, целесообразно было провести сравнительный анализ их уровней в правом и левом полушарии у здоровых женщин пожилого возраста.

У женщин КГ содержание NAA имеет полушарные различия, характеризующиеся более высоким статистически достоверным его содержанием в затылочной и лобной области левого полушария (см. табл. 1). Исходя из этих данных, можно полагать, что у женщин при локализации ишемического очага в левой гемисфере содержание NAA в лобной и затылочной области в пораженном полушарии выше, чем у женщин с локализацией ишемического очага в правом полушарии за счет более высокого исходного (до инсульта) содержания NAA в левом полушарии. Полушарные особенности содержания NAA в левом и правом интактном полушариях у женщин с локализацией ишемического очага в левой и правой гемисфере, возможно, также определяются более высоким содержанием этого метаболита в левой гемисфере.

Данные, характеризующие содержание NAA, Cr, Cho в лобной и затылочной области у мужчин пожилого возраста с разной полушарной локализацией ишемического очага, приведены в табл. 2.

Таблица 1

Содержание отдельных метаболитов в белом веществе лобной области и сером веществе затылочной области у женщин, перенесших ишемический инсульт, отн. ед.

Метаболит	Гемисфера	Контрольная группа	Локализация ишемического очага	
			правое полушарие	левое полушарие
Белое вещество в лобной области				
NAA	П	20,2 ± 0,7	20,2 ± 0,7	20,3 ± 0,7
	Л	25,2 ± 0,5*	28,5 ± 0,8* [#]	23,0 ± 0,6* ^α
Cr	П	11,5 ± 1,0	14,7 ± 0,9 [#]	13,1 ± 0,5
	Л	13,2 ± 0,5	13,6 ± 0,7	11,7 ± 0,9
Cho	П	11,3 ± 0,7	14,1 ± 0,6 [#]	9,6 ± 0,8 ^α
	Л	11,9 ± 2,6	13,0 ± 0,4	9,1 ± 0,4 ^α
Серое вещество в затылочной области				
NAA	П	22,7 ± 0,8*	22,9 ± 0,8	24,0 ± 0,9
	Л	27,1 ± 0,5*	28,2 ± 0,3*	25,8 ± 0,7 ^α
Cr	П	11,5 ± 0,8	10,0 ± 0,3	13,6 ± 0,3 ^α
	Л	11,9 ± 0,7	16,3 ± 0,6* [#]	11,9 ± 0,6 ^α
Cho	П	6,7 ± 0,6*	7,7 ± 0,5	9,3 ± 0,7 [#]
	Л	9,4 ± 0,5*	10,8 ± 0,5*	10,6 ± 0,4

Примечания (здесь и в табл. 2): * — $P < 0,05$ по сравнению с правым полушарием данной группы, [#] — $P < 0,05$ по сравнению с контролем, ^α — $P < 0,05$ по сравнению с локализацией ишемического очага в правом полушарии.

Исходя из данных табл. 2, у мужчин с локализацией ишемического очага в правом полушарии (по сравнению с локализацией в левом полушарии) достоверно ниже содержание NAA, Cho в затылочной области и Cr, Cho — в лобной. При этом в интактном полушарии содержание Cr ниже только в лобной области. Сравнительный анализ содержания этих метаболитов в правом и левом полушариях у мужчин пожилого возраста КГ свидетельствует о том, что в лобной и затылочной областях правого полушария содержание NAA, достоверно выше, чем в соответствующих областях левого полушария.

Итак, только у мужчин с локализацией ишемического очага в правом полушарии по сравнению с КГ более выраженное, чем у мужчин с локализацией ишемического очага в левой гемисфере, снижение содержания NAA в лобной и затылочной областях пораженного полушария. У больных с локализацией ишемического очага в левом полушарии в пораженном по-

Таблица 2

Содержание отдельных метаболитов в белом веществе лобной области и сером веществе затылочной области у мужчин, перенесших ишемический инсульт, отн. ед.

Метаболит	Геми- сфера	Контрольная группа	Локализация ишемического очага	
			правое полушарие	левое полушарие
Белое вещество лобной области				
NAA	П	23,9 ± 0,4	21,7 ± 0,5 [#]	23,4 ± 0,5 ^α
	Л	21,4 ± 0,5 [*]	21,5 ± 0,5	23,4 ± 0,6 ^{#α}
Cr	П	12,4 ± 0,8	9,5 ± 0,5 [#]	13,4 ± 0,7 ^α
	Л	12,9 ± 1,0	8,9 ± 0,3 [#]	13,5 ± 0,7 ^α
Cho	П	9,9 ± 0,4	9,3 ± 0,4	10,5 ± 0,4
	Л	9,3 ± 0,5	9,2 ± 0,5	13,1 ± 0,5 ^{*#α}
Серое вещество затылочной области				
NAA	П	24,7 ± 0,6 [*]	21,1 ± 0,6 [#]	22,8 ± 1,0
	Л	21,4 ± 0,5 [*]	23,6 ± 0,9	24,9 ± 0,9 [#]
Cr	П	12,4 ± 0,9	11,8 ± 0,9	12,5 ± 0,5
	Л	12,9 ± 1,0	13,9 ± 0,5 [*]	13,2 ± 0,6
Cho	П	9,9 ± 0,5	8,8 ± 0,5	9,5 ± 0,5
	Л	9,3 ± 0,6	10,1 ± 0,5	10,4 ± 0,5

лушарии в лобной области достоверно выше содержание *Cr*, *Cho* по сравнению с правым пораженным полушарем. В интактном полушарии у больных с локализацией ишемического очага в левой и правой гемисфере по сравнению с КГ достоверных изменений содержания этих метаболитов не установлено. Даже у больных с локализацией ишемического очага в правой гемисфере в интактном полушарии отмечается тенденция к увеличению содержания данных метаболитов, что в определенной степени, возможно, является проявлением компенсаторных механизмов метаболизма.

Таким образом, только у мужчин, перенесших ишемический инсульт с локализацией очага в правой гемисфере, отмечается достоверное снижение содержания NAA в лобной и затылочной областях и *Cr* — в лобной области пораженного полушария. У мужчин с локализацией ишемического очага в левом полушарии в реабилитационный период достоверных изменений содержания этих метаболитов в интактном и пораженном полушариях по сравнению с КГ не отмечается.

У женщин и мужчин пожилого возраста выявлены полушарные особенности содержания отдельных метаболитов в лобной и затылочной областях головного мозга. Так, у женщин КГ содержание NAA в затылочной и лобной области левого полушария выше, чем в правом. У мужчин в правом полушарии несколько выше, чем в левом, содержание NAA. Однако полушарные различия у мужчин менее выражены, чем у женщин. Для мужчин и женщин, перенесших ишемический инсульт, также выявлены особенности содержания метаболитов в зависимости от полушарной локализации ишемического очага. У мужчин, перенесших инсульт с локализацией ишемического очага в левом полушарии, в затылочной области пораженного полушария содержание NAA выше, чем в пораженном полушарии у мужчин с локализацией ишемического очага в правом полушарии. Учитывая, что у мужчин пожилого возраста содержание NAA выше в правом полушарии, полушарные особенности содержания этого метаболита обусловлены влиянием ишемического очага. У женщин с локализацией ишемического очага в правой гемисфере содержание NAA в лобной и затылочной области и содержание Cr, Cho в затылочной области пораженного полушария выше, чем в пораженном полушарии при локализации ишемического очага в левой гемисфере. Содержание NAA, Cr в интактном полушарии в затылочной области и содержание NAA в лобной области выше у женщин с локализацией ишемического очага в правом полушарии. Иными словами, у женщин, перенесших инсульт, в левом пораженном и левом интактном полушариях содержание NAA выше, чем в правом пораженном и правом интактном полушариях, что, вероятно, является отражением полушарных особенностей содержания метаболитов у женщин пожилого возраста.

Литература

1. Лунис М., Фишиер М. Визуализация в остром периоде инсульта // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2001. – 2. – С. 4–11.
2. Майкл П., Богуславский Дж. Роль перфузионной КТ в выборе терапевтической тактики при остром инсульте // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2003. – 9. – С. 16–19.
3. Скворцова В. И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2003. – 9. – С. 20–25.
4. Charles H. C., Lazeyras F., Krishnan K. R. Proton spectroscopy of human brain: effects of age and sex // Prog. Neuropsychopharmacology Biol. Psychiatry. – 1994. – 18, № 6. – P. 995–1004.
5. Davis S., Fisher M., Warach S. Magnetic resonance imaging in stroke. – Cambridge: Cambridge University Press, 2003. – 260 p.
6. Fierbach J. B., Schellinger P. D., Heiland S. Stroke MRI. – New York: Springer Verlag, 2003. – 122 p.

7. Gillard J. H., Barker P. B., van Zijl P. C. Oppenheimer S. M. Proton MR spectroscopy in acute middle cerebral artery stroke // Am. J. Neuroradiol. – 1996. – **17**. – P. 873–876.
8. Miura K., Nakamura Y., Miura F. et al. Functional magnetic resonance imaging to word generation task in a patient with Brocar's aphasia // J. Neurol. – 1999. – **246**. – P. 939–942.
9. Noworolski S. M., Nelson S. I., Henry R. G. High spatial resolution ^1H -MRSI and segmented MRI of cortical gray matter and subcortical white matter in three regions of the human brain // Magnetic Resonance Med. – 1999. – **41**, № 1. – P. 21–29.
10. Parsons M. W., Barber P. A., Darby D. G. Combined ^1H -MR spectroscopy and diffusion-weighted MRI improves the prediction of stroke outcome // Neurology. – 2000. – **55**. – P. 498–505.
11. Pineiro R., Pendlebury S. T., Smith S. Relating MRI changes to motor deficit after ischaemic stroke by segmentation of functional motor pathways // Stroke. – 2000. – **31**, № 6. – P. 672–679.
12. Sager T. N., Lcusen H. NAA distribution brain striatum during acute brain ischemia // J. Cereb. Blood Flow Met. – 1996. – **19**, № 2. – P. 164–172.
13. Saunders D. E., Clifton A., Brown M. M. Measurment of infarct size using MRT predicts prognosis in middle cerebral artery infarction // Stroke. – 1995. – **26**, № 12. – P. 2272–2276.
14. Wardlaw J. M., Marschall J., Wild J. Studies of acute ischaemic stroke with proton magnetic resonance spectroscopy: relation between time from onset, neurological deficit, metabolic abnormalities in the infarct, blood flow, and clinical outcome // Stroke. – 1998. – **29**, № 8. – P. 1618–1624.

Поступила 24.03.2005

HEMISPHERIC AND SEX DIFFERENCES OF CHANGES IN THE CONTENT OF SOME METABOLITES IN THE FRONTAL AND OCCIPITAL PARTS OF THE BRAIN IN THE GERIATRIC PATIENTS WHO EXPERIENCES ISCHEMIC STROKE

V. V. Kuznetsov, Z. Z. Rozhkova*

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

* Scientific-Diagnostic Center "Health of the Elderly"
AMS Ukraine, 04050 Kiev

Hemispheric and sex differences in the content of N-acetyl aspartate (NAA), creatine (Cr) and choline (Cho) were investigated in 132 elderly men and 55 elderly women, who suffered an ischemic stroke, and in 50 apparently healthy men and 43 apparently healthy women of respective age using ^1H -MPC on chromatograph 1,5 T Magnetom vision plus (Siemens). NAA content was found to be higher in the two areas of the left hemisphere in women, and in right hemisphere — in men. In men with the right hemisphere stro-

ke the decrease in the NAA content was more marked compared to men with the localization of ischemic focus in the left hemisphere. In women with a right-side ischemic stroke the NAA content in the occipital white matter of the affected and intact hemispheres was lower and the grey matter — higher, compared to women who suffered a left-side stroke. The contents of Cr and Cho in the occipital part of the affected hemisphere were higher vs. the affected hemisphere in the left-side ischemic stroke. The results obtained suggest that the NAA, Cr and Cho contents in men and women of the control group have sex differences, while a decrease in the contents of these metabolites in the post-stroke men and women was determined by the hemispheric localization of the ischemic focus.

“Пробл. старения и долголетия”, 2005, 14, № 2. – С. 160–167

УДК 616.25–002.155–07:541.135:577.17.049

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЛЕКТРОЛИТНЫХ И МИКРОЭЛЕМЕНТНЫХ КОЭФФИЦИЕНТОВ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭКССУДАТИВНЫХ ПЛЕВРИТОВ У БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Н. С. Опанасенко

Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского
АМН Украины, 03110 Киев

При обследовании 29 больных в возрасте от 30 до 73 лет с экссудативными плевритами (15 — с мезотелиомой плевры, 14 — с туберкулезным плевритом) методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии выявлены достоверные различия в концентрации Cd, Cu, Ca, K, Na в плазме крови и плевральном экссудате. При значениях коэффициента соотношения их концентраций 0,4 и меньше (для Cd), 0,79 и больше (для Cu), 1,09 и больше (для Ca), 0,5 и меньше (для K), 0,72 и меньше (для Na) диагностировали плеврит туберкулезного генеза; при значениях 2,15 и больше (для Cd), 0,59 и меньше (для Cu), 0,72 и меньше (для Ca), 2,15 и больше (для K), 1,93 и больше (для Na) диагностировали плеврит онкологического (мезотелиомного) генеза. Полученные данные свидетельствуют, что уровень Cd, Cu, Ca, K, Na в плазме крови и экссудате у больных с мезотелиомой плевры отличается от такового при туберкулезном плевrite, а коэффициенты соотношения их концентраций могут служить критериями дифференциальной диагностики плевритов разной этиологии.

В последнее время отмечено возрастание заболеваемости экссудативными плевритами (ЭП), особенно специфического туберкулезного (СП) и онкологического генеза. Среди последних значительный процент составляет

© Н. С. Опанасенко, 2005.

злокачественная мезотелиома плевры (МП), особенно у больных пожилого возраста [3, 5, 8–10].

Дифференциальная диагностика ЭП осложнена идентичностью их клинико-рентгенологических проявлений, сопутствующей кардиальной патологией, особенно у людей среднего и пожилого возраста. Стандартные клинико-рентгенологические методы обследования позволяют определить лишь наличие жидкости в плевральной полости, но не ее этиологию.

Наиболее информативным методом диагностики ЭП является торакоскопия с цитологическим и гистологическим исследованием биоптата. Информативность данной методики, по данным разных авторов, составляет от 88,3 % до 98,6 % [1, 3, 9, 11]. Однако данный способ имеет следующие недостатки: в ряде случаев данную манипуляцию выполнить невозможно (пожилой или старческий возраст, тяжелая сопутствующая патология, выраженный спаечный процесс, небольшой размер остаточной плевральной полости, расположение ее в междолевой борозде или зоне "A"); значительное количество серьезных осложнений и даже летальность.

Еще более информативным методом диагностики данной патологии (около 100 %) является открытая биопсия плевральных листков. Но данная манипуляция имеет еще больше противопоказаний к ее проведению и более высокий уровень осложнений и летальности по сравнению с торакоскопией.

Наиболее используемым методом диагностики ЭП является плевральная пункция с цитологическим исследованием плевральной жидкости. Небольшая травматичность позволяет применять его практически во всех случаях. Однако небольшой процент верификации заключительного диагноза (25–36 %) ограничивает возможности данной методики [1, 3, 9, 11].

ЭП различной этиологии, как и другие биологические жидкости, содержат все форменные элементы крови, белки, углеводы, жиры, а также различные микроэлементы [4, 5]. Ввиду того, что при патологических процессах объем плевральной жидкости может повышаться до нескольких литров в одном гемитораксе, могут возникать состояния, связанные с дефицитом того или иного компонента плазмы крови (возникновение болезней дефицита). Этот фактор необходимо также учитывать при ограниченных возможностях компенсаторных сил организма у ослабленных больных, пациентов пожилого возраста и перед возможным оперативным вмешательством.

В настоящее время продолжается поиск новых диагностических критериев для установления этиологии ЭП, особенно в тех случаях, когда применение инвазивных методик ограничено или невозможно. Наиболее важным является выявление таких показателей, которые позволили бы дифференцировать плевриты злокачественного генеза. Наиболее часто

для этого авторы исследуют связь между полученными показателями плазмы крови и плевральным экссудатом с применением соответствующих коэффициентов. В литературе последних лет нами найдены сообщения об изучении системы комплемента и продуктов ее активации в плевральной жидкости, системы эйкозаноидов и ее взаимосвязи с клиническими параметрами, определении специфичности и чувствительности различных маркеров опухоли в плазме крови и плевральном выпоте, а также об определении уровня различных микроэлементов и тяжелых металлов [7, 8, 10].

E. R. Salomaa и соавт. [10], изучая систему комплемента и продукты ее активации в плевральной жидкости (включая растворимый конечный комплекс *SC5b-9*), установили, что данная система активируется значительно сильнее при ревматоидных плевритах (активация идет как классическим, так и альтернативным путем), а для дифференциальной диагностики ревматоидного, туберкулезного и опухолевого плевритов наиболее информативны такие показатели, как *SC5b-9*, а также коэффициент *C4d/C4*.

T. Nakano и соавт. [7], изучая корреляцию уровня интерлейкина-6 в плазме крови и экссудате с содержанием острофазовых белков, показали, что при мезотелиоме его уровень достоверно выше, чем при adenокарциноматозном плеврите. Уровень интерлейкина-6 достоверно коррелировал с уровнем острофазовых протеинов и выраженностю тромбоцитоза. Особенно это было заметно при исследовании плеврального экссудата, в котором уровень интерлейкина-6 при мезотелиоме превышал таковой при железнистом раке и был в 60–1400 раз выше, чем в плазме крови. Это доказывает, что воспалительные реакции при мезотелиоме обеспечиваются попаданием значительного количества интерлейкина-6 в систему кровообращения из плеврального выпота. Однако авторы показали, что подобные изменения происходят и при туберкулезном плеврите; к тому же они не могут служить критериями дифференциальной диагностики при туберкулезном и мезотелиомном выпоте.

При изучении диагностической информативности опухолевых маркеров *CEA*, *CA 15–3* и *CYFRA 21–1* в плевральном выпоте *S. Romero* и соавт. [8] установили, что наибольшей чувствительностью обладает *CEA* (57 %), а наиболее низкой — *CYFRA 21–1* (23 %). Однако авторы установили также, что комбинированное определение всех опухолевых маркеров в плазме крови является более информативным и может с успехом заменить данные, полученные при анализе плеврального экссудата.

Необходимость определения уровня микроэлементов в плевральном экссудате и плазме крови подчеркивается исследованиями *W. Dome* и соавт. [5], в которых показано, что 1 кг плеврального выпота содержит от 10 до 30 % общего количества микроэлементов, находящихся в циркулирующей крови. Кроме того, микроэлементы являются активаторами или ингибиторами ферментативных реакций, то есть они могут влиять на

проницаемость клеточной мембраны, а также изменять конфигурацию белковой молекулы, что, в свою очередь, может влиять на процесс канцерогенеза. При определении уровней 14 микроэлементов в плевральном экссудате у 17 больных этими авторами было показано следующее: концентрация *Rb* и *Cs* в экссудате не отличалась от таковой в плазме крови и соответствовала нормальному уровню; концентрация *Mg*, *Ca*, *Sr*, *Ba* была значительно ниже в плевральном выпоте (на 18, 26, 14 и 88 %, соответственно); концентрация *Co*, *Cu*, *Mn*, *Mo*, *Sn*, *Zn* была несколько ниже в содержимом плевральной полости, хотя в некоторых анализах уровень *Co*, *Mn*, *Mo* или *Zn* был выше в экссудате; концентрация *Pb* обычно была выше в плевральном экссудате. Было также отмечено, что уровень *Ca*, *Cu* и *Zn* в экссудате позитивно коррелировал с концентрацией в нем белка. Однако авторы не определяли уровень микроэлементов у больных с разной этиологией выпота (добро- или злокачественные).

Подобные исследования провели *F. Teksen* и соавт. [12], определяя уровень *Se*, *Cu*, *Zn* и *Mg* в плазме крови и плевральном экссудате у больных с доброкачественными и злокачественными выпотами. Было установлено, что концентрация *Cu* и *Mg* в плазме крови была достоверно выше, чем в плевральном экссудате, причем как при доброкачественных, так и онкологических плевритах. Однако достоверных различий между группами не было выявлено. На основании этих исследований авторы сделали вывод, что уровень микроэлементов в плевральном экссудате и плазме крови не может служить диагностическим критерием для установления природы плеврального выпота.

В связи с высказанным целью нашей работы было определение диагностической информативности уровней некоторых микроэлементов в плевральном экссудате и плазме крови при туберкулезном и мезотелиомном выпотах и расчет коэффициента их соотношения (для каждого микроэлемента и электролита) для повышения точности и специфичности способа диагностики ЭП туберкулезного и мезотелиомного генеза, сокращения сроков дифференциальной диагностики и более раннего начала этиопатогенетического лечения.

Обследуемые и методы. У 29 больных с ЭП в возрасте от 30 до 73 лет (15 — с МП, 14 — с СП) определяли концентрацию тяжелых металлов и электролитов (*K*, *Na*, *Ca*, *Mg*, *Cd*, *Cu*, *Fe*, *Zn*, *Pb*) в плазме крови и плевральном экссудате методом атомно-адсорбционной спектрофотометрии в пластине на приборе Северодвинского ОКБА “Сатурн-3” [2, 4, 6, 13]. Для каждого микроэлемента и электролита рассчитывали коэффициент соотношения их концентрации в плазме крови и плевральном экссудате (таблица).

Количество больных с СП в разных возрастных группах было практически одинаковым: от 30 до 40 лет — 3 чел., от 40 до 50 лет — 3 чел., от 50 до 60 лет — 4 чел., старше 60 лет — 4 чел. Значительных

**Концентрация электролитов и микроэлементов в плазме крови
и плевральном экссудате у больных с плевритами разного генеза, мкг/л**

Среда	Na	K	Ca	Mg	Fe	Zn	Cu	Cd	Pb
Мезотелиома плевры (<i>n</i> = 15)									
Плазма крови	4226,7±618,8	420,0±11,5	176,7±34,8	49,0±8,9	0,8±0,3	0,8±0,1	1,1±0,2	0,053±0,003	0,22±0,04
Экссудат	2180,0±194,2*	158,7±2,4*	243,0±14,5*	42,0±3,5	0,8±0,2	1,4±0,4	1,9±0,4	0,025±0,003*	0,19±0,03
Туберкулезный плеврит (<i>n</i> = 14)									
Плазма крови	2517,7±457,6*	203,5±40,7#	300,0±80,2	43,0±8,7	1,3±0,3	1,1±0,2	1,3±0,2	0,02±0,005#	0,24±0,05
Экссудат	3480,0±617,5*	395,3±28,7**	276,0±46,0	59,6±9,6#	0,9±0,3	1,4±0,2	1,7±0,1	0,05±0,003##	0,30±0,06

Примечания: * — $P < 0,05$ по сравнению с плазмой крови, # — $P < 0,05$ по сравнению с мезотелиомой плевры.

различий по клиническому течению заболевания в этих группах отмечено не было.

Среди больных с МП, напротив, преобладали лица пожилого возраста — 11 чел. (73,4 %), 4 больных (26,6 %) были в возрасте 30–40 лет. В этих возрастных группах выявлены разные клинические варианты протекания патологии. Так, для молодых больных при относительно непродолжительном анамнезе заболевания на фоне быстрого накопления жидкости характерными были наличие резко выраженного интоксикационного и болевого синдромов, фебрильной гипертермии, дыхательной недостаточности, а также значительная потеря массы тела за последние 3 мес. Для пожилых больных при более длительном анамнезе патологии характерной была стертая картина заболевания: возникновение признаков дыхательной недостаточности, при накоплении значительного количества жидкости в плевральной полости. И если проведение плевральной пункции пожилым больным способствовало значительному и длительному облегчению общего состояния, то для лиц молодого возраста данная манипуляция имела очень кратковременный эффект (как правило, гипертермия, интоксикация и боли сохранялись).

Результаты и их обсуждение. У больных с МП в плазме крови выявлена более высокая концентрация Cd, K, Na, чем в экссудате. Уровень Cu и Ca, напротив, был выше в экссудате. У больных с СП выявлена более высокая концентрация Cd, Cu и K в экссудате по сравнению с плазмой крови.

Установлено, что концентрация Cd, K и Na в крови у больных с МП достоверно выше, чем у больных с СП; концентрация Pb, Cd, K, Na в экссудате больных с МП была достоверно ниже, чем у больных с СП. В ходе исследования была обнаружена тенденция к более низкому уровню Fe в плазме крови и экссудате при МП по сравнению с СП, что может объясняться эффектом интенсивного поглощения железа опухолью.

В дальнейшем для каждого из 5 элементов (Cd, Cu, Ca, K, Na) рассчитывали коэффициент соотношения их концентрации в плазме крови и плевральном экссудате. При значениях коэффициентов 0,4 и меньше (для Cd), 0,79 и больше (для Cu), 1,09 и больше (для Ca), 0,5 и меньше (для K), 0,72 и меньше (для Na) диагностировали плеврит туберкулезного генеза; при значениях 2,15 и больше (для Cd), 0,59 и меньше (для Cu), 0,72 и меньше (для Ca), 2,15 и больше (для K), 1,93 и больше (для Na) диагностировали плеврит онкологического, т. е. МП-генеза.

Следует отметить, что коэффициент соотношения концентраций для одного отдельно взятого микроэлемента или электролита не может служить диагностическим критерием для дифференциальной диагностики плевральных выпотов. Только комплексное использование 5 данных показателей позволяет выявить генез плеврита.

Таким способом 15 больным нами был выставлен диагноз мезотелиомы плевры, а 14 — туберкулеза плевры. В дальнейшем все диагнозы были подтверждены гистологическим исследованием плевральных биоптатов, полученных при торакоскопии.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что уровень Cd, Cu, Ca, K, Na в плазме крови и экссудате у больных с МП отличается от такового при СП, а коэффициенты соотношения концентраций микроэлементов и электролитов могут служить критериями дифференциальной диагностики плевритов разной этиологии. Изменения каждого из этих элементов могут быть неспецифичными и обнаруживаться при доброкачественной патологии. Но, возможно, комплексная оценка концентрации и соотношения этих элементов приблизит нас к решению проблемы ранней диагностики злокачественных опухолей.

Литература

1. Лайт Р. У. Болезни плевры: Пер с англ. – М.: Медицина, 1986. – 376 с.
2. Прайс В. Аналитическая атомно-адсорбционная спектрометрия. – М.: Мир, 1976. – 356 с.
3. Шмелев Е. И. Дифференциальная диагностика плевритов // Рус. мед. журн. – 1999. – 7, № 5. – С.81–89.
4. Dobrovolsky L., Vitte P., Belashova I. et al. Blood lead monitoring studies in Chernobyl region in 1992 // Trace element in man and animals. Tema 8. (May 16th–21st, 1993, Dresden, 1993). – Dresden: Friedrich-Schiller University, 1993. – P. 140.
5. Dome W., Krachler M., Schlagenhaufer C. et al. Trace elements in pleural effusions // J. Trace Elements in Med. & Biol. – 1997. – 11, № 4. – P. 232–238.
6. Harker M. M., Humbler T. L., Mahler D. J. Determination of copper and zinc in biological material // Clin.Chem. – 1967. – 13, № 40. – P. 40–45.
7. Nakano T., Chahinian A. P., Shinjo M. et al. Interleukin 6 and its relationship to clinical parameters in patients with malignant pleural mesothelioma // Br. J. Cancer. – 1998. – 77, № 6. – P. 907–912.
8. Romero S., Fernandez C., Arriero J. M. et al. CEA, CA 15–3 and CYFRA 21–1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions // Eur. Respirat. J. – 1996. – 9, № 1. – P. 17–23.
9. Sahn S. A. Pleural diagnostic techniques // Current Opinion in Pulmonary Medicine. – 1995. – 1, № 1. – P. 324–330.
10. Salomaa E. R., Viander M., Saarelaanta T., Terho E. O. Complement components and their activation products in pleural fluid // Chest. – 1998. – 114, № 3. – P. 723–730.
11. Salyer W. R., Eggleston J. C., Erosan Y. S. Efficacy of pleural needles biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasms involving pleura // Chest. – 1975. – 67, № 3. – P. 536–539.
12. Teksen F., Mungan D., Sayal A. et al. Serum and pleural fluid selenium, copper, zinc, and magnesium levels in malignant and nonmalignant pleural diseases // Respiration. – 1996. – 63, № 1. – P. 25–27.
13. Yenisey C., Fadiloglu M., Onyural B., Erer F. O. Clinical evaluation of copper and ceruloplasmin levels in effusions of malignant and benign origin // Biochem. Soc. Transactions. – 1995. – 23, № 4. – P. 606S.

Поступила 17.03.2004

USE OF ELECTROLYTE AND MICROELEMENT COEFFICIENTS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF EXUDATIVE PLEURITES IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE

N. S. Opanasenko

G. G. Yanovsky Institute of Phthisiatry and Pulmonology
AMS Ukraine, 03110 Kiev

Examination of 29 patients aged 30–73 with exudative pleurites (15 — with malignant mesothelioma, 14 — with TB pleuritis) using nuclear absorption spectrophotometry revealed significant differences in the concentrations of Cd, Cu, Ca, K, Na in the blood plasma and pleural exudates. At values of the correlation coefficient of their concentrations of 0,4 and less (for Cd), 0,79 and over (for Cu), 1,09 and over (for Ca), 0,5 and less (for K), 0,72 and less (for Na) a pleuritis of TB genesis was diagnosed; at 2,15 and over (for Cd), 0,59 and less (for Cu), 0,72 and less (for Ca), 2,15 and over (for K), 1,93 and over (for Na) a pleuritis of oncological (mesotheliomic) genesis. The data obtained showed that the levels of Cd, Cu, Ca, K, Na in the blood plasma and effusion in patients with malignant mesothelioma differed from those of TB pleuritis, while correlation coefficients of their concentrations may serve as criteria for differential diagnosis of pleurites of varying etiology.

СОЦИАЛЬНАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРОГИГИЕНА

“Пробл. старения и долголетия”, 2005, **14**, № 2. – С. 168–176

УДК 612.67+612.39] (477)

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ И СТАРЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ

**Т. М. Семесько, Ю. Г. Григоров, Л. Л. Синеок,
В. В. Кузнецов**

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

Методом суточного воспроизведения изучено фактическое питание 1957 сельских жителей в возрасте 40–59 лет, проживающих в различных регионах Украины. Анализ полученных данных дает основание утверждать, что если расположить фактическое питание обследуемых (как мужчин, так и женщин) в порядке убывания его значимости в сохранении здоровья, то наблюдается следующая тенденция: наиболее благоприятное фактическое питание наблюдается в Западном регионе, хуже — в Центральном и наименее благоприятное — в Южном регионе, что подтверждается разной степенью старения жителей этих регионов.

Если разные этносы проживают в одинаковых условиях среды, но имеют различный уровень здоровья, то вполне логично предположить, что существенное значение в этом принадлежит наследственности (особенностям обменных, функциональных процессов, регуляции и т. д., предрасполагающих к развитию той или иной патологии или к сдерживанию ее развития). Ранее нами были проанализированы и установлены этнические особенности питания и здоровья различных групп населения Украины [2, 3, 4, 9]. Но если представители одного и того же этноса проживают в разных условиях среды и имеют различный уровень здоровья и заболеваемости, то существенное значение приобретает не столько выяснение генетической

© Т. М. Семесько, Ю. Г. Григоров, Л. Л. Синеок, В. В. Кузнецов, 2005.

предрасположенности к той или иной патологии, а степень влияния социально-гигиенических факторов, в том числе питания, на выраженность и распространенность возрастзависимой патологии.

Цель работы — изучение региональных особенностей питания людей трудоспособного возраста одной этнической группы (украинцы), а также выявление роли фактора питания в состоянии здоровья и степени постарения.

Обследуемые и методы. Региональные особенности питания изучены у 1597 сельских жителей трудоспособного возраста (40–59 лет) украинской национальности, проживающих в Центральном (Киевская, Черкасская области), Южном (Одесская, Николаевская области) и Западном (Закарпатская, Черновицкая, Львовская области) регионах Украины. Учитывая роль сезонных колебаний в используемом наборе продуктов, исследования проведены в один и тот же сезон года — летне-осенний.

Фактическое питание изучали методом суточного воспроизведения с дополнительным применением анкетно-весового метода. Пищевые компоненты и энергоемкость питания рассчитывали с использованием таблиц химического состава и пищевой ценности продуктов [10, 11] по специальному разработанной компьютерной программе. Биологический возраст определяли по [1], степень постарения — как разницу между биологическим и должным биологическим возрастом. Статистическую обработку данных производили с использованием стандартного пакета “Статистика”.

Результаты и их обсуждение. Региональные особенности среднесуточного набора продуктов обследуемых представлены в табл. 1. Как видно из представленных в таблице данных, в питании украинцев, проживающих в Центральном и Южном регионах, преобладают хлебобулочные изделия, излишне много потребляется сахара, животных жиров, мяса, яиц и алкогольных напитков (особенно в Южном регионе), в 4–5 раз меньше рекомендуемого потребление растительных масел. Питание в Западном регионе отличается высоким потреблением зернобобовых, кукурузы, молока, овощей, грибов (как источник растительного белка); сравнительно низким включением в ежесуточный рацион сахара (как источника простых углеводов), животных жиров, мяса, яиц, алкоголя. Следует отметить, что одни и те же тенденции характерны как для людей зрелого (40–59 лет), так и для людей пожилого возраста [5], что еще раз подчеркивает закономерность выявленных региональных особенностей питания.

На основании анализа многочисленных эпидемиологических, клинических и экспериментальных данных [7, 8, 12–17] сложилось представление о наборе продуктов, который обеспечивает наиболее рациональное соотношение и состав химических элементов пищи, удовлетворяющих физиологические потребности организма в различных нутриентах. Этим

Таблица 1

Среднесуточный набор продуктов питания сельских жителей в возрасте 40–59 лет, проживающих в разных регионах Украины, г/сут

Продукты	Центральный	Южный	Западный
Зернобобовые	43,9 ± 3,7	47,1 ± 4,5	59,4 ± 6,2 ^{*#}
Хлеб	316,6 ± 12,6	350,3 ± 14,9 [*]	285,8 ± 12,6 ^{*#}
Сахар	47,3 ± 2,8	46,1 ± 3,0	39,5 ± 2,8 ^{*#}
Молоко	365,2 ± 25,3	174,1 ± 20,6 [*]	460,7 ± 22,8 ^{*#}
Жиры жив.	36,2 ± 2,1	29,9 ± 1,7 [*]	23,8 ± 2,0 ^{*#}
Жиры раст.	5,9 ± 0,8	7,3 ± 0,9	9,7 ± 1,0 ^{*#}
Овощи	452,5 ± 20,4	379,6 ± 17,5 [*]	461,1 ± 18,9 [#]
Фрукты	123,0 ± 12,6	81,4 ± 8,2 [*]	51,7 ± 9,0 ^{*#}
Грибы	0,2 ± 0,2	0 [*]	8,9 ± 3,0 ^{*#}
Мясо	114,1 ± 9,1	184,2 ± 12,1 [*]	70,7 ± 6,5 ^{*#}
Яйца	26,5 ± 3,7	24,7 ± 3,2	20,4 ± 2,6
Алкоголь (спирт 96 ⁰), мл/сут	22,5 ± 6,3	107,9 ± 18,0 [*]	18,2 ± 4,9 [#]
Рыба	14,4 ± 4,5	16,3 ± 5,4	0,6 ± 0,3 ^{*#}

Примечания (здесь и в табл. 2–6): * — $P < 0,05$ по сравнению с Центральным регионом, [#] — $P < 0,05$ по сравнению с Южным регионом.

требованиям соответствует молочно-растительное питание. Существенное представительство в таком питании принадлежит зернобобовым и молочным продуктам (предпочтительно с низким содержанием жира), растительным маслам, овощам, фруктам, рыбе и рыбным продуктам с ограничением сахара, животных жиров, мяса, алкоголя. С этих позиций наиболее предпочтительно питание обследуемых в Западном регионе Украины. То есть по своим характеристикам среднесуточный набор продуктов в Центральном и Южном регионах гораздо хуже по сравнению с Западным (с учетом их возможного влияния на состояние здоровья).

В дальнейшем, учитывая доказанные в многочисленных исследованиях различия в наборе продуктов не только по возрастному признаку, но и половому, в основе чего лежат сугубо биологические причины, мы остановились на анализе фактического питания мужчин и женщин отдельно (табл. 2–3). Наиболее характерными особенностями питания женщин по сравнению с мужчинами является сниженное потребление хлебопродуктов, мясопродуктов и алкоголя, что закономерно проявляется во всех изучаемых регионах. Кроме того, в возрастной группе 40–59 лет половые различия в уровне потребления различных продуктов более выражены, чем в возрастной группе 60–79 лет [5–7].

Для выяснения роли региональных особенностей питания в формировании уровня здоровья и процессах старения большое значение имеет

Таблица 2

Среднесуточный набор продуктов питания сельских мужчин в возрасте 40–59 лет, проживающих в разных регионах Украины, г/сум

Продукты	Центральный	Южный	Западный
Зернобобовые	52,7 ± 6,5	47,7 ± 7,8	59,5 ± 10,9
Хлеб	417,4 ± 23,5	430,5 ± 27,2	368,5 ± 25,4 ^{*#}
Сахар	52,3 ± 4,5	40,7 ± 4,6 [*]	39,0 ± 4,5 [*]
Молоко	419,8 ± 46,7	175,4 ± 36,4 [*]	501,6 ± 43,0 [#]
Жиры жив.	46,2 ± 4,0	37,5 ± 2,8 [*]	31,9 ± 4,3 [*]
Жиры раст.	4,8 ± 1,3	7,9 ± 1,6 [*]	8,4 ± 1,5 [*]
Овощи	535,1 ± 37,7	451,4 ± 30,6 [*]	517,5 ± 34,0 [#]
Фрукты	115,6 ± 18,7	68,9 ± 11,6 [*]	35,5 ± 8,5 ^{*#}
Грибы	0	0	12,1 ± 5,4 [#]
Мясо	167,0 ± 18,6	273,6 ± 23,8 [*]	101,6 ± 13,0 ^{*#}
Яйца	33,1 ± 7,1	31,8 ± 6,4	26,0 ± 5,4
Алкоголь (спирт 96 ⁰), мл/сум	55,4 ± 16,1	99,0 ± 41,5 [*]	45,1 ± 12,8 [#]
Рыба	23,8 ± 11,4	8,4 ± 4,6	0,9 ± 0,7 ^{*#}

Таблица 3

Среднесуточный набор продуктов питания сельских женщин в возрасте 40–59 лет, проживающих в разных регионах Украины, г/сум

Продукты	Центральный	Южный	Западный
Зернобобовые	38,9 ± 4,4	47,0 ± 5,6	59,4 ± 7,6 [*]
Хлеб	260,4 ± 12,0	299,9 ± 15,5 [*]	238,3 ± 11,7 [#]
Сахар	44,6 ± 3,0	49,6 ± 3,9	39,7 ± 3,6 [#]
Молоко	334,8 ± 29,4	173,2 ± 24,6 [*]	437,2 ± 25,9 ^{*#}
Жиры жив.	30,6 ± 2,4	25,1 ± 2,0 [*]	19,1 ± 1,9 ^{*#}
Жиры раст.	6,5 ± 0,9	6,9 ± 1,1	10,5 ± 1,3 ^{*#}
Овощи	406,5 ± 23,0	334,5 ± 20,0 [*]	428,7 ± 22,2 [#]
Фрукты	127,2 ± 16,8	89,3 ± 11,1	61,1 ± 13,3 ^{*#}
Грибы	0,4 ± 0,4	0	7,1 ± 3,7 ^{*#}
Мясо	84,6 ± 8,8	127,9 ± 9,8 [*]	53,0 ± 6,7 ^{*#}
Яйца	22,8 ± 4,2	20,3 ± 3,4	17,2 ± 2,7
Алкоголь (спирт 96 ⁰), мл/сум	4,2 ± 2,2	25,3 ± 6,1 [*]	3,0 ± 1,4 [#]
Рыба	9,1 ± 3,0	21,4 ± 8,4 [*]	0,4 ± 0,4 ^{*#}

анализ химического состава пищевых рационов по широкому спектру основных пищевых веществ, макро- и микронутриентов, витаминов, минеральных компонентов, антиоксидантов, а также сопоставление его с состоянием здоровья. Данные о региональных особенностях содержания основных пищевых веществ и общей энергоемкости питания (с учетом пола обследуемых) приведены в табл. 4–5.

Таблица 4

Содержание основных пищевых веществ в среднесуточных рационах и энергоемкость питания сельских мужчин в возрасте 40–59 лет, проживающих в разных регионах Украины

Пищевые вещества	Центральный	Южный	Западный
Белки раст., г/сум	48,6 ± 2,1	50,5 ± 2,7	48,0 ± 2,3
Белки жив., г/сум	46,2 ± 4,0	52,7 ± 3,2	40,0 ± 2,1 *#
Белки всего, г/сум	94,8 ± 5,4	103,0 ± 4,7	88,0 ± 3,9 #
Жиры раст., г/сум	13,6 ± 1,5	17,1 ± 1,9 *	16,6 ± 1,6 *
Жиры жив., г/сум	132,1 ± 0,5	145,5 ± 11,8	96,7 ± 7,0 *#
Жиры всего, г/сум	146,4 ± 10,5	162,7 ± 11,8	113,3 ± 7,1 *
Углеводы, г/сум	403,5 ± 16,0	384,8 ± 19,9	360,7 ± 15,3 *
Энергоемкость, ккал/сум	3337 ± 159	3487 ± 124	2800 ± 118 *

Таблица 5

Содержание основных пищевых веществ в среднесуточных рационах и энергоемкость питания сельских женщин в возрасте 40–59 лет, проживающих в разных регионах Украины

Пищевые вещества	Центральный	Южный	Западный
Белки раст., г/сум	34,5 ± 1,5	35,9 ± 1,4	36,3 ± 1,3
Белки жив., г/сум	29,3 ± 2,0	33,6 ± 2,1 *	26,7 ± 1,5 #
Белки всего, г/сум	63,8 ± 2,8	69,5 ± 2,9 *	63,0 ± 2,2 #
Жиры раст., г/сум	14,4 ± 1,3	15,6 ± 1,6	16,6 ± 1,3
Жиры жив., г/сум	82,6 ± 4,8	83,8 ± 5,3	71,3 ± 3,9 *#
Жиры всего, г/сум	97,1 ± 5,0	99,5 ± 5,8	87,0 ± 3,9 *#
Углеводы, г/сум	295,2 ± 12,7	311,3 ± 12,1	288,4 ± 9,3 #
Энергоемкость, ккал/сум	2252 ± 85	2567 ± 71	2087 ± 68 *#

Потребность в энергии взрослого населения определяется его энерготратами. В зависимости от интенсивности физического труда рекомендовано подразделение всего населения на 4 группы (работники сельского хозяйства принадлежат к IV группе, энергоемкость их пищи в возрасте 40–59 лет должна составлять 3400 ккал для мужчин и 2800 ккал — для женщин). В основу оценки энергоемкости пищи у обследуемого контингента и легли эти регламентации, согласно которым у сельских мужчин Западного региона калорийность рационов существенно ниже рекомендуемых величин, а Центрального и Южного — приближается к ним. Ни в одной группе обследуемых женщин в возрасте 40–59 лет энергоемкость пищи не приближалась к рекомендованной норме 2800 ккал/сум. Наибольший дефицит энергоемкости наблюдался у женщин Западного региона.

При анализе жировых компонентов пищи следует отметить, что только в Западном регионе их количество и соотношение между животными и растительными жирами соответствовали рекомендуемым нормам. В Центральном и Южном регионах количество жира в питании мужчин и женщин было выше, соответственно, на 29 % и 43 %; количество растительного жира в питании мужчин Центрального региона составляло 9,3 %, женщин — 14,8 %, а Южного региона — 10,5 % и 15,7 %, соответственно, вместо рекомендуемых 30–35 % от общего количества жира. Такая жировая направленность рационов питания в Центральном и Южном регионах Украины повлекла за собой как увеличение холестерина пищи (в 1,5–2 раза), так и низкое соотношение полиненасыщенных и насыщенных жирных кислот (0,3–0,4 вместо рекомендуемого 1,0).

Количество белка в рационе мужчин всех регионов практически соответствовало возрастным нормам, тогда как у всех женщин можно констатировать недостаток белка в среднем на 20 %.

Углеводный компонент пищи в Центральном и Южном регионах характеризуется значительным потреблением простых легкоусвояемыхmono- и дисахаридов и низким — пищевых волокон. Так, в Западном регионе содержание моно- и дисахаридов (г/сут) как у мужчин ($74,6 \pm 5,6$), так и у женщин ($66,4 \pm 3,9$) соответствовало рекомендуемым величинам. В Центральном и Южном регионах эти величины были значительно выше: у мужчин — $116,7 \pm 6,7$ и $94,1 \pm 5,7$, у женщин — $94,0 \pm 4,7$ и $104,9 \pm 3,7$, соответственно. Содержание клетчатки в рационах жителей Западного региона в среднем составляло 12,8–10,8 г/сут, Центрального — 8,9–7,3 г/сут, а Южного — 6,4–5,4 г/сут.

Содержание витамина C в пищевых рационах жителей всех изучаемых регионов соответствовало рекомендуемым величинам. Дефицит витамина E установлен в питании как мужчин (на 14 %), так и женщин (на 33 %) Центрального и Южного регионов. В этих же регионах выявлен дефицит тиамина в питании женщин (на 7–10 %), рибофлавина — у мужчин и женщин (в среднем в 2 раза), холина и фолацина (на 6–8 %) — у женщин.

Содержание минеральных элементов в рационе жителей Западного региона соответствовало или приближалось к рекомендуемым нормам. В Центральном и Южном регионах установлен дефицит кальция у мужчин и женщин (на 17–40 %), у женщин — магния (на 4,5–11,0 %), марганца (на 12–22 %) и цинка (на 13 %).

Украина — государство с разнообразными климато-географическими зонами, различными уровнями социально-экономического развития регионов, для которых характерны также различия в продолжительности жизни и состоянии здоровья (табл. 6). Как видно из этой таблицы, степень постарения мужчин во всех регионах выше, чем степень постарения женщин. Как у мужчин, так и у женщин наиболее высокая степень постарения отмечается в Центральном и Южном регионах, а наименее значимая —

Таблица 6

**Степень постарения сельских жителей в возрасте 40–59 лет,
проживающих в разных регионах Украины**

Показатель	Центральный (n = 466)	Южный (n = 531)	Западный (n = 600)
Количество обследуемых			
мужчины	158	183	239
женщины	308	348	361
Календарный возраст, лет			
мужчины	47,6 ± 3,0	45,7 ± 2,5	51,2 ± 4,1
женщины	44,8 ± 2,7	42,8 ± 3,7	50,1 ± 3,8
Степень постарения, лет			
мужчины	+9,1 ± 0,6	+8,6 ± 0,5	+7,2 ± 0,5 ^{*#}
женщины	+5,1 ± 0,4	+5,3 ± 0,4	+4,1 ± 0,4 ^{*#}

в Западном (что можно в какой-то степени объяснить наличием в выборке “долгожительских” районов с высоким процентом лиц, стареющих по замедленному типу).

Если учесть, что уровень образования, условия жизни и характер труда, социальная и медицинская помощь примерно одинаковы у жителей всех регионов, то возможно предположить влияние на процесс постарения других факторов, в частности особенностей питания. Следует отметить, что в Западном регионе почти все жители, невзирая на возраст, строго придерживаются культовых традиций христианства, в частности постов, во время которых запрещается употребление жиров и продуктов животного происхождения. К тому же жители Западного региона в отличие от Центрального и Южного меньше потребляют алкогольных напитков; их питание носит молочно-растительный характер и в целом отвечает требованиям геродиететики. Питание сельских жителей Западного региона Украины по своим характеристикам весьма сходно с особенностями питания сельских жителей Абхазии и Азербайджана (большое количество овощей, фруктов, молочнокислых продуктов, зернобобовых, низкое потребление сахара), где выявлен высокий уровень долгожительства [2, 3, 5, 7]. Все это указывает на общебиологическую закономерность роли питания в сохранении здоровья и продления жизни человека.

Если расположить фактическое питание обследуемых (как мужчин, так и женщин) в порядке убывания его значимости в сохранении здоровья, то наблюдается следующая тенденция: наиболее благоприятное фактическое питание наблюдается в Западном регионе, хуже — в Центральном и наименее благоприятное — в Южном регионе, что подтверждается разной степенью постарения жителей этих регионов.

Литература

1. *Войтенко В. П., Токарь А. В., Полюхов А. М.* Методика определения биологического возраста человека // Геронтология и гериатрия. 1984. Ежегодник. Биологический возраст. Наследственность и старение. – Киев: Ин-т геронтологии АМН СССР, 1984. – С. 133–137.
2. *Григоров Ю. Г.* Экологические аспекты питания людей старших возрастов в долгожительских популяциях // Пробл. старения и долголетия. – 1991. – 1, № 1. – С. 69–76.
3. *Григоров Ю. Г., Козловская С. Г., Медовар Б. Я.* Региональные особенности питания и долголетие // Абхазское долгожительство. – М.: Наука, 1987. – С. 173–196;
4. *Григоров Ю. Г., Козловская С. Г., Семесъко Т. М.* Питание и гипертоническая болезнь в старости: обзор литературы // Пробл. старения и долголетия. – 2002. – 11, № 3. – С. 273–289.
5. *Григоров Ю. Г., Семесъко Т. М., Козловская С. Г.* Питание сельских жителей старших возрастов Западного региона Украины // Пробл. старения и долголетия. – 1995. – 5, № 3–4. – С. 265–270.
6. *Григоров Ю. Г., Семесъко Т. М., Синеок Л. Л.* Этнические особенности питания людей старшего возраста, проживающих в южных регионах Украины // Пробл. старения и долголетия. – 2005. – 14, № 1. – С. 88–98.
7. *Григоров Ю. Г., Козловская С. Г., Семесъко Т. М., Асадов Ш. А.* Особенности фактического питания популяции долгожителей в Азербайджане // Вопр. питания. – 1991. – № 2. – С. 36–40.
8. *Григоров Ю. Г., Медовар Б. Я., Козловская С. Г. и др.* Влияние состава рационов на продолжительность жизни старых животных // Пробл. старения и долголетия. – 2000. – 9, № 1. – С. 10–19.
9. *Григоров Ю. Г., Семесъко Т. М., Козловская С. Г. и др.* Сравнительная оценка фактического питания и состояния здоровья людей старших возрастов // Пробл. старения и долголетия. – 2002. – 11, № 1. – С. 78–86.
10. Химический состав пищевых продуктов. Т. 1 / Ред. А. А. Покровский. – М.: Пищевая промышленность, 1976. – 228 с.
11. Химический состав пищевых продуктов. Т. 2 / Ред. М. Ф. Нестерин, И. М. Скурихин. – М.: Пищевая промышленность, 1979. – 248 с.
12. *Bartali B., Salvini S., Turrini A. et al.* Age and disability affect dietary intake // J. Nutr. – 2003. – 133. – P. 2868–2873.
13. *Kotchen Th., Hajjar I.* Regional variations of blood pressure in the United States are associated with regional variations in dietary intakes: the NHANES-III data // J. Nutr. – 2003. – 133. – P. 211–214.
14. *Lubin F., Lusky A., Chertrit A., Dankner R.* Lifestyle and ethnicity play a role in all-cause mortality // J. Nutr. – 2003. – 133. – P. 1180–1185.
15. *Speakman J. R., Selman C., McLaren J. S., Harper E. J.* Living fast, dying when? The link between ageing and energetics // J. Nutr. – 2002. – 132. – P. 1583–1597.
16. *Tholstrup T., Hellgren L. I., Petersen M. et al.* A solid dietary fat containing fish oil redistributes lipoprotein subclasses without increasing oxidative stress in men // J. Nutr. – 2004. – 134. – P. 1051–1057.
17. *Umezawa M., Takeda T., Kogiishi K. et al.* Serum lipid concentration and mean life span are modulated by dietary polyunsaturated fatty acids in the senescence-accelerated mouse // J. Nutr. – 2000. – 130. – P. 221–227.

Поступила 31.01.2005

REGIONAL PECULIARITIES OF DIET AND AGING OF UKRAINE'S POPULATION

**T. M. Semesko, Yu. G. Grigorov, L. L. Sineok,
V. V. Kuznetsov**

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

Real diet of 1957 countrymen aged 40–59, residing in various regions of Ukraine was investigated using a 24-hour reproduction method. Analysis of the data obtained suggested that in the priority order the real diet of both men and women was most favorable in Western Ukraine, less favorable — in the Central Ukraine, and least favourable — in Eastern Ukraine. This classification had been confirmed by a varying degree of population aging in the above regions.

“Пробл. старения и долголетия”, 2005, 14, № 2. – С. 177–184

УДК 616.12–008. 331.1–053.9

НАЦІОНАЛЬНО-ЕТНІЧНІ, СТАТЕВІ ТА ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ЧАСТОТИ ВИЯВЛЕННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКИХ РАЙОНАХ АР КРИМ

**Л. М. Єна, С. М. Кузнєцова, Г. М. Христофорова,
І. О. Баранова**

Інститут геронтології АМН України, 04114 Київ

Обстежено 802 хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) з Раздельнинського та Судакського районів АР Крим, яких було розподілено на вікові групи 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70 і старше років. Отримані дані свідчать про зростання з віком частоти виявлення АГ, причому в більшій мірі в російсько-українській популяції порівняно з кримсько-татарською. У старших вікових групах (50 років і старше) зростання частоти реєстрації АГ здійснюється за рахунок головним чином ізольованої систолічної гіпертензії. У похилому віці зростає відсоток хворих з помірною та важкою формами АГ. Темпи вікового зростання артеріального тиску виражені в більшій мірі у жінок, а також у осіб російсько-української популяції.

Проблема росту захворюваності на хвороби серцево-судинної системи є актуальною, особливо в економічно розвинутих країнах [5, 9, 11]. Рівень смертності від цих захворювань вище, ніж від злюкісних пухлин, травм та інфекційних захворювань, разом узятих. Гіпертонічна хвороба та атеросклероз є основними причинами смерті від серцево-судинної патології [1, 4, 6, 10].

Аналіз поширеності артеріальної гіпертензії (АГ) і церебральної судинної патології для України має принципове значення, тому що, за даними ВООЗ, вона поряд із рядом держав Східної і Центральної Європи належить до числа країн, найбільш сприятливих щодо захворюваності і смерт-

© Л. М. Єна, С. М. Кузнєцова, Г. М. Христофорова, І. О. Баранова, 2005.

ності від церебральної судинної патології. Географічна зона проживання, національно-етнічна належність мають певне значення для формування стану здоров'я людини, тривалості життя, у зв'язку з чим епідеміологічні дослідження вікової серцево-судинної патології з застосуванням регіонально-етнічного підходу представляють особливий теоретичний інтерес і набувають важливе практичне значення.

АР Крим — регіон з високим рівнем серцево-судинних захворювань, особливо церебральної судинної патології [2, 7]. За останні 10 років у Криму середня тривалість життя зменшилася на 2,5 роки. Для регіону характерний високий рівень міграції населення, відсутній його природний прист. На території АР Крим проживають особи різної національно-етнічної належності. Все це визначає актуальність використання регіонального підходу до аналізу рівня здоров'я і структури захворюваності з урахуванням національно-етнічної належності [8, 12, 13]. Цей підхід було реалізовано у тривалому епідеміологічному дослідженні, проведенню співробітниками Інституту Інгерентології в АР Крим.

Мета роботи — аналіз частоти виявлення АГ у хворих різних етнічних і вікових груп, які проживають в АР Крим.

Обстежувані та методи. Для клініко-епідеміологічного обстеження населення були обрані Судакський (502 чол.) і Раздольнинський (300 чол.) райони АР Крим, які різняться за клімато-географічними характеристиками. Проведення досліджень восени і весною виключало вплив сезонної міграції.

Об'ектом дослідження було сільське населення, що проживає в с. Березовка і с. Чехово (СП “Авдєт”) Раздольнинського району, пмт. Судак, с. Грушевка, с. Морське Судакського району. Для проведення клініко-епідеміологічних досліджень були складені списки населення цих сел.

Розподіл обстежуваних здійснювали відповідно до віку (20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70 і старше років), статі та національно-етнічної належності (російсько-українська і кримсько-татарська групи). Надалі групи формували для обстеження таким чином, щоб одержати репрезентативні вибірки за віком і статтю.

Клінічне обстеження включало в себе збір анамнезу, в тому числі генеалогічних карт, огляд невропатолога і терапевта, електрофізіологічне обстеження (запис ЕКГ).

Артеріальний тиск — систолічний і діастолічний (АТС і АТД) — вимірювали тричі в положенні сидячи, на правій руці. Враховували найменше значення з трьох вимірювань. Розраховували також пульсовий АТ (АТП).

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіології та Європейського товариства гіпертензії, використовували класифікацію рівнів АТ, згідно з якою до м'якої АГ відносили хворих з АТС 140–159 мм рт. ст. і АТД 90–99 мм рт. ст.; до помірної АГ — з АТС 160–179 мм рт. ст.

і АТД 100–109 мм рт. ст.; до тяжкої АГ — з АТС (180 мм рт. ст. і АТД (110 мм рт. ст.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили стандартними способами [3]. Вірогідність розходжень значень показників захворюваності осіб двох національно-етнічних груп оцінювали за допомогою методу, заснованого на розподілі різниці відносних частот, тобто оцінювали достовірність різниці між відносними частотами (відсоткові показники частоти реєстрації окремих захворювань у російсько-українській і кримсько-татарській етнічних групах). Реалізовані методи кореляційного, регресійного та дисперсійного аналізу.

Результати та їх обговорення. У сукупній виборці встановлено зростання з віком частоти виявлення АГ (таблиця). Якщо у віці 20–29 років тільки кожна десята людина мала підвищений АТ, то вже в 40–49 років — кожна третя, а в наступні вікові періоди у половини населення реєструвалась АГ. З'ясовані значні етнічні розбіжності в частоті виявлення цієї патології: в усіх вікових групах, за виключенням 20–29 років, вона була значно вища в російсько-українській популяції порівняно з кримсько-татарською.

Встановлено, що з віком в цілому прогресивно зменшується частка осіб з м'якою формою АГ: якщо у віці 20–49 років вона становить 50–75 %, то в старших вікових групах істотно збільшується частка як помірної, так і тяжкої форм АГ (причому у групі 60–69 років вона практично однакова). У віці 70 років і старше намічається тенденція щодо зменшення частки тяжкої форми АГ. Ця динаміка може бути пов'язана з феноменом селективної смертності, згідно з яким прискореними темпами вимирають особи з найбільш тяжкими формами патології (рис. 1). У структурі АГ виявлені істотні національно-етнічні розбіжності. Так, частота виявлення помірної та тяжкої форм АГ (тобто АТ вище за 160/100 мм рт. ст.) була більшою в російсько-українській популяції.

Відсоток хворих з АГ у молодших вікових групах низький. Зростання частоти виявлення ізольованої систолічної гіпертензії починається з 50–59 років і досягає максимуму у віці 70 років і старше (майже 3/4 загальної кількості хворих — рис. 2).

Виявлено вікове зростання популяційного рівня АТ — вже у віці 50 років і старше він перевищує верхню межу нормотензивних значень (тобто 140 мм рт. ст. для АТС); в декілька меншій мірі — рівень АТП. Найнижчими темпами відбувається вікове підвищення АТД. Ця динаміка має статеві та національно-етнічні особливості і підтверджується результатами регресійного аналізу.

Дані регресійного аналізу показують, що у всього населення (формули 1–3), а також осіб обох статей кримсько-татарської (формули 10–12) та російсько-української (формули 19–21) популяцій найбільш високими темпами з віком відбувається підйом АТС — коефіцієнт регресії (КР) ко-

**Частота виявлення АГ серед населення різного віку та етнічної належності
Судакського та Раздольнинського районів АР Крим, %**

Група, роки	Все населення	Кримсько-татарське населення	Російсько-українське населення
20–29	11,8	11,5	12,1
30–39	14,8	10,9	20,8*
40–49	30,7 ¹	25,0 ¹	39,2 ^{1,*}
50–59	48 ^{1,2,3}	38,5 ^{1,2,3}	58,7 ^{1,2,3,*}
60–69	50 ^{1,2,3}	11,1 ^{2,3}	51,5 ^{1,2,3,*}
70 років і старше	40,6 ^{1,2,4}	35,1 ^{1,2,3,5}	46,9 ^{1,2,3,4*}

Примітки: $P < 0,05$ у порівнянні з групами: 1 — 20–29 років, 2 — 30–39, 3 — 40–49, 4 — 50–59, 5 — 60–69 років; * — $P < 0,05$ у порівнянні з кримсько-татарським населенням відповідної вікової групи.

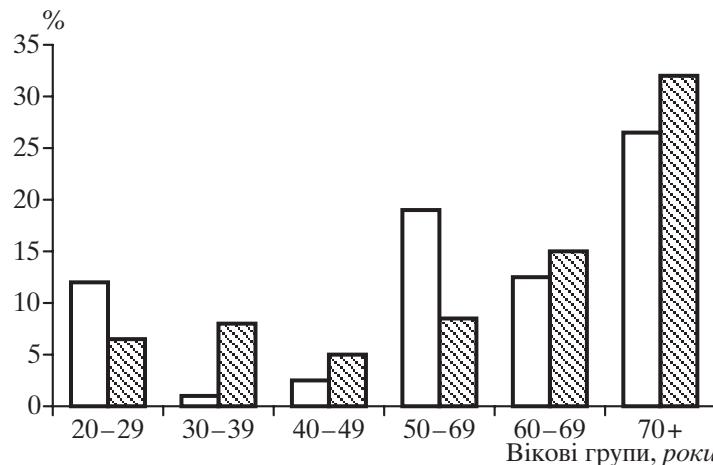


Рис. 1. Частота виявлення ізольованої систолічної гіпертензії серед кримсько-татарського (світлі стовпчики) і російсько-українського (заштриховані стовпчики) населення Раздольнинського та Судакського районів АР Крим.

ливається в межах 0,71–1,11. АТД підвищується в значно меншій мірі — у сукупній популяції КР становить 0,34 (формула 2). У чоловіків сукупної та російсько-української популяції вірогідного підвищення АТД з віком не відбувалось. АТП повторює динаміку АТС, але в цілому його зростання відзначається в меншій мірі — КР коливається в межах 0,42–0,71.

Зростання АТС з віком у кримсько-татарській популяції відбувається в меншій мірі, ніж в російсько-українській. При цьому етнічні розбіжності у більшій мірі характерні для жінок: КР — 1,11 в російсько-українській популяції та 0,90 — в кримсько-татарській. Вірогідні розбіжності в темпах вікового зростання АТС у чоловіків відсутні.

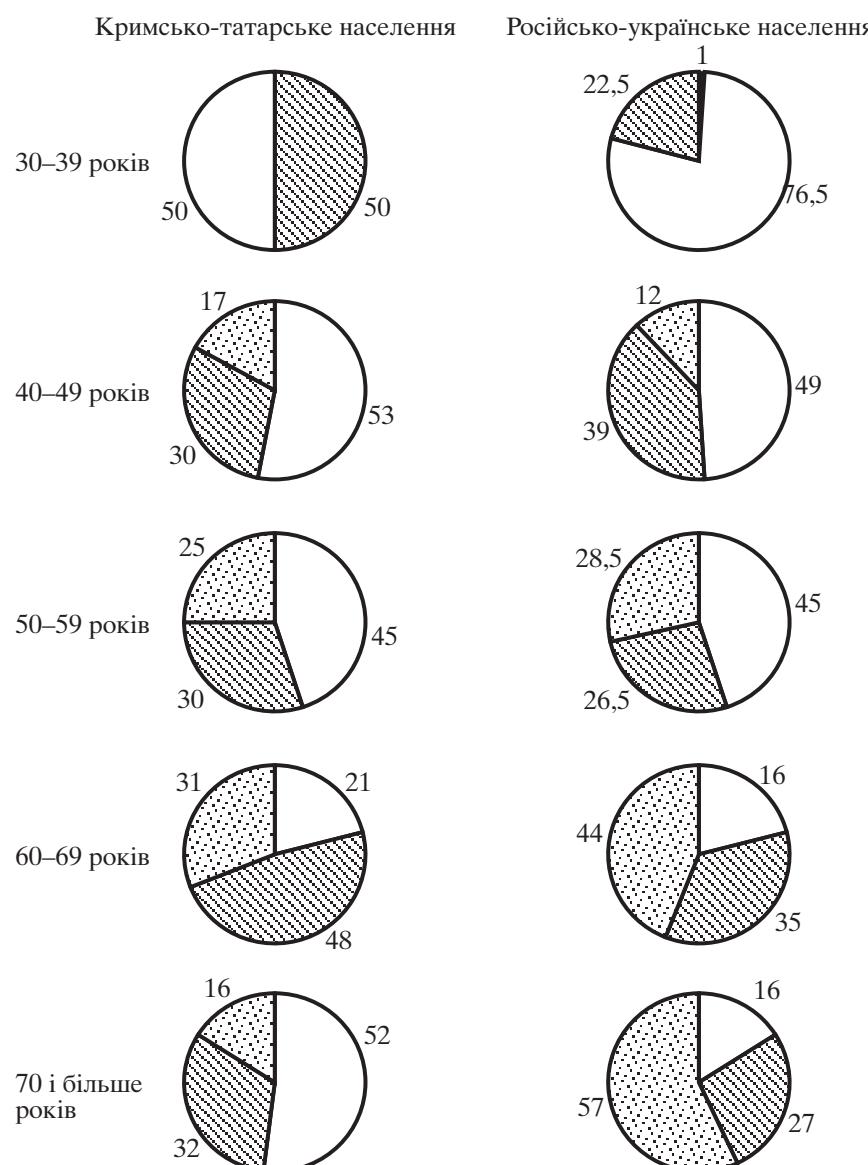


Рис. 2. Частка хворих (%) різних етнічних і вікових груп з різними формами АГ, які проживають в Раздольнинському та Судакському районах АР Крим; □ — м'яка АГ, ■ — помірна АГ, ▨ — тяжка АГ.

Як у сукупній популяції, так і в кримсько-татарській і російсько-українській, темпи вікового підвищення АТ виражені в більшій мірі в осіб жіночої статі (формули 4–6, 13–15, 22–24) у порівнянні з чоловіками (формули 7–9, 16–18, 25–27).

**Сукупна популяція мешканців сільськогосподарських районів
АР Крим**

Все населення

$$\text{ATC} = 88,3 + 0,94 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,89, \quad P < 0,0001), \quad (1)$$

$$\text{АТД} = 67,0 + 0,34 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,72, \quad P < 0,02), \quad (2)$$

$$\text{АТП} = 21,3 + 0,60 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,81, \quad P < 0,001). \quad (3)$$

Жінки

$$\text{ATC} = 84,2 + 1,0 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,91, \quad P < 0,001), \quad (4)$$

$$\text{АТД} = 65,2 + 0,36 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,56, \quad P < 0,05), \quad (5)$$

$$\text{АТП} = 19,1 + 0,64 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,77, \quad P < 0,001). \quad (6)$$

Чоловіки

$$\text{ATC} = 101,1 + 0,74 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,68, \quad P < 0,001), \quad (7)$$

$$\text{АТД} = 73,8 + 0,26 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,90, \quad P < 0,06), \quad (8)$$

$$\text{АТП} = 27,3 + 0,48 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,54, \quad P < 0,05). \quad (9)$$

Кримсько-татарська популяція

Все населення

$$\text{ATC} = 90,5 + 0,85 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,85, \quad P < 0,0005), \quad (10)$$

$$\text{АТД} = 67,5 + 0,32 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,60, \quad P < 0,05), \quad (11)$$

$$\text{АТП} = 23,0 + 0,53 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,74, \quad P < 0,001). \quad (12)$$

Жінки

$$\text{ATC} = 86,7 + 0,90 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,88, \quad P < 0,0005), \quad (13)$$

$$\text{АТД} = 66,5 + 0,32 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,65, \quad P < 0,01), \quad (14)$$

$$\text{АТП} = 20,2 + 0,59 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,71, \quad P < 0,001). \quad (15)$$

Чоловіки

$$\text{ATC} = 98,6 + 0,74 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,82, \quad P < 0,0005), \quad (16)$$

$$\text{АТД} = 69,9 + 0,32 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,59, \quad P < 0,05), \quad (17)$$

$$\text{АТП} = 28,7 + 0,42 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,71, \quad P < 0,001). \quad (18)$$

Російсько-українська популяція
Все населення

$$\text{АТС} = 85,9 + 1,04 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,91, \quad P < 0,0001), \quad (19)$$

$$\text{АТД} = 66,6 + 0,37 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,54, \quad P < 0,05), \quad (20)$$

$$\text{АТП} = 19,3 + 0,68 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,76, \quad P < 0,001). \quad (21)$$

Жінки

$$\text{АТС} = 81,3 + 1,11 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,92, \quad P < 0,0001), \quad (22)$$

$$\text{АТД} = 63,6 + 0,41 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,60, \quad P < 0,001), \quad (23)$$

$$\text{АТП} = 17,8 + 0,71 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,78, \quad P < 0,001). \quad (24)$$

Чоловіки

$$\text{АТС} = 108,5 + 0,71 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,80, \quad P < 0,0005), \quad (25)$$

$$\text{АТД} = 81,8 + 0,14 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,23, \quad P < 0,1), \quad (26)$$

$$\text{АТП} = 26,6 + 0,56 \cdot \text{вік} \quad (R^2 = 0,69, \quad P < 0,001). \quad (27)$$

Вірогідна залежність між віком та рівнем АТ виявлена і при реалізації методу однофакторного дисперсійного аналізу: в сукупній виборці для АТС $F = 23,35$ ($P < 0,00001$), для АТД $F = 9,15$ ($P < 0,00001$), для АТП $F = 21,91$ ($P < 0,00001$). Аналогічні дані одержані окремо для російсько-української та кримсько-татарської популяцій: з віком у найбільшій мірі зростає АТС і АТП; в меншій мірі, але теж достовірно — АТД.

Література

1. Безруков В. В., Вержиковська Н. В., Єхнєва Т. Л. Захворюваність населення старше працездатного віку в Україні // Журн. АМН України. – 1998. – № 2. – С. 268–272.
2. Кузнецова С. М., Шварти Ф. Ф., Кузнецов В. В. Регіонально-етнічні особливості старіння та формування церебральної судинної патології // Укр. вісник психоневрології. – 1996. – № 3. – С. 179–180.
3. Статистичний щорічник України за 2001 рік / За ред. О. Г. Осауленка. – Київ: Техніка, 2002. – 576 с.
4. Сытченко Е. Р. Социально-гигиенические аспекты и динамика инвалидности населения Украины с 1974 по 1989 гг. // Социальная гигиена, организация здравоохранения и история медицины. – Киев: Здоров'я, 1992. – Вып. 22. – С. 123–127.
5. Токарь А. В., Ена Л. М. Артериальная гипертензия в пожилом и старческом возрасте. – Киев: Здоровье, 1989. – 222 с.
6. Чеботарев А. Ф., Коркушко О. В., Маньковский Н. Б., Минц А. Я. Атеросклероз и возраст. – М.: Медицина, 1982. – 235 с.
7. Bezrukov V. V., Kuznetsov V. V. Nationality, migration and age-related pathology // 8th International Psychogeriatric Association "Aging in a World of Change" (Jerusalem, August 17–22 1997). – Jerusalem, 1997. – P. 106.

8. *Bult V. L., Whelton P., Roccella E. J. et al.* Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the third national health and nutrition examination survey, 1988–1991 // Hypertension. – 1995. – **25**. – P 305–313.
9. *Guidelines for the management of hypertension.1999 World health organization international society of hypertension // J. Hypertens.* – 1999. – **17**. – P. 151–183.
10. *Kaplan N. M.* Clinical hypertension. – Baltimore: Willians, Wilkins, 1998. – 444 p.
11. *Lernfelt B., Landahl S., Svanbord A.* Coronary heart disease at 70, 75 and 79 years of age // Age and Ageing. – 1990. – **19**, № 5. – P. 297–303.
12. *Marshall R. J., Scraqq R., Bourke P.* An analysis of the seasonal variation of coronary heart disease and respiratory disease mortality in New Zealand // Int. J. Epidemiol. – 1988. – **17**, № 2. – P. 325–331.
13. *Steigmayer B., Aspleend K.* Stroke incidence and mortality correlated to stroke risk factors in the WHO MONICA project. An ecological study of 18 population // Cerebrovascular Diseases. – 1996. – № 6. – Suppl. – P. 15.

Надійшла 20.01.2005

NATIONAL-ETHNIC, SEX AND AGE PECULIARITIES IN THE OCCURRENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION IN THE AGRICULTURAL AREAS OF THE AR CRIMEA

L. M. Ena, S. M. Kuznetsova, G. M. Khristoforova, I. O. Baranova

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

The results of examination of 802 patients with arterial hypertension (AH) residing in Razdolninsky and Sudak Rayons of the AR Crimea (aged 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 70 years and over) revealed an age-related increase in the occurrence of AH, the increase being more marked within Russian-Ukrainian vs. Crimean-Tatar populations. In the older age groups (50 years and over) an increase in the AH registration occurred mainly due to isolated systolic hypertension. In the elderly age there was a share of patients with moderate and severe AH. The rates of age-related increase of the arterial blood pressure were more marked in females, as well as within Russian-Ukrainian population.

ОБЗОРЫ

“Пробл. старения и долголетия”, 2005, **14**, № 2. – С. 185–197

УДК 616.127–005:616.127–018

КАРДИОЛИПИН МЕМБРАН МИТОХОНДРИЙ В КОНТРОЛЕ АПОПТОЗА КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ИШЕМИИ МИОКАРДА И СТАРЕНИИ

В. Н. Залесский, А. А. Фильченков*, О. Б. Дынник**

Институт кардиологии им. Н. Д.Стражеско АМН Украины, 03151 Киев

* Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины, 03022 Киев

** Медицинское научно-практическое объединение “Медстрой”, 03037 Киев

Проанализированы данные литературы, свидетельствующие о существенном значении взаимодействия кардиолипина (мембранныго фосфолипида) и белков *Bcl-2* в контроле апоптоза на уровне митохондрий. Высокая степень окисления кардиолипина в организме способствует поддержанию процесса постоянного ремоделирования мембран митохондрий, развитию электрофизиологических и других процессов дестабилизации функционирования сердечной мышцы. У больных ишемической болезнью сердца и в процессе старения организма это может способствовать ослаблению сократимости, нарушению диастолического расслабления миокарда, а также возникновению желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти.

В кардиомиоцитах больных ишемической болезнью сердца (ИБС), умерших в результате внезапной сердечной смерти, выявлены нарушения процессов компартментализации Ca^{2+} [1]. При этом его содержание было снижено в митохондриях (МХ) и саркоплазматическом ретикулуме и повышен в саркоплазме. Это свидетельствовало об изменениях свойств мембран МХ кардиомиоцитов при ИБС, в частности об увеличении их проницаемости по отношению к ионам кальция. Наличие изменений мем-

© В. Н. Залесский, А. А. Фильченков, О. Б. Дынник, 2005.

бран подтверждено также исследованиями липидного состава миокарда. У больных ИБС обнаружено снижение содержания в миокарде фосфолипидов (ФЛ) при одновременном значительном увеличении количества продуктов их гидролиза — свободных жирных кислот (СЖК) и лизофосфолипидов [1]. Расщепление мембранных ФЛ приводило к изменению свойств мембран МХ, в частности их проницаемости [25], с чем и могли быть связаны нарушения компартментализации кальция. Вместе с тем, накопление продуктов гидролиза ФЛ само по себе вызывало ряд последствий. Так СЖК, количество которых в миокарде при ИБС увеличивалось [1], вызывали кардиотоксический эффект [23], который во многом был обусловлен нарушением Ca^{2+} -аккумулирующей способности МХ [22]. Аналогичными свойствами обладали также лизофосфолипиды, избыточное содержание которых в миокарде, как и накопление СЖК, приводило к изменению электрофизиологических свойств сердечной мышцы, возникновению желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти.

Определение липидного состава цельного миокарда при ИБС не давало полного представления об особенностях структурно-функциональных изменений мембран отдельных субклеточных органелл (в т. ч. МХ) и роли этих изменений в патогенезе расстройств сократительной функции миокарда, в частности в возникновении нарушений транспорта Ca^{2+} в кардиомицитах. С целью уточнения представлений о путях патогенеза ИБС и внезапной сердечной смерти нами проанализированы данные современной литературы относительно особенностей взаимодействия кардиолипина (КЛ — ФЛ мембран МХ) и белков суперсемейства *Bcl-2* в процессах апоптотической гибели клеток миокарда.

Липидзависимые барьерные свойства внутренней и наружной мембран митохондрий при апоптотической гибели клетки

Апоптоз — один из фундаментальных механизмов, защищающих организм от рака и аутоиммунных заболеваний [9, 11]. В то же время, этот процесс сопровождает инфаркт миокарда, инсульт, септический шок, а также старение организма [3–5, 8, 10]. Причем у простейших данный механизм оказался в определенной степени сходным с апоптозом клеток высших животных и человека. Апоптотическую гибель клетки тесно связывают с существенной модификацией ее мембранны. Современные данные о транспорте липидов и их внутримембранный транслокации позволяют рассматривать эту проблему с новых позиций. Полученные в последние годы результаты исследований раскрывают важнейшие особенности взаимодействия липидов мембран (в том числе КЛ) и белков семейства *Bcl₂* — регуляторов апоптоза [17, 21, 24, 27, 32]. В то же время, остается не совсем ясным следующее: имеется ли связь между контролем апоптоза (осуществляемым на уровне мембран МХ) и экстрамитохондриальными сигналами смерти, а также является ли система липидного влияния существенной для активации клеточной

гибели проапоптотическими белками? Иными словами, является ли истинным тезис о так называемой липидной лицензии на гибель клетки (*greasy licence to kill*)? [18].

КЛ (дифосфатидилглицерин), являясь уникальным ФЛ (состоящим из двух диэфирных фосфатных групп, соединенных молекулой глицерина), входит в состав липидов мембраны наряду с холестерином, афингомиелином, а также другими ФЛ — фосфатидилхолином (лецитин), фосфатидилэтаноламином, фосфатидилсерином, фосфатидилинозитолом. КЛ — это отрицательно заряженный (или анионный) ФЛ, который является одним из основных липидных компонентов мембранны МХ клеток сердечной мышцы; он был получен фракционированием еще в 1942 г. [35]. Сравнительно недавно была подтверждена его роль в качестве мембранныго индикатора каспазависимого апоптоза [33].

Различают два процесса гибели клеток — по апоптотическому и некротическому типам. И то, и другое является следствием нарушения барьерных свойств мембранны МХ. При недостатке кислорода и действии индукторов апоптоза (апоптогенов) происходит накопление ионов кальция в цитозоле, активация эндогенной митохондриальной фосфолипазы, снижение электрической прочности липидного слоя мембранны, появление усиленной проницаемости внутренней мембранны МХ для катионов и набухание органелл. Это приводит к прекращению синтеза АТФ и подавлению способности МХ удерживать кальций в матриксе. Если этот процесс охватывает все МХ, клетка гибнет (некроз); если набухает только часть МХ в клетке, могут включаться механизмы апоптоза [28, 46]. В первом случае это связывают с разрывом наружной мембранны МХ, во втором — с появлением в них гигантских пор, через которые из МХ выходит в цитоплазму цитохром *c*, запускающий каспазависимый каскад реакций, ведущих к апоптозу [43].

Известно, что при воздействии многих неблагоприятных факторов (гипоксия, ишемия/реперфузия) или токсических веществ и других апоптогенов клетки теряют жизнеспособность; причем смерть может наступать в течение нескольких минут или на протяжении многих часов [30]. С целью выяснения особенностей гипоксического повреждения МХ большинство исследований механизмов развития апоптоза и некроза осуществлялось на тканях или изолированных клетках. Оказалось, что изолированные МХ повреждались довольно быстро (в условиях депривации кислородом), причем только при наличии ионов кальция. Причиной повреждающего действия Ca^{2+} являлась активация фосфолипазы *A*₂, которая содержится во внутренней мемbrane МХ [44]. Данный фермент активируется внематриксными ионами кальция, которые находятся за пределами мембранны МХ. Энергизированные МХ (в аэробных условиях) поглощают кальций и удаляют его из среды, тем самым защищая себя от повреждающего действия фофолипазы *A*₂. В условиях аноксии и деэнергизации МХ Ca^{2+} выходит из органелл и активирует фосфолипазу. В экс-

периментах по сопоставлению накопления жирных кислот (продукта действия фосфолипазы A_2) и потери способности МХ к аккумуляции энергии (дыхательный контроль) показано, что эти два процесса идут только в анаэробных условиях и при наличии ионов Са.

Набухание МХ — это увеличение объема матрикса под действием избыточного осмотического давления внутри них. Обычно набухание объясняют образованием неселективных пор во внутренней мембране, которое зависит от кальция и онкотического давления белков матрикса [28]. В действительности действие ионов кальция обусловлено, по-видимому, активацией фосфолипазы и последующим ростом проницаемости внутренней мембранны для катионов [43] и сопровождается образованием СЖК. [44]. В целом набухание МХ, обусловленное повреждением липидного слоя внутренней мембранны, само по себе является причиной нарушения барьерных свойств как внутренней, так и наружной мембран. По-видимому, набухание МХ, вызванное действием эндогенной фосфолипазы и ведущее к появлению пор в мембране, является одной из причин нарушения биоэнергетических процессов в клетке при действии различных апоптогенов [28].

Фосфолипиды, проапоптотические белки внутриклеточных мембран и апоптоз

Хорошо известна роль ФЛ как структурных элементов клеточных мембран, которые выполняют функцию месседжеров различных внутриклеточных сигналов [42]. В состав внутриклеточных мембран входят в основном глицерофосфолипиды, продуцируемые структурами эндоплазматического ретикулума. Их объединяют в два класса: амино-глицерофосфолипиды (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин) — доминирующие липиды в клеточных мембранах [42] — и ФЛ, фосфатидилглицерол и его производное — КЛ, который накапливается и синтезируется исключительно МХ [30]. КЛ локализуется в митохондриальном матриксе, вблизи аденин-нуклеозид транслокатора (ANT) — белка внутренней мембранны МХ. В процессе регуляции апоптоза ANT совместно с белком порином “открывают” гигантские поры (мегаканалы) мембран МХ в результате резкого (“скачкообразного”) изменения проницаемости (“*permeability transition*” — PT) и потери мембранныго потенциала [28, 43]. Каков же механизм образования пор в мембране при действии ФЛ и механическом растяжении? Анализ данных о бислойных липидных мембранах и МХ позволил высказать ранее предложенную гипотезу [2] о существовании четырех основных механизмов нарушения барьерных свойств липидного слоя биологических мембран: 1) перекисное окисление липидов, 2) активация мембранных фосфолипаз, 3) механическое (осмотическое) растяжение мембран, 4) абсорбция белков на поверхности бислоя. Позднее на примере бислойных липидных мембран было показано, что при действии этих факторов на бислой снижается электрическая прочность мембраны [7].

Снижение потенциала пробоя при растяжении мембранны было продемонстрировано не только на моделях ФЛ мембран [7], но и на примере мембранны эритроцитов [6]. Так или иначе, электрический пробой собственным мембранным потенциалом считается важнейшим звеном в нарушении барьерных свойств мембран МХ при их повреждении разными (в том числе апоптогенными) факторами.

Многие апоптотические белки, такие, как цитохром *c*-апоптозин-дущирующий фактор (*AIF*), локализованы в пределах мембран МХ [28]. В норме около 90 % цитохрома *c* накапливается в везикулах, создающих выпячивание внутренней мембранны МХ; оставшиеся (10 %) локализуются в межмембранном пространстве. В последние годы стала очевидной ведущая роль цитохрома *c* в развитии апоптоза. Механизм активации каспаз цитохрома *c* детально изучен в ряде исследований [9, 10]. Его выход из МХ может осуществляться в результате по меньшей мере двух различных процессов [46]. Один из них связан с увеличением объема матрикса и разрывом наружной мембранны МХ вследствие давления со стороны внутренней мембранны. Вторая причина выхода цитохрома *c* — образование гигантских пор во внешней мемbrane. Образование мегаканалов, не связанное с набуханием матрикса, обусловлено в основном влиянием белка *Bax*, относящегося к семейству *Bcl-2*-белков. Возможность образования пор олигомерами *Bax* была показана в опытах, в которых регистрировали выход цитохрома *c* из протеолипосом, состоящих из *Bax*-белка и ФЛ [24]. Антиапоптотический белок того же семейства *Bcl-2* тормозил этот процесс. Особенно эффективно выходил цитохром *c* из липосом при наличии одновременно двух белков — *Bax* и порина [27]; причем выход блокировался аналогом *Bcl-2* — белком *Bcl-xL*. Активация *Bax* вызывалась другим проапоптотическим белком — *Bid* [24]. При этом “обрезанная” форма *Bid* (*t-Bid*) способствовала формированию каналов независимо от *Bad*.

Возможность открывать поры внутренней и наружной мембранны МХ регулируется белками семейства *Bcl-2*. При этом молекулы *Bcl-2* поступают из межмембранного пространства, а другие (*Ras, Raf, Bag-1, Grb 10*) — из цитоплазмы; затем они встраиваются в наружную мембрану и могут, ассоциируясь, формировать комплекс митохондриальной “сигналосомы”, который способен открывать мегаканалы мембранны МХ [9]. Оказалось, что *Bid*- и *Bax*-олигомеризация (следовательно, и высвобождение цитохрома *c*) также являются КЛ-зависимыми процессами в клетке [28].

Митохондриальная креатинкиназа (*mtCK*) локализована между белком порином (или потенциалзависимым анионным каналом, *VDAC* — “*voltage-dependent anion channel*”) наружной мембранны и *ANT* межмембранного пространства МХ. Большинство проапоптотических белков (в том числе КЛ, циклофиллин Д) расположены в промежутках между кристами и связаны с процессом “скачкообразного” изменения проницаемости митохондриальной мембранны (*PT*). Находясь на внешней по-

верхности внутренней мембранны МХ, *mtCK* катализирует реакции трансфосфорилирования креатинина и АТФ в фосфокреатинин и АДФ, соответственно [28]. В механизме апоптотической гибели клетки *mtCK* выполняет функцию связующего звена между *VDAC* и *ANT* для реализации *Pt* мегаканалов мембранны МХ. Оказалось, что для образования сквозных каналов в двух мембранных (наружной и внутренней) МХ необходимо не только образование отверстия в каждой из них, но и предварительное их сближение до полного контакта. Данный процесс происходит при участии КЛ, упрощающего процессы комплексообразования белков контактирующих мембранных, и слияния четырех липидных монослоев в присутствии ионов кальция [24]. Однако в формировании дефекта в липидном бислое при его “электрическом пробое” роль КЛ остается недостаточно исследованной.

Известно, что обмен фосфатидилэтаноламина осуществляется в МХ путем декарбоксилирования фосфатидилсерина, который диффундирует из специализированных депо эндоплазматического ретикулума к внутренней мембранны МХ в места локализации фосфатидилсериндекарбоксилазы [17]. Пути транслокации фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина внутри и за пределами МХ существенным образом зависят от состояния наружной мембранны органелл. Следовательно, нарушение ее целостности индуцирует накопление фосфатидилсерина внутри клетки, что в дальнейшем может способствовать экстернализации ее поверхности и служить индикатором каспазозависимого апоптоза [40]. Взаимодействие неповрежденной наружной мембранны МХ и аккумулируемого фосфатидилсерина, наблюдаемое в ряде исследований, также может служить релевантным признаком нарушения процесса липидной транслокации, ассоциированной с индукцией апоптоза.

Значительная роль транслокации липидов в процессе апоптоза сегодня общепризнанна, в частности в связи с уточнением роли *Bid* в активном переносе липидов от структур эндоплазматического ретикулума к МХ [17]. Необходимо отметить, что *Bid* преимущественно взаимодействует с отрицательно заряженным фосфолипидподобным соединением — фосфатидилглицеролом [17], являющимся предшественником КЛ. По мнению авторов, это подтверждает роль *Bid* в синтезе/рециклинге КЛ.

Кардиолипинзависимое ремоделирование мембран митохондрий

Процесс биосинтеза КЛ в клетке подробно проанализирован на модели липидиндуцированного апоптоза [32]. Оказалось, что содержание КЛ в МХ снижалось при действии апоптогенов [31]. Ограничение синтеза КЛ в пределах внутренней мембранны этих органелл с последующей инициацией апоптотической сигнализации в клетке рассматривалось авторами в качестве триггера процесса ремоделирования мембран МХ [21]. То есть КЛ-зависимое ремоделирование мембран МХ, по-видимому, формируется на ранних этапах инициации апоптотических каскадов в клетке.

Предложена модель метаболизма КЛ с вовлечением в процесс проапоптотического белка *Bid* [21], согласно которой КЛ в условиях нормы трансформируется путем деацетилирования до моно- и дилизокардиолипинов с последующим их транспортом к эндоплазматическому ретикулуму с целью дальнейшего их реацетилирования ацилтрансферазой. Повторное об разование (“recycling”) КЛ с участием продуцируемых эндоплазматическим ретикулумом прекурсоров (КЛ-ассоциированного белка, *Bid* и других липид-транспортных белковых соединений) способствовало достижению равновесия между вновь образованным КЛ и КЛ митохондриального пула (постоянно пополняемого за счет биосинтеза *de novo*) и тем самым — завершению цикла ремоделирования мембран МХ.

Проапоптотическая сигнализация может затрагивать этот цикл, повышая доступность участия в нем предшественников КЛ, или способствовать деградации молекул КЛ митохондриального пула. Однако показано, что и в том, и в другом случае индукция апоптоза увеличивала количество циклов вновь образованного КЛ в процессе КЛ-зависимого ремоделирования МХ. При этом *Bcl-2* предупреждал чрезмерную деградацию КЛ и инициировал его синтез. В то же время, активация каспаз ускоряла циклический процесс метаболизма КЛ в клетке, например промотировала расщепление *Bid* до *t-Bid*, который оказался более эффективным, чем “неусеченный” *Bid*, в доставке предшественника (лизокардиолипина) митохондриям [18]. Увеличение количества оборотов циклов (цикличность) зависело от способности КЛ избегать образования его метаболитов, особенно в структурах эндоплазматического ретикулума во время образования белок-липидных комплексов с целью их последующего “экспорта” путем экзоцитоза. Эти данные оказались необходимыми для обоснования прогрессирующего снижения митохондриального КЛ при апоптозе [31, 32], а также для понимания необходимости наличия КЛ на поверхности внутриклеточных мембран [41] и в цитозоле [19] в процессе мембранныго ремоделирования.

Липиды мембран МХ находятся в жидкой фазе динамического равновесия, а своевременный биосинтез липидов формирует баланс между постоянно протекающими процессами их альтерации и восстановления [21, 42]. Мембранные ремоделирование объединяет процессы устойчивого равновесия содержания липидов, белок-липидного взаимодействия; при этом происходит постоянный расход жирных кислот, протекающий между различными липидами внутри мембраны. Большинство липидов мембран МХ находятся в сбалансированном состоянии (например, один пальмитат — один арахidonат) по уровням насыщенных и ненасыщенных жирных кислот [32, 42], но не по содержанию КЛ [21]. Высокая степень окисления КЛ в организме способствует поддержанию процесса постоянного ремоделирования мембран МХ в результате их интегративных взаимоотношений со структурами эргастоплазмы. Ремоделирование мембран по своей природе является комплексным процессом, позволяющим оценить

количественное содержание липидных молекул и их склонность к переокислению [41].

Соединение *Bid*-белка с КЛ [27] и транспорт его предшественников в контексте КЛ-зависимого ремоделирования мембран МХ при развитии апоптоза, вероятно, являются по своей интегративности фундаментальными биологическими процессами [42]. Феноменологически сохранность целостности наружной мембранны МХ существенно зависит от антиапоптотического действия постоянно присутствующих в наружной мембране МХ различных протеинов суперсемейства *Bcl-2*. Проапоптотические белки (*Bid*, *Bim* и др.), напротив, локализуются преимущественно в других компартментах клетки и в дальнейшем перемещаются к наружной мемbrane МХ в ответ на действия апоптогенов. Поскольку подобная МХ-зависимая передислокация происходит сравнительно быстро и основной “сценарий” альтерации МХ мембранны предусматривает высвобождение цитохрома с в цитозоль, то это может способствовать инициации липидзависимой сигнализации процесса активации сверхтекучести мембран под контролем ФЛ-мобилизованных ферментов [18].

До сих пор основное внимание уделялось межбелковым взаимодействиям и их модификациям, что обосновывало процесс сигнализации апоптоза с помощью проапоптотических белков суперсемейства *Bcl-2* [27, 30]. Однако имеется достаточное количество свидетельств того, что белки сравнительно быстро ассоциируются с МХ после поступления регуляторных сигналов от липидов с помощью кальцийзависимой фосфолипазы *A₂* [12, 13] и липоксигеназы [30]. При этом показано, что “усеченный” *Bid* продвигался по направлению к МХ после инициации апоптоза [17] и способствовал активизации липидзависимого взаимодействия с наружной мембранны органелл. Реверсия на поверхности внутриклеточных мембран, связанная с белками, транспортирующими липиды в составе комплексов, содержащих жирные кислоты, в свою очередь, обусловливала резистентность клеток к индуцированному радиацией и обусловленному гиперэкспрессией *Bcl-2* апоптозу [46]. Это подтверждало полученные ранее данные об антиоксидантной активности антиапоптотических белков, связанной с гиперэкспрессией *Bcl-2*, которая, вероятно, была обусловлена катаболизмом жирных кислот [16].

Кардиолипин как возможная мишень лекарственного воздействия с целью регуляции апоптоза кардиомиоцитов

В последние годы появились данные о том, что содержание КЛ при ишемии/реперфузии [26] и старении [37, 38] прогрессивно снижается, что сопровождается торможением функции митохондриального дыхания кардиомиоцитов. Предполагают ключевую роль КЛ в обусловленном ишемией и возраст зависимом снижении активности цитохрома *c*-оксидазы МХ кардиомиоцитов [37]. При этом отмечены возможности восстановления электронно-транспортной активности цитохрома *c*-оксидазы добавлением

эндогенного КЛ (но не других ФЛ и их предшественников или окисленного КЛ) [37]. Генерация свободных радикалов и других активных форм кислорода в электронно-транспортной цепи МХ приводит к переокислению КЛ мембран со снижением активности цитохром *c*-оксидазы [36]. Считается, что основной вклад в молекулярные механизмы процессов ишемии/реперфузии, старения, гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности вносит повреждение МХ, обусловленное перекисным окислением липидов. Развитие процессов повреждения ассоциируется с гибелю кардиомиоцитов путем онкоза или апоптоза [20]. При этом существование обеих форм клеточной гибели обусловлено открытием гигантских пор мембраны МХ кардиомиоцитов и формированием первой фазы “спонтанного” апоптоза (по *M. Crompton* [15]). Эти данные подтверждают существенную роль КЛ в инициации онкотического и апоптотического типов гибели в сердце, нарушений метаболизма миокарда ишемической природы, при которых снижается содержание КЛ в МХ кардиомиоцитов [13]. В настоящее время нарушения КЛ-гомеостаза практически не учитывают в клинических исследованиях, однако в дальнейшем анализ истощения запасов КЛ мембран МХ кардиомиоцитов может явиться важным направлением в разработке методов комплексной профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с нарушениями метаболизма миокарда [39, 45].

Выявлено, что контроль содержания митохондриальных ФЛ с помощью диет, насыщенных рыбьим жиром (омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты), предупреждал снижение уровня КЛ в мембранных МХ, их функции дыхания, ассоциированной с возрастом, и тормозил развитие индуцированной ишемией аритмии сердца, а также перегрузку МХ кальцием и активацию “скачкообразного” изменения проницаемости мембран МХ с проапоптотической сигнализацией в клетке [20]. Наблюдаемые в процессе ишемии/реперфузии эффекты нарушения ацетилирования КЛ, кальцийзависимого влияния рыбьего жира, блокады кальциевых каналов и др. повышают возможность того, что альтерация ФЛ мембранных МХ, включая КЛ, может явиться результатом Ca^{2+} -медиированной активации фосфолипаз (в частности, фосфолипазы A_2) в МХ [20]. При ишемии миокарда Ca^{2+} -зависимая регуляция процессов возбудимости/сократимости, сочетаемая с активацией цикла трикарбоновых кислот, изменяется на фоне инициации митохондриального “забуферивания” (“buffering”) — перегрузки клетки кальцием.

Перегрузка МХ ионами кальция приводит к их набуханию. В дальнейшем сопутствующая Ca^{2+} -зависимая активация фосфолипаз МХ делает возможным открытие гигантских пор мембранных МХ и снижает их протонный градиент. Завершающими процессами являются некроз или апоптоз. Следует отметить, что диеты, способствующие повышению содержания внутримитохондриального КЛ, повышают толерантность кардиомиоцитов к ишемии/реперфузии [34].

Заключение

В последнее время *Bcl-2*-белок-липидные взаимодействия вызывают повышенный интерес у многих исследователей [17, 21, 24, 27, 32]. В особенности это касается КЛ и роли данного ФЛ в процессах окисления и изменениях конформации липидов биологических мембран при индукции апоптоза в клетке. Представляет значительный интерес более детальное изучение особенностей молекулярных механизмов липидзависимого митохондриального каскада апоптотической гибели кардиомиоцитов. В этом случае может быть подтверждена истинность предложенного термина “липидная лицензия на клеточную смерть” [18].

Основной вклад в молекулярные механизмы развития процессов старения, ишемии/реперфузии, гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности вносит повреждение МХ, обусловленное перекисным окислением липидов. Дальнейшее развитие процесса повреждения МХ ассоциируется с гибеллю кардиомиоцитов (онкоз или апоптоз) [20]. Помимо ишемического характера поражения миокарда, обусловленного нарушениями коронарного кровотока, при ИБС вследствие нарушений липидного обмена могут изменяться электрофизиологические и другие свойства сердечной мышцы. Это может приводить к ослаблению сократимости, нарушению диастолического расслабления, возникновению аритмии и внезапной сердечной смерти.

Литература

1. Бельченко Д. Н., Сопка Н. В., Калинкин М. Н. и др. Метаболические изменения субклеточных фракций миокарда в патогенезе ишемической болезни сердца // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 1990. – № 2. – С. 16–20.
2. Владимиров Ю. А. Универсальные молекулярные механизмы повреждения биологических мембран // Проблемы молекулярной и клеточной патологии и фармакологии. – М.: МГМИ, 1973. – С. 10–12.
3. Залесский В. Н., Великая Н. В. Механизмы апоптоза при заболеваниях печени // Соврем. пробл. токсикологии. – 2002. – № 4. – С. 27–32.
4. Залесский В. Н., Гавриленко Т. Н., Фильченков А. А. Апоптоз при ишемии и реперфузии миокарда // Врачеб. дело. – 2002. – № 1. – С. 8–15.
5. Мурадян Х. К. Апоптоз и старение // Пробл. старения и долголетия. – 1999. – 8, № 1. – С. 85–102.
6. Путвинский А. В., Попов С. А., Пучкова Т. В. и др. Электрический пробой мембран эритроцитов за счет диффузной разности потенциалов // Биофизика. – 1983. – 28, № 3. – С. 505–506.
7. Пучкова Т. В. Электрический пробой как механизм нарушения барьерных функций фосфолипидных мембран. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М.: МГУ, 1981.– 23 с.
8. Стойка Р. С., Фильченков А. А., Залесский В. Н. Цитокины и клетки мишени в регуляторной системе атерогенеза // Успехи соврем. биологии. – 2003. – 123, № 1. – С. 82–97.
9. Фильченков А. А. Апоптоз и рак. – Киев: МОРИОН, 1999. – 182 с.
10. Фильченков А. А., Залесский В. Н. Апоптоз кортикальных нейронов при развитии ишемических инсультов // Нейрофизиология. – 2002. – 34, № 6. – С. 468–484.

11. *Apoptosis and autoimmunity* / Ed. I. Kalden. – Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2002. – 230 p.
12. Atsumi G. Fas-induced arachidonic acid release is mediated by Ca^{2+} -independent phospholipase A₂, but not cytosolic phospholipase A₂, which undergoes proteolytic inactivation // *J. Biol. Chem.* – 1998. – **273**. – P. 13870–13877.
13. Belsinde J., Bianco I. D., Ackerman E. J. et al. Inhibition of calcium-independent phospholipase A₂ prevents arachidonic acid incorporation and phospholipid remodeling in P388D₁ macrophages // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – **92**. – P. 8527–8531.
14. Cessli D., Jakoniuk I., Barluchi L. et al. Oxidative stress-mediated cardiac cell death is a major determinant of ventricular dysfunction and failure // *Circ. Res.* – 2001. – **89**. – P. 198–200.
15. Crompton M. Bax, Bid and the permeabilization of the mitochondrial outer membrane in apoptosis // *Curr. Opinion Cell Biol.* – 2000. – **12**. – P. 414–419.
16. Degli-Esposti M. Bcl-2 and mitochondrial oxygen radicals. New approaches with reactive oxygen species-sensitive probes // *J. Biol. Chem.* – 1999. – **274**. – P. 29831–29837.
17. Degli-Esposti M. Dive, Bid, a widely expressed pro-apoptotic protein of the Bcl-2 family, displays lipid transfer activity // *Mol. Cell Biol.* – 2001. – **21**. – P. 7268–7276.
18. Degli-Esposti M. Lipids, cardiolipin and apoptosis: a greasy licence to kill // *Cell Death Differ.* – 2002. – **9**. – P. 234–237.
19. Deguchi H., Fernandez J. A., Hackeng T. M. et al. Cardiolipin is a normal component of human plasma lipoproteins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – **97**. – P. 1745–1748.
20. Hansford R. G., Tsuchiya N., Pepe S. Mitochondria in heart ischemia and aging // *Biochem. Soc. Symp.* – 1999. – **66**. – P. 141–147.
21. Hateh G. M. Decrease in cardiac phosphatidylglycerol in streptozotocin-induced diabetic rats does not affect cardiolipin biosynthesis: evidence for distinct pools of phosphatidylglycerol in the heart // *Int. J. Mol. Med.* – 1998. – **1**. – P. 33–41.
22. Kang Y. J. Molecular and cellular mechanisms of cardiotoxicity // *Environ. Health Perspect.* – 2001. – **109**. – P. 27–34.
23. Kurien V. A., Oliver M. F. A metabolic cause for arrhythmias during acute myocardial hypoxia // *Lancet.* – 1970. – **1**, № 7651. – P. 813–815.
24. Kuwana T., Mackey M. P., Perkins G. et al. Bid, Bax and lipids cooperate to form supramolecular openings in the outer mitochondrial membrane // *Cell.* – 2002. – **111**. – P. 331–342.
25. Lemasters J. J., Nieminen A. L., Qian T. et al. The mitochondrial permeability transition in toxic, hypoxic and reperfusion injury // *Mol. Cell Biochem.* – 1997. – **174**. – P. 159–165.
26. Lenefsky E. J., Slabe T. J., Stoll M. S. et al. Myocardial ischemia selectively depletes cardiolipin in rabbit heart subsarcolemmal mitochondria // *Am. J. Physiol.* – 2001. – **280**. – P. H2770–H2778.
27. Lutter M., Fang X., Luo M. et al. Cardiolipin provides specificity for targeting of tBid to mitochondria // *Nature, Cell Biol.* – 2000. – **2**. – P. 754–761.
28. Mayer B., Oberbauer R. Mitochondrial regulation of apoptosis // *News in Physiol. Sci.* – 2003. – **18**. – P. 89–94.
29. Mc Millin J. B., Dowhan W. Cardiolipin and apoptosis // *Biochem. Biophys. Acta.* – 2002. – **1585**. – P. 97–107.
30. Msorice M., Circella A., Cristea I. M. et al. Cardiolipin and its metabolites move from mitochondria to other cellular membranes during death receptor-mediated apoptosis // *Cell Death Differ.* – 2004. – **11**, № 6. – P. 67–76.
31. Nomura K., Imai H., Konmara T. et al. Mitochondrial, phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase inhibits the release of cytochrome c from mitochondria by

- suppressing the peroxidation of cardiolipin in hypoglycaemia-induced apoptosis // Biochem. J. – 2000. – **351**. – P. 183–193.
32. Ostrander D. B. Lack of mitochondrial anionic phospholipids causes an inhibition of translation of protein components of the electron transport chain // J. Biol. Chem. – 2001. – **276**. – P. 38061–38067.
 33. Ostrander D. B., Sparangua G. C. Decreased cardiolipin synthesis corresponds with cytochrome *c* release in palmitate-induced apoptosis // J. Biol. Chem. – 2001. – **276**. – P. 38061–38067.
 34. Ott M., Robertson J. D., Gogvadze V. et al. Cytochrome *c* release from mitochondria proceeds by a two-step process // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – **99**. – P. 1259–1263.
 35. Pangborn M. C. Isolation of a serological positive phospholipid from beef heart // J. Biol. Chem. – 1942. – **143**. – P. 247–256.
 36. Paradies G., Petrosillo G., Pistolese M. et al. Lipid peroxidation and alterations to oxidative metabolism in mitochondria from rat heart subjected to ischemia and reperfusion // Free Radic. Biol. Med. – 1999. – **27**. – P. 42–50.
 37. Paradies G., Ruggiero F. M., Petrosillo G. et al. Age-dependent decline in the cytochrome oxidase activity in rat heart mitochondria: role of cardiolipine // FEBS Lett. – 1997. – **406**. – P. 136–138.
 38. Pepe S., Tsuchiya N., La Katta E. G. et al. PUFA and aging modulate mitochondrial membrane lipid composition and Ca²⁺ activation of PDH // Am. J. Physiol. – 1999. – **276**. – P. 11149–11158.
 39. Ramasamy R., Hwang Y., Bakr S. et al. Protection of ischemic hearts perfused with an anion exchange inhibitor, DIDS, is associated with beneficial changes in substrate metabolism // Cardiovasc. Res. – 2001. – **51**. – P. 275–282.
 40. Schlegel R. A., Williamson P. A. Phosphatidylserine, a death knell // Cell Death Differ. – 2001. – **8**. – P. 551–563.
 41. Sorice M. Cardiolipin on the surface of apoptotic cells as a possible trigger for anti-phospholipid antibodies // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2001. – **122**. – P. 277–284.
 42. Sprong H. How proteins move lipids and lipids move proteins // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. – 2001. – **2**. – P. 504–513.
 43. Tsujimoto Y., Shimuzu S. The voltage-dependent anion channel: an essential player in apoptosis // Biochemie. – 2002. – **84**. – P. 187–193.
 44. Vladimirov Y. A. Physicochemical mechanisms by which the barrier function of biomembranes may be impaired in disease // Physicochemical aspects of medicine / Ed. Y. M. Lopukhin. – London: Harwood Academic Publ., 1987. – P. 51–127.
 45. Vreken P., Valianpour F., Nijtmans L. G. et al. Defective remodeling of cardiolipin and phosphatidylglycerol in Barth syndrome // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2000. – **279**. – P. 378–382.
 46. Zamzami N., Kroemer G. The mitochondrion in apoptosis: How Pandora's box open? // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2001. – **2**. – P. 67–71.

Поступила 25.11.2004

CARDIOLIPIN OF MITOCHONDRIAL MEMBRANE IN THE CONTROL OF CARDIOMYOCYTE APOPTOSIS IN MYOCARDIAL ISCHEMIA AND AGING

V. N. Zalessky, A. A. Filchenkov*, O. B. Dynnik**

N. D. Strazhesko Institute of Cardiology AMS Ukraine, 03151 Kyiv

* R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology
NAS Ukraine, 03022 Kyiv

** Medical Scientific-Practical Amalgamation "Medstroj", 03037 Kiev

Analysis of literature data, showing a significant importance of interrelationships between cardiolipin (membrane phospholipids) and *Bcl-2* proteins in the control of apoptosis at the level of mitochondria revealed that a high degree of cardiolipin oxidation in the organism facilitated maintenance of steady remodelling of mitochondrial membranes, development of electrophysiological and other processes, which destabilize myocardial function. In IHD patients and during organism's aging this may promote weakening of contractility, disturbance of diastolic relaxation of the myocardium, and development of ventricular arrhythmias and sudden death of the heart.

НОВЫЕ КНИГИ

Издано в СНГ

Болевой синдром в гериатрической практике (клиника, диагностика, лечение): Сб. науч. тр. / Под ред. А. Л. Арьева. – СПб.: Медицинская пресса, 2004. – 184 с.

II Международный семинар “Экологическая геронтология”: Сб. науч. тр. (Ташкент, 23–34 ноября 2004 г.). – Ташкент, 2004. – 64 с.

Гериатрия в деятельности врача общей практики / Под ред. Н. Н. Насриддиновой. – Ташкент: Шарк, 2004. – 366 с.

Егорова Н. А., Жулина Н. И., Исаев А. Л. и др. Активное долголетие. Здоровье и молодость вашего организма. – М.: ЗАО Центрполиграф, 2005. – 157 с.

Захарчук А. Г. Артрит, остеохондроз, остеопороз и другие болезни скелета. – СПб.: Изд-во “ДИЛЯ”, 2004. – 160 с.

Коркушко О. В., Шатило В. Б., Ярошенко Ю. Т. Передчасне старіння: фактори ризику, діагностика, засоби попередження, метаболічна терапія. – К.: ТОВ “ДСГ Лтд”, 2004. – 52 с.

Москалев А. А. Радиационно-индукрованное изменение продолжительности жизни *Drosophila melanogaster*. – Сыктывкар: Коми науч. центр УрОРАН, 2004. – 104 с.

Рак у пожилых / Под ред. В. Н. Анисимова. – СПб.: Наука, 2004. – 336 с.

Издано за рубежом

Doblehammer G. The late life legacy of very early life. – Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2004. – 204 p.

Gruman G. J. A history of ideas about the prolongation of life. – New York: Springer Publ. Comp., 2003. – 232 p.

Pilotto A., Malfertheiner H., Holt P. Aging and the gastrointestinal tract. Interdisciplinary topics in gerontology. Vol. 32. – Basel: S. Karger, 2004. – 218 p.

CONTENTS

Biology of aging

<i>Ustimenko A. N.</i> Influence of thymectomy at different ages on the femoral bone density in CBA/Ca mice	107
<i>Pashynyan L. N.</i> Effects of ovariectomy on femoral bone density, amount colony forming unit of granulocyte/macrophage and colony fibroblasts in bone marrow mice CBA/Ca of different ages	114
<i>Fomina E. V., Davydov V. V.</i> Aldehyde dehydrogenase activity in the liverand skeletal muscles of rats during immobilisation stress	122

Geriatry

<i>Akhaldaze N. G.</i> Biological age of patients with IHD	131
<i>Maljukova N. G.</i> Age peculiarities of the status of lipid peroxidation and activity of antioxidant system at chronic cardiac insufficiency	143
<i>Kuznetsov V. V., Rozhkova Z. Z.</i> Hemispheric and sex differences of changes in the content of some metabolites in the frontal and occipital parts of the brain in the geriatric patients who experiences ischemic stroke	151
<i>Opanasenko N. S.</i> Use of electrolyte and microelement coefficients for differential diagnosis of exudative pleurites in patients of different age	160

Social gerontology and gerohygiene

<i>Semesko T. M., Grigorov Yu. G., Sineok L. L., Kusnetsov V. V.</i> Regional peculiarities og diet and aging of Ukraine's population	168
<i>Ena L. M., Kuznetsova S. M., Khristoforova G. M., Baranova I. O.</i> National-ethnic, sex and age peculiarities in the occurrence of arterial hypertension in the agricultural areas of the AR Crimea	177

Reviews

<i>Zalessky V. N., Filchenkov A. A., Dynnik O. B.</i> Cardiolipin of mitochondrial membrane in the control 0f cardiomyocyte apoptosis in myocardial ischemia and aging	185
--	-----

New books	198
------------------------	-----