



СВЕТОВОЙ РЕЖИМ, СТАРЕНИЕ И РАК

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

Петрозаводск
2013

Российская академия наук
Геронтологическое общество
Северо-Западное отделение Российской академии медицинских наук
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова
Петрозаводский государственный университет
Институт биологии Карельского НЦ РАН
Министерство здравоохранения и социального развития Республики Карелия

СВЕТОВОЙ РЕЖИМ, СТАРЕНИЕ И РАК

Сборник научных трудов II Российского симпозиума с международным участием
(Петрозаводск, 17-19 октября 2013 года)

УДК 616-006
ББК 52.5
С243

Редакционная коллегия:

Анисимов В.Н. – член-корр. РАН, президент Геронтологического общества РАН
Виноградова И.А. – доктор медицинских наук, профессор
Полторак А.Н. – профессор Университета Тафтса, США
Илюха В.А. – доктор биологических наук, профессор
Юнаш В.Д. – кандидат медицинских наук
Хижкин Е.А. – кандидат биологических наук

Издано при финансовой поддержке гранта Правительства РФ (Постановление №220, 11.G34.31.0052), гранта РФФИ, и Программы стратегического развития Петрозаводского государственного университета в рамках реализации комплекса мероприятий по развитию научно-исследовательской деятельности

С243 Световой режим, старение и рак. Сборник научных трудов II Российского симпозиума с международным участием (Петрозаводск, 17-19 октября 2013 года) [Электронный ресурс]. – Электрон. текст. дан. (1 файл 3,3 Мб). – Киров: МЦНИП, 2013. – 336 с. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – ISBN 978-5-906223-44-9. – Загл. с этикетки диска.

Сборник составлен по материалам II Российского симпозиума с международным участием «Световой режим, старение и рак». Представлены результаты научных исследований сотрудников научно-исследовательских институтов, медицинских и биологических вузов, а также работников практического здравоохранения. Статьи сборника посвящены наиболее актуальным вопросам современной геронтологии, влиянию специфических световых режимов на процессы старения и канцерогенеза. Сборник предназначен для научных сотрудников, преподавателей медицинских и биологических вузов, практических врачей, аспирантов, ординаторов, студентов.

ISBN 978-5-906223-44-9

Статьи публикуются в авторской редакции. Мнение редакции может не совпадать с
мнением авторов
Перепечатка материалов сборника осуществляется по разрешению редакционной
коллегии

© Петрозаводский государственный университет, 2013

© МЦНИП, 2013

СОДЕРЖАНИЕ

Аленикова А.Э., Типисова Е.В. Реактивность эндокринной системы мужчин при различных погодных факторах Европейского Севера	9
Белоусова Г.П., Колупаева Т.А. Показатели логического мышления у первокурсников вуза из Карелии и Мурманской области	17
Бондаренко Л.А., Сергиенко Л.Ю., Геворкян А.Р., Сотник Н.Н., Козак В.А., Черевко А.Н., Мищенко Т.В., Оксюта Ю.И. Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения и преждевременной смерти	23
Виноградова И.А., Матвеева Ю.С., Лотош Т.А., Юнаш В.Д., Анисимов В.Н., Забежинский М.А., Семенченко А.В. Естественное освещение в условиях Севера – вдохновитель поэтов и раковых клеток.....	32
Волкова Т.О., Ковчур П.И., Курмышкина О.В., Бахлаев И.Е. Иммуномодулирующая терапия – важный этап комплексного лечения интраэпителиальных неоплазий шейки матки	41
Горанский А.И., Виноградова И.А. Осмо- и Ионорегулирующая функция почек в условиях сезонного колебания освещенности на Европейском Севере	46
Губина-Вакулик Г.И., Миловидова А.Э., Колоусова Н.Г. Влияние содержания экспериментальных животных в условиях длительного постоянного освещения на слизистую оболочку желудка.....	55
Дёмин А.В., Грибанов А.В., Гудков А.Б. Особенности постурального баланса у пожилых мужчин с высоким уровнем никотиновой зависимости.....	62

Денисенко С.А., Губина-Вакулик Г.И., Горбач Т.В. Ускоренное старение ткани надпочечников при длительном воздействии низкоинтенсивного электромагнитного излучения.....	69
Депутат И.С., Грибанов А.В., Нехорошкова А.Н., Старцева Л.Ф. Распределение постоянных потенциалов головного мозга у северян при старении.....	78
Джос Ю.С., Грибанов А.В., Рысина Н.Н. Влияние длительности светового дня на биоэлектрическую активность головного мозга у школьников юношеского возраста Европейского Севера России	85
Доршакова Н.В., Карапетян Т.А., Жестянников А.Л., Никитина К.А. Реализация роли экологических факторов в процессе развития патологии и старения человека, живущего на Севере	95
Жаринов Г.М., Анисимов В.Н. Продолжительность жизни и долгожительство музыкантов различных жанров	102
Заморский И. И., Сопова И. Ю. Участие мелатонинергической системы организма в механизмах немедленной адаптации к острой гипоксии при различном световом режиме	108
Зеленюк В.Г., Заморский И.И., Горошко А.М., Драчук В.Н. Хроноритмические аспекты нефропротекторных свойств аторвастатина	113
Иванов С.В. Гравитационные корреляты пинеальной функции	119
Ильина Т.Н., Баишникова И.В., Виноградова И.А. Световой режим в пренатальный и постнатальный периоды: влияние на антиоксидантную систему и половое созревание	133
Карапетян Т.А., Доршакова Н.В., Никифорова Н.А. О необходимости изучения формирования патологии на северных территориях.....	141
Ковчур П.И., Бахлаев И.Е., Тумашевич А.А., Михетько А.А., Корнилова Т.С., Белоярова В.С. Возрастные особенности преинвазивного и инвазивного рака шейки матки	149
Корневский А.В., Милютина Ю.П., Залозная И.В., Керкешко Г.О., Арутюнян А.В. Суточные ритмы биогенных аминов в гипоталамусе самок	

крыс в экспериментальной модели преждевременного старения репродуктивной функции, вызванного введением канцерогена 1,2-диметилгидразина, и их коррекция мелатонином и пептидными препаратами пинеальной железы.....	158
Кузьмина А.П., Мирошниченко Г.Г., Мейгал А.Ю. Нелинейные параметры электромиограммы при шизофрении	168
Лабунец И.Ф. Влияние хирургической световой депривации на возрастные изменения иммуноэндокринных взаимоотношений у мышей	177
Лабунец И.Ф., Бондаренко Л.А. Влияние длительного круглосуточного освещения на суточный ритм эндокринной функции тимуса у кроликов	186
Лаврукова О.С. Инволютивные особенности морфологии костно-суставного аппарата взрослого человека (обзор литературы)	195
Лотош Т.А., Виноградова И.А., Анисимов В.Н., Букалев А.В., Илюха В.А., Хижкин Е.А., Ильина Т.Н. Постоянное освещение как фактор преждевременного старения. Роль начала воздействия.....	204
Матвеева Ю.П., Виноградова И.А. Продолжительность жизни крыс-самок в условиях циркумполярного региона в зависимости от сезона рождения	213
Мейгал А.Ю., Воронова Н.В., Елаева Л.Е., Кузьмина Г.И. Кардиоинтервалограмма женщины в течение менструального цикла в разные сезоны года.....	220
Мейгал А.Ю., Третьякова О.Г., Спасова А.П. Электромиографические признаки синдрома мышечной слабости в палате интенсивной терапии (ICUAW)	229
Никитина К.А., Карапетян Т.А., Доршакова Н.В. Особенности микроэлементного состава крови при внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и преклонного возраста, проживающих в регионе Европейского Севера.....	237

Панченко А.В., Губарева Е.А. Антисканцерогенные свойства мелатонина в условиях нарушения светового режима	245
Пашкова И.Г., Кудряшова С.А., Путешова Н.С. Возрастная динамика физического развития взрослого населения Республики Карелии	252
Попович И.Г., Забежинский М.А., Тындык М.Л., Юрова М.Н., Панченко А.В., Семенченко А.В., Анисимов В.Н. Постоянное освещение ускоряет старение и стимулирует спонтанный канцерогенез у самок-мышей линии 129/Sv	259
Ригонен В.И. Дерматоглифическая конституция юношей Карелии.....	264
Соколов А.Л., Мейгал А.Ю. Лонгитудинальное исследование активности двигательных единиц у детей первого года жизни	270
Сопова И.Ю., Заморский И.И. Влияние измененного фотопериода на состояние системы протеолиза в базальных ядрах головного мозга ..	276
Талыкова Л.В., Гущин И.В., Дударев А.А., Шилов В.В., Чупахин В.С., Коваленко А.А. Предварительная оценка возможностей изучения статистики рака в связи со световым режимом в Кольском Заполярье	281
Турищев С. Н. Фитопрофилактика старения.....	289
Унжаков А.Р., Хижкин Е.А., Виноградова И.А. Влияние режимов освещения и возраста на распределение изоферментов лактатдегидрогеназы в органах крыс.....	294
Хижкин Е.А., Илюха В.А., Виноградова И.А., Узенбаева Л.Б., Морозов А.В., Матвеева Ю.П., Анисимов В.Н. Световые режимы модулируют физиологические показатели в пре- и постнатальном онтогенезе у крыс	301
Хилков Т.Н., Матвеева Ю.П., Айзиков Д.Л., Виноградова И.А. Влияние нарушения светового режима в антенатальный и постнатальный периоды на продолжительность жизни самок крыс.....	308
Хохлов А.Н. Можно ли состарить раковые клетки?	313
Хохлов А.Н., Клебанов А.А., Рындина Т.С., Яблонская О.И., Моргунова Г.В., Кармушаков А.Ф. К вопросу об оценке жизнеспособности культивируемых клеток в цитогеронтологических экспериментах.....	321

Юнаш В.Д., Букалёв А.В., Виноградова И.А., Забежинский М.А.,
Семенченко А.В., Анисимов В.Н. Влияние синтетического пептида
эпифиза эпиталона на заболеваемость и смертность от опухолей и
других причин у самцов крыс в условиях различных световых режимов
..... 328

РЕАКТИВНОСТЬ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ МУЖЧИН ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОГОДНЫХ ФАКТОРАХ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА

АЛЕНИКОВА А.Э., ТИПИСОВА Е.В.

Россия, Институт физиологии природных адаптаций Уральского отделения
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ALENIKOVA_A@MAIL.RU

На человека оказывает влияние состояние окружающей среды в целом, хотя в ряде случаев отдельные ее факторы оказываются ведущими. К настоящему времени имеются сведения о влиянии погоды на сердечно-сосудистую, кровеносную, нервную системы, о влиянии отдельных элементов погоды на возникновение и течение некоторых заболеваний. Важным элементом формирования адаптивной устойчивости к климато-географическому стрессу является изменение реагирования эндокринной системы, что особенно актуально для северных территорий с неблагоприятными климатическими условиями.

В условиях Европейского Севера наиболее изученным фактором, влияющим на изменение эндокринного профиля человека, является контрастная фотопериодика. Однако исследования касаются, в основном, реактивности эндокринной системы у местных жителей Севера, проживающих на приполярных территориях, а также у жителей Заполярных территорий (Ткачев, Раменская, 1992; Антипина, 1995; Бойко, 2005; Типисова, 2009). Влияние длительности светового дня на реактивность эндокринной системы у приезжих жителей приполярных районов Европейского Севера не рассматривалось.

Ранее установлено, что воздействие низких температур приводит к повышению активности щитовидной железы и коры надпочечников. Воздействие положительных температур в целом рассматривалось только в случае перегрева организма. Сведения о влиянии атмосферного давления обнаруживаются в основном при резких его изменениях в условиях профессиональной деятельности или в экспериментах на животных. Также представляет интерес изучение патогенного влияния резких колебаний погодных и метеорологических факторов на организм здорового человека, которые вызывают перенапряжение физиологических механизмов адаптации. В основном влияние резких колебаний метеоусловий рассмотрено при обострении различных заболеваний (Danet et al., 1999; Ehara, 2000; Danielides et al., 2002).

Цель исследования: выявить особенности реактивности эндокринной системы мужчин г. Архангельска в различные фотопериоды года, а также при различных погодных факторах высоких широт и их межсуточных колебаний.

Материалы и методы. Обследовано 406 местных и 76 приезжих мужчин в возрасте от 22 до 60 лет. Местными считались лица, живущие на Севере не менее чем в трех поколениях. Все приезжие мужчины проживали на Севере не менее года. Проанализированы результаты многолетних исследований 428 человек в возрасте от 22 до 45 лет (364 местных и 64 приезжих). Для изучения возрастных отличий среди местных мужчин были выделены группы зрелого возраста: 22–35 и 36–60 лет, соответственно, 304 человека (средний возраст 27,5 лет), 102 человека (средний возраст 44,3 года). Кровь брали в утренние часы, натощак. В сыворотке крови радиоиммунным методом определяли уровни тиреотропного гормона (ТТГ), общих фракций трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4) и тестостерона, адrenoкортикотропного гормона (АКТГ), кортизола. Изучали динамику колебаний уровней гормонов в различные фотопериоды года: период минимальной продолжительности светового дня (19 ноября–25 января), увеличения продолжительности светового дня (26 января–7 мая), максимальной продолжительности светового дня (8 мая–8 августа) и уменьшения продолжительности светового дня (9 августа–18 ноября). Для оценки влияния климатических параметров на эндокринную систему

использовали основные показатели: уровень наружной температуры воздуха (в градусах Цельсия), уровень атмосферного давления (в гПа), значения относительной влажности воздуха (в процентах), которые были получены в Архангельском Центре по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды с региональными функциями. Значения соответствуют показаниям приборов на 9 часов утра. Экспериментальным путем определены следующие интервалы температур, при переходе между которыми наблюдались наиболее значимые изменения гормонального фона: 1. от -16 до -25°C; 2. от -6 до -15°C; 3. от 0 до -5°C; 4. от 0 до +5°C; 5. от +6 до +15°C; 6. от +16 до +20°C; 7. от +21 до +25°C. Воздух считали сухим при влажности до 55%, умеренно сухим при 56–70% (оптимальная влажность), влажным – при 71–85%, сильно влажным – свыше 85% (Бутьева, 1988; Бокша, 1989). Также учитывались значения исследуемых показателей за сутки до взятия крови для оценки уровня их межсуточной изменчивости. Слабым похолоданием или потеплением считали изменение среднесуточной температуры на 1–2°C, умеренным – на 3–4°C, резким – более чем на 4°C (Федоров, Латышев, 1989). Слабым изменением давления считали его понижение или повышение между сутками на 1–4 гПа, умеренным – на 5–8 гПа, резким – более чем на 8 гПа (Бокша, 1989). Все полученные показатели кодировались. Для обработки данных применяли непараметрические критерии статистического анализа с вычислением медиан значений. Достоверность различий между выборками определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Все представленные результаты имели значимые различия ($p = 0,05 - 0,001$).

Результаты исследования. Нами установлено, что своеобразная фотопериодичность в высоких широтах (64–65 °с.ш.) по-разному влияет на реактивность эндокринной системы местных и приезжих жителей Севера, однако имеются и некоторые сходства. В период минимального светового дня и у местных, и у приезжих мужчин зафиксированы наибольшие концентрации T_3 (1,9 и 2,1 нмоль/л, соответственно) и T_4 (112,0 и 120,0 нмоль/л) и сниженные уровни тестостерона (17,8 и 19,7 нмоль/л). С удлинением ночи происходит увеличение выработки мелатонина эпифизом, который, в свою очередь, приводит к угнетению гонадотропной функции гипоталамо-гипофизарной системы (Zwirska-Korczala et al., 1991).

Кроме того, повышен уровень кортизола (640,0 у местных; 656,2 нмоль/л у приезжих), который также может дополнительно снижать содержание тестостерона вследствие ингибирования синтеза половых стероидов. Известно, что глюкокортикоиды угнетают половую функцию, действуя на уровне гипоталамуса, гипофиза, половых желез (Rives., 1995; Лобода, 2004). Концентрации АКТГ у мужчин обеих групп снижены (0,88 и 0,66 пмоль/л) по механизму обратной связи. Высокие уровни T_3 и T_4 , по-видимому, могут отражать комплексное воздействие на организм низкой продолжительности светового дня и отрицательных температур. Экспериментально установлено, что холодовое воздействие, осуществляемое в середине темного периода суток, активизирует функцию щитовидной железы в большей степени, чем в дневное время (Кондратенко, 2003).

В период увеличения продолжительности светового дня в крови у местных жителей Севера снижаются уровни T_3 (до 1,7 нмоль/л; $p=0,03$) и T_4 (до 100,8 нмоль/л $p=0,012$), а также содержание кортизола (до 420,0 нмоль/л; $p<0,001$), что по механизму обратной связи приводит к повышению концентраций АКТГ (до 4,4 пмоль/л; $p<0,001$). На фоне снижения уровня кортизола наблюдается увеличение концентрации тестостерона в крови (до 21,8 нмоль/л, $p<0,001$). У приезжих мужчин происходит снижение только T_4 (до 115,0 нмоль/л; $p=0,06$), в то время как уровень более активного T_3 сохраняется повышенным (2,1 нмоль/л), что может объясняться преобладанием еще достаточно низкой температуры в этот период года. Однако, нарастают значения тестостерона, также как и у местных мужчин (до 27,7 нмоль/л $p=0,02$), а также происходит повышение АКТГ (до 5,4 пмоль/л; $p=0,01$) при уменьшении числа значений превышающих норму с 33 до 7,7 %.

В период максимальной продолжительности светового дня у местных мужчин на фоне невысоких концентраций T_3 и T_4 происходит повышение уровня ТТГ (с 1,5 до 1,9 мЕд/л; $p=0,013$), что свидетельствует об активизации системы гипофиз – щитовидная железа. Вновь нарастает содержание кортизола (до 491,7 нмоль/л; $p<0,001$), в то время как уровень тестостерона снижается (до 13,8 нмоль/л; $p<0,001$). Все это говорит о наличии стрессовой реакции, что, по-видимому, является следствием

воздействия значительной продолжительности светового дня. У приезжих жителей не наблюдается повышения активности гипофизарной регуляции щитовидной железы и активации коры надпочечников, хотя регистрируется снижение уровня тестостерона (до 12,0 нмоль/л; $p=0,01$).

В период уменьшения продолжительности светового дня в обеих группах обследуемых наблюдаются минимальные концентрации трийодтиронина (1,3 нмоль/л у местных и 1,5 нмоль/л у приезжих мужчин) и повышение уровней тестостерона (до 18,2 нмоль/л; $p=0,03$ и до 24,2; $p=0,08$ соответственно). В целом, возрастание роли тестостерона в переходные периоды года можно связать с его анаболическим действием в общем обмене, тем более, что в данные периоды были показаны изменения приоритетов на тканевом уровне, относительно утилизируемых энергетических субстратов (Бойко, 2005).

Таким образом, у местных мужчин Европейского Севера наблюдается четкая сезонная динамика эндокринных показателей с максимумами активности в контрастные периоды года, в то время как у мигрантов такая зависимость менее выражена. Особенно это показательно на примере динамики кортизола: у местных жителей наблюдается два пика экскреции в контрастные фотопериоды, у приезжих значимых различий не обнаружено, однако в целом в течение всего года его концентрация в крови повышена по сравнению с местными (589,5 и 511,0 нмоль/л; $p=0,01$), а часть значений выходит за верхнюю границу нормы во все наблюдаемые периоды. Можно предположить, что на фоне высоких исходных значений кортизола у мигрантов происходит снижение порога его чувствительности на фактор сезонной освещенности.

При рассмотрении эндокринного профиля местных жителей г. Архангельска в различные диапазоны температуры и влажности воздуха, а также при межсуточных колебаний температуры (Аленикова, Типисова, 2012), отметили следующие особенности: при наружной температуре воздуха от 0 до -5°C и умеренном межсуточном снижении наружной температуры воздуха (на $3-4^{\circ}\text{C}$) зарегистрирована активизация коры надпочечников при снижении содержания тестостерона. Сочетание высокой влажности воздуха ($>85\%$) и температуры от 0 до -5°C приводит к

усилению данных реакций, а также к повышению уровня трийодтиронина. При более низкой температуре (от -6 до -15 °C) и резком межсуточном снижении температуры (>4 °C) регистрируется повышение уровней тироксина, трийодтиронина, а также тестостерона при высоких значениях кортизола.

При положительной температуре наиболее значимые изменения содержания гормонов воздуха обнаружены при контрастных значениях влажности воздуха. Так, при высокой влажности (85–98 %) по сравнению с умеренной (71–85 %) регистрировали нарастание концентрации трийодтиронина, тестостерона при снижении уровня тироксина. При этом в диапазоне от +6 до +15 °C увеличивался индекс периферической конверсии T_3/T_4 . Низкая влажность (<55 %) при температуре +16..+20 °C обуславливала повышение уровней кортизола и тироксина.

Повышенная влажность обычно сопровождается резким снижением весового содержания кислорода в воздухе, что приводит к погодной гипоксии, которая может вызывать нарушения функции щитовидной железы, повышение содержания в крови тиреоидных гормонов (Абазов, 2004), которые участвуют в потреблении кислорода клетками организма. Нами показано, что при увеличении влажности воздуха наиболее значимым параметром является нарастание содержания трийодтиронина в крови. При положительных температурах нарастание T_3 при снижении T_4 и увеличении индекса периферической конверсии на фоне повышения уровня тестостерона может указывать на роль тестостерона в процессах периферической конверсии йодтиронинов (Бриндак, 1983).

При резких межсуточных колебаниях температуры в сторону похолодания и потепления у мужчин 36–60 лет в отличие от 22–35 лет показана большая реактивность со стороны коры надпочечников и ТТГ при отсутствии нарастания уровня T_3 и тестостерона при похолодании.

При межсуточном снижении атмосферного давления обнаружены возрастные различия: у мужчин 36–60 лет повышение уровня кортизола и трийодтиронина регистрируется при умеренном снижении давления (5–8 гПа); у мужчин 22–35 лет повышение уровня кортизола и понижение тестостерона – при резком его снижении (>8 гПа). Активация коры

надпочечников и снижение уровня тестостерона могут являться результатом действия на организм погодной гипоксии, вызванной низким давлением, что экспериментально выявлено на крысах (Шарапов, 2002). При резком межсуточном повышении атмосферного давления у мужчин обеих возрастных групп повышается активность системы гипофиз – кора надпочечников и снижается содержание трийодтиронина. Таким образом, при межсуточных колебаниях атмосферного давления независимо от направленности колебаний регистрируется активация системы гипофиз – кора надпочечников, которая участвует в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Разнонаправленные изменения уровней трийодтиронина в зависимости от вектора колебаний атмосферного давления могут быть связаны с колебаниями парциальной плотности кислорода в воздухе.

Литература

1. Абазов З.Х. Изменение содержания тиреоидных гормонов в условиях нормобарической гипоксии у здоровых людей // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2004. Т. 90. № 8. С. 79.
2. Аленикова А.Э., Типисова Е.В. Соотношение климато-географических факторов и эндокринного профиля у мужчин Европейского Севера // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012. Т.14. № 5 (2). С. 436–439.
3. Антипина Ю.В. Содержание тестостерона и его соотношение с показателями липидного обмена у различных групп мужчин Европейского Севера России: Автореф. дис. канд. биол. наук. Сыктывкар, 1995.
4. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере. Екатеринбург: УрО РАН, 2005.
5. Бокша В.Г. Справочник по климатотерапии. К.: Здоровья, 1989.
6. Бриндак О.И., Матвеева С.Л.. О взаимодействии мужского полового, тиреотропного и хорионического гонадотропного гормонов в онтогенезе // Проблемы эндокринологии. 1983. Т. 29. № 4. С. 59 – 63.
7. Бутьева И.В., Швейнова Т.Г. Методические вопросы интегрального анализа медико-климатических условий // Комплексные биоклиматические исследования. М., 1988. С. 80 – 84.
8. Кондратенко Е.И. Функциональные взаимосвязи эндокринных и свободнорадикальных процессов у крыс при изменении освещенности: Дис...д-ра. биол. наук. Астрахань, 2003.
9. Лобода М.В., Бабов К.Д., Стеблюк В.В. Хвороби дезадаптації в практиці відновлювальної медицини. Київ, 2004.
10. Типисова Е.В. Реактивность и компенсаторные реакции эндокринной системы у мужского населения Европейского Севера. Екатеринбург: УрО РАН, 2009.

11. *Ткачев А.В., Раменская Е.Б.* Эколого-физиологические особенности системы гипофиз – кора надпочечников – щитовидная железа // Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере. Сыктывкар, 1992. С. 15 – 44.
12. *Федоров Г.П., Латышев Г.Д.* Критерии и индексы влияния погоды на человека. М., 2007 [Электронный ресурс]. – URL: www.aleteya.ru (дата обращения: 15.10.2009)
13. *Шарапов В.И., Ефремов А.В., Грек О.О.* Влияние острой гипоксии на гормональный статус низко- и высокоустойчивых к недостатку кислорода крыс // Эндокринная регуляция физиологических функций в норме и патологии: Тез. докл. Второй научной конференции с международным участием. Новосибирск, 2002. С. 58 – 59.
14. *Danet S., Richard F., Montaye M. et al.* Unhealthy effects of atmospheric temperature and pressure on the occurrence of myocardial infarction and coronary deaths. A 10-year survey: the Lille-World Health Organization MONICA project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) // *Circulation*. 1999. V. 100. № 1. P. 1 – 7.
15. *Danielides V., Nousia CS., Patrikakos G. et al.* Effect of meteorological parameters on acute laryngitis in adults // *Acta. Otolaryngol.* 2002. V. 122. № 6. P. 655–660.
16. *Ehara A., Takasaki H., Takeda Y. et al.* Are high barometric pressure, low humidity and diurnal change of temperature related to the onset of asthmatic symptoms? // *Pediatr. Int.* 2000. V. 42. № 3. P. 272–274.
17. *Rivest S., Rivier C.* The role of corticotropin-releasing factor and interleukin-1 in the regulation of neurons controlling reproductive functions // *Endocr. Rev.* 1995 № 16. P. 177–199.
18. *Zwirska-Korczala K., Kniazewski B., Ostrowska Z., Buntner B.* Influence of melatonin on rat thyroid, adrenals and testis secretion during the day // *Folia Histochem Cytobiol.* 1991. V. 29. № 1. P. 19–24.

ПОКАЗАТЕЛИ ЛОГИЧЕСКОГО МЫШЛЕНИЯ У ПЕРВОКУРСНИКОВ ВУЗА ИЗ КАРЕЛИИ И МУРМАНСКОЙ ОБЛАСТИ¹

БЕЛОУСОВА Г.П., КОЛУПАЕВА Т.А.

РОССИЯ, ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

GERDA51@MAIL.RU

Европейский Север России имеет свои климатозэкологические особенности, которые проявляются в характере геомагнитных возмущений, резких температурных колебаниях среды, выраженном сезонном изменении светлого и темного времени суток, что способствует напряжению регуляторных механизмов нейро-эндокринных функций организма (Леутин, 2004; Анисимов, Виноградова, 2008). Вопросы, касающиеся исследования региональных различий профилей психофизиологической деятельности, а также поведенческой активности учащейся молодежи, недостаточно изучены. Способность мыслить логически, быстрое протекание умственных операций обобщения, абстрагирования, конкретизации, систематизации поступающей информации лежит в основе профессионального отбора молодежи и является залогом успешной адаптации к учебной деятельности. В юношеском онтогенезе, мыслительный процесс, как и у взрослых, обусловлен совместной работой речевого левого и правого полушарий

1 «Публикация подготовлена в рамках поддержанного РГНФ научного проекта №13-16-10001».

Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития 2012-2016 г. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития».

мозга, при этом в одних ситуациях преобладает логический, а в других интуитивный компонент мышления (Фарбер, 2006). Преодоление экстремальных ситуаций в учебном процессе зависит от типологических характеристик личности, роли доминирующей мотивации достижения успеха или избегания неудач (Дегтярев, 2007). Учитывая, что в условиях Севера в юношеском возрасте адаптационные системы организма характеризуются еще в определенной степени функциональной напряженностью, нам представлялось интересным исследование в гендерном аспекте состояния операционной составляющей логического мышления у правшей при адаптации к обучению в вузе.

Целью работы явилось изучение показателей способности к логическому мышлению у первокурсников вуза. В исследовании участвовали 73 студента (54: д; 19: ю) медицинского факультета ПетрГУ, в возрасте $18,0 \pm 0,07$ и $18,3 \pm 0,41$ года, соответственно, без жалоб на состояние здоровья, с моторным предпочтением правой руки.

Материалы и методы. Методом психометрирования, при помощи компьютерного комплекса «Психо-Тест» фирмы «Нейро-Софт», определяли количественные показатели способности к логическому мышлению при выполнении клинического теста «логическое мышление», включающего 20 вопросов. Исследование проводили в весенний период, в первой половине дня, в фоновых условиях. Сначала испытуемый знакомился с инструкцией выполнения тестового задания, затем из приведенных в каждом вопросе пяти слов выбирал одно слово, соотносящееся по смыслу с третьим словом вопроса так же, как соотносится второе, с первым. Число правильных ответов при выполнении теста подсчитывали в баллах. Вычисляли индекс успешности (ИУ, %) по формуле: $\text{ИУ} = (\text{Число правильных ответов} / \text{Общее число ответов}) * 100$. Качественная интерпретация способности к логическому мышлению проводилась по общепринятой шкале, в баллах: < 5 низкая, 5 - 11 - средняя и 12 - 20 высокая способность. Полученные результаты обрабатывали в группах исследования, с использованием статистических методов (Гланц, 1999).

Результаты исследования. Изучение в популяции студентов-первокурсников количественных показателей при выполнении теста «логическое мышление» выявило, что у девушек число правильных ответов составляло в среднем $10,9 \pm 0,47$, с колебаниями от 3 до 18, медиана равнялась 11. Величина ИУ у девушек составляла в среднем $54,4 \pm 2,35$ %, с колебаниями от 15% до 90%, медиана составляла 55%. У юношей число правильных ответов в тесте колебалось от 7 до 18, с медианой равной 13, и средней величиной $12,9 \pm 0,59$. Величина ИУ у юношей была более высокой, составляя от 35% до 90%, с медианой равной 65%. Среднее значение ИУ соответствовало $64,5 \pm 2,93$ %. Проведение статистического анализа с привлечением критерия Манна-Уитни показало, что юноши по сравнению с девушками, более успешно справлялись с тестом «логическое мышление» ($p=0,019$). При анализе качественных показателей результативности теста «логическое мышление» популяция студентов-первокурсников разделилась на три группы: лица со средней способностью к логическому мышлению - 43,8% (32), с низкой – 1,4% (1) и высокой – 54,8 % (40). При гендерном анализе способности к логическому мышлению было установлено, что среди девушек, лица с низкой способностью - составляли 1,9 % (1), со средней – 53,7% (29), с высокой – 44,4 % (24). У юношей, лица с низкой способностью к логическому мышлению не выявлялись, со средней – 15,8 % (3) и с высокой – 84,2 % (16).

Изучение в популяции первокурсников вуза, из Карелии и Мурманской области, состояния обобщенного и опосредованного отражения действительности, на основе существенных связей и отношений в тестовом задании на логическое мышление, выявило гендерные отличия. Среди девушек доминировали лица со средней, а у юношей – с высокой способностью к логическому мышлению. Полученные данные согласуются с представлениями специалистов о том, что индивидуальные особенности протекания когнитивных и мнестических процессов зависят как от врожденных свойств психики, так и от влияния социо-культурных факторов среды в процессе обучения и воспитания личности (Дельгадо, 1971; Фарбер, 2006). Исследователи отмечают, что в процессе онтогенетического развития человека структуры мозга формируются

гетерохронно, обеспечивая наиболее значимую организацию адаптационного процесса. При этом формирование высших психических функций протекает нелинейно, включая постепенное развитие с качественными преобразованиями. Первоначально возрастает роль передне-ассоциативных отделов коры слева в когнитивных операциях, вместе с тем, до 15 лет остается не сформированной свойственная левому полушарию взрослых способность опознавания образа на основе вычленения классификационного признака (Фарбер, 2006). Для зрелого типа полушарной специализации характерна ведущая роль левого полушария в реализации вербально-логического анализа, а правого - в сенсорном анализе стимулов (Шульговский, 2007). Полагаем, что у первокурсников при выполнении типового тестового задания на логическое мышление различия в успешности, по-видимому, могут быть связаны с определенным несоответствием биологического и календарного возраста в условиях Севера, а также жизненного опыта, мотивации и интересов. (Леутин, 2004; Фарбер, 2006). В гендерном аспекте было выявлено, что среди девушек доля лиц с высокой способностью к логическому мышлению была ниже, чем у юношей. Полученные результаты соответствуют данным литературы о наличии гендерных особенностей функциональной асимметрии мозга. В исследованиях было показано, что мужчины и женщины отличаются в выполнении заданий, связанных с, вербальными и когнитивными процессами, а также течением психических расстройств (Червяков, 2007). По данным морфометрических исследований имеются гендерные различия ширина коры поля 7 верней теменной области мозга (Боголепова, Агапов, 2012). Исследователи полагают, что особенности размеров поля 7 коры верхней теменной области мозга могут быть связаны с различием стратегий восприятия и обработки зрительной информации между мужчинами и женщинами. Большая ширина коры верхней теменной области мозга женщин, по-видимому, связана с возможностью одновременного выполнения нескольких действий, по сравнению с мужчинами (Боголепова, Агапов, 2012). В литературе приводятся сведения о том, что верхняя теменная область мозга человека принимает участие в формировании эпизодической памяти, в процессах связанных с восстановлением зрительных образов и воспоминанием слов и

в дедуктивном рассуждении (Buckner,S.E.Petersen,J.G.Ojemann,1995). Эту область включают в состав «горячих точек мозга», т.е. областей с постоянно высоким уровнем активности (Toga, Thompson, 2003).

Таким образом, в результате проведенного исследования были установлены показатели способности логического мышления у первокурсников вуза из Карелии и Мурманской области в условиях адаптации к учебному процессу, отражающие относительно высокий уровень операционной составляющей логического мышления. Вместе с тем, при выполнении теста, юноши характеризовались более высокой результативностью, чем девушки. Учитывая, социальную значимость женской части популяции учащейся молодежи, полагаем, что в образовательном процессе вуза актуальной социально-педагогической проблемой становится внедрение инновационных методов развития когнитивной сферы личности студента, а также технологий эффективного сбережения здоровья обучающихся в условиях Севера.

Литература:

1. *Анисимов В.Н., Виноградова И.А.* Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. Санкт-Петербург: Система, 2008.
2. *Боголепова И.Н., Агапов П.А.* Межполушарная асимметрия и гендерные различия ширины поля 7 верхней теменной области мозга человека//Астраханский медицинский журнал. 2012. № 4. С.46-49.
3. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика/ С. Гланц- пер. с англ. М.: Практика,1999.
4. *Дегтярев В.П.* Взаимосвязь индивидуально-типологических свойств студентов с успешностью обучения//Вестник Российской АМН. 2007. №1. С.31-36.
5. *Дельгадо Х.* Мозг и сознание. Пер. с англ. М.: Мир,1971.
6. *Леутин В.П.* Функциональная асимметрия мозга и адаптация. Хрестоматия. М: Научный мир, 2004. С.481-522.
7. *Фарбер Д.А.* Структурно-функциональное созревание мозга ребенка//Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы): практическое руководство/ под ред. А.А.Баранова, Л.А. Щеплягиной.М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. С.6--38.
8. *Червяков А.В., Фокин В.Ф.* Морфометрический и биохимический аспекты функциональной межполушарной асимметрии//Асимметрия.2007. №1.С.47-57.
9. *Шульговский В.В.* Высшая нервная деятельность. Биологические основы поведения. Современный курс классической физиологии (избранные лекции) с приложением на компакт-диске. Под ред. Ю. В. Наточина, В. А. Ткачука. М.: ГЕОТАР-Медиа,2007. С.349-382.

10. *Buckner R.L.* Functional anatomic studies of explicit and implicit memory retrieval tasks//J.Neurosci. 1995.Vol.15.P.12-29.
11. *Toga A.W.* Mapping brain asymmetry//Nat.Rev.Neurosci. 2003. Vol.4, № 1.P.37- 48.

ДЛИТЕЛЬНОЕ КРУГЛОСУТОЧНОЕ ОСВЕЩЕНИЕ КАК ФАКТОР УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТИ

БОНДАРЕНКО Л.А., СЕРГИЕНКО Л.Ю., ГЕВОРКЯН А.Р., СОТНИК Н.Н., КОЗАК В.А.,
ЧЕРЕВКО А.Н., МИЩЕНКО Т.В., ОКСЮТА Ю.И.

УКРАИНА, ИНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ ИМ. В.Я. ДАНИЛЕВСКОГО
НАМН УКРАИНЫ

CHRONO@VK.RU

Хорошо известно, что свет регулирует биологические ритмы в организме [Evered et al., 1985]. Одним из основных пейсмекеров является pineальная железа, которая посредством гормона мелатонина передает информацию о наступившей темноте всем органам и системам [Reiter, 1991; Vivien-Roels, 1983], обеспечивая таким образом ночной сон и отдых [Rea, et al., 2002]. Установлено, что дефицит мелатонина в организме приводит к ускоренному старению, а использование препаратов мелатонина способствует продлению жизни [Pierpaoli et al. 1994; Анисимов, 2004, 2008]. Длительное пребывание в условиях круглосуточного освещения («белые ночи»), приводит к развитию возрастной патологии [Виноградова, 2008].

В наших предыдущих исследованиях, проведенных на молодых половозрелых кроликах, было установлено, что в условиях длительного (в течение 1-5 месяцев) круглосуточного освещения, развиваются признаки старения эндокринной и сердечно-сосудистой системы. У подопытных животных регистрируется резкое снижение гормональной активности и морфофункционального состояния pineальной железы (Бондаренко и соавт., 2005; Губина-Вакулик и соавт., 2007), лежащее в основе

формирования десинхроноза. На этом фоне развиваются признаки таких эндокринных заболеваний как гипотиреоз (Бондаренко и соавт., 2011; Bondarenko et al., 2011), гипокортицизм (Бондаренко и соавт., 2012), гипогонадизм (Бондаренко и соавт., 2004, 2007, Сотник и соавт., 2008), и метаболический синдром (Бондаренко и соавт., 2009), что дало нам основание рассматривать выявленные множественные изменения гормональной активности и морфофункционального состояния желез внутренней секреции как полиэндокринопатии. Множественные нарушения гормональной регуляции, в свою очередь, явилось фактором, способствующим ускоренному старению сердечно-сосудистой системы (Бондаренко и соавт., 2009).

Принимая во внимание, что указанные выше заболевания развиваются в основном на нисходящем этапе онтогенеза и ассоциированы с возрастом, **целью настоящего исследования** явилось установить показатели продолжительности жизни при гипопинеализме, индуцированном круглосуточным освещением, а также выяснить некоторые причины, приводящие к преждевременной смерти в данных условиях.

Материалы и методы. Работа выполнена на кроликах, которых содержали в условиях вивария на стандартном рационе, но при разных режимах освещения: контрольных животных содержали в условиях естественной смены дня и ночи, подопытных – в условиях круглосуточного освещения (днем естественный солнечный свет, ночью электрический). Интенсивность освещения в клетках была небольшой и колебалась от 30 до 40 люкс.

Согласно данным литературы первые проявления полового поведения у кроликов-самцов наблюдаются в возрасте 60-70 дней, но половая зрелость наступает в возрасте 3,5-4 месяца. Зрелым кролика принято считать в 6-7 месяцев, активный репродуктивный период длится 3 года. Старым кролика принято считать в 4 года, максимальная продолжительность жизни составляет 7-8 лет (Терин, А. Г. и др., 1990). Учитывая, что возраст кроликов в начале эксперимента составлял 4-5 месяцев, а продолжительность эксперимента составляла 10 месяцев, к концу опыта

возраст подопытных животных составлял 14-15 месяцев, что в норме следует рассматривать как зрелость.

Контрольных и подопытных животных обследовали в исходном состоянии и далее в динамике: ежемесячно животных взвешивали, измеряли кровяное давление, оценивали внешний вид, собирали кровь для дальнейших биохимических и гормональных исследований. В сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов определяли концентрацию общих и свободных форм тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), уровень половых гормонов – тестостерона, эстрадиола (Е2), а также лептина. Количественные определения производили на иммуноферментном анализаторе “Stat Fax” (США). Дополнительными критериями оценки состояния животных являлись показатели массы органов, массы абдоминально-висцерального жира. Эндокринные железы подвергали гистологическому исследованию: срезы толщиной не более 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, структуру органов оценивали на микроскопе Primo Star-5 (Германия).

Цифровой материал обрабатывали статистически с использованием программы “Statistica 5,0 for Windows” с использованием пакета дополнительных программ “EXCEL-5,0”.

Результаты исследования. В течение 10 месяцев после начала эксперимента животные контрольной группы имели нормальные показатели состояния здоровья. Одновременно в группе кроликов, подвергнутых круглосуточному освещению, через 10 месяцев после начала световой экспозиции зарегистрирована их массовая гибель: из 13 животных, взятых в опыт, 8 погибли, а остальные после предварительного забора крови для определения гормонов были выведены из эксперимента для получения органов с целью дальнейшего гистологического изучения. Преждевременной гибели животных предшествовало стремительное снижение массы тела и заметное ухудшение их внешнего вида: шерсть становилась тусклой, выпадала клоками; у подопытных кроликов отмечали ухудшение аппетита и снижение общего жизненного тонуса. Кровь становилась темной и очень вязкой, что затрудняло ее взятие.

Если артериальное давление (АД) согласно нашим предыдущим данным (Бондаренко и соавт., 2009), в течение 5 месяцев после начала круглосуточного освещения у подопытных кроликов увеличивалось с $47,86 \pm 1,03$ мм рт. ст. до $53,75 \pm 1,66$ мм рт. ст. ($P < 0,01$), что расценивалось как развитие артериальной гипертензии, то через 10 месяцев после начала эксперимента АД составило $60,70 \pm 1,60$ мм рт. ст. ($P < 0,001$), что указывает на прогрессирование гипертонической болезни, которая может быть одной из наиболее вероятных причин ускоренного старения сердечно-сосудистой системы и преждевременной гибели.

Следует отметить, что если в течение первых 5 месяцев после начала эксперимента кролики набирали вес за счет прогрессирующего во времени увеличения массы абдоминально-висцерального жира, что расценивалось нами как абдоминальное ожирение, то через 10 месяцев на вскрытии в брюшной полости практически отсутствовал абдоминальный жир. Определение концентрации лептина в крови у подопытных животных по сравнению с контрольными обнаружило неоднозначную картину, а именно: у одних подопытных кроликов отмечали тенденцию к уменьшению данного гормона с $(1,09 \pm 0,18)$ нг/мл до $(0,63 \pm 0,16)$ нг/мл ($0,1 < P < 0,05$), у других – увеличение до $(3,27 \pm 0,99)$ нг/мл ($P < 0,05$). На вскрытии у этих животных отмечена полная атрофия тимуса, значительное снижение массы селезенки (которая изменила свою окраску с темно-красной на багрово-черную), множественные кровоизлияния в легких. У одного кролика из пяти обнаружена опухоль в легких, визуально напоминающая гроздь очень крупного винограда. У всех подопытных животных сердце приобрело дряблый (старческий) вид, эндотелий аорты был поражен многочисленными наростами холестериновой природы, что свидетельствует о тяжелой форме атеросклероза

Изучение функционирования желез внутренней секреции у кроликов с нелеченым гипопинеализмом накануне их преждевременной гибели показало еще более выраженное снижение массы щитовидной железы и семенников на фоне значительного (на 63,5%) увеличения массы надпочечников, по сравнению с данными 5-месячного наблюдения.

Данные гормональных определений у подопытных животных представлены в таблице 1.

Известно, что одним из наиболее значимых регуляторов метаболических процессов в организме является щитовидная железа. С возрастом гормональная активность щитовидной железы снижается [Генри и соавт., 2010]. В нашем эксперименте у подопытных животных в течение 10 месяцев пребывания в условиях круглосуточного освещения развивается тяжелая форма гипотиреоза, о чем свидетельствует резкое снижение общих и свободных форм тиреоидных гормонов на фоне еще более выраженного снижения массы щитовидной железы, а также нарушения гистоструктуры органа.

Таблица 1

Концентрация гормонов в крови у половозрелых кроликов-самцов, содержащихся в условиях круглосуточного освещения в течение 10 месяцев

Гормон	Стат. показ.	Условия эксперимента	
		Исходное состояние	Круглосуточное освещение, 10 мес.
Т3 общий, нмоль/л	n $\bar{x} \pm S$ P	15 1,21 ± 0,07	15 0,73±0,07 <0,001
Т4 общий, нмоль/л	n $\bar{x} \pm S$ P	15 47,85 ± 1,95	14 19,18±1,25 <0,001
Т3 свободный, нмоль/л	n $\bar{x} \pm S$ P	7 7,11 ± 0,63	7 3,22 ± 0,40 <0,001
Т4 свободный, нмоль/л	n $\bar{x} \pm S$ P	7 21,46 ± 1,45	7 6,01 ± 0,68 <0,001
Тестостерон, нмоль/л	n $\bar{x} \pm S$ P	15 20,87 ± 1,90	10 3,59 ± 0,56 <0,001
Эстрадиол, нмоль/л	n $\bar{x} \pm S$ P	15 0,22 ± 0,01	10 0,10 ± 0,01 <0,001

При гистологическом исследовании щитовидных желез подопытных кроликов обнаружена выраженная дольчатость и мозаичность органа: наряду с участками крупных неправильной формы фолликулов, образованных уплощенным эпителием и содержащих большое количество плотного коллоида, что свидетельствует о подавлении процессов гормональной секреции, наблюдаются очаги усиленного размножения интерфолликулярного эпителия и формирования микрофолликулов. Для кроликов подопытной группы характерно усиленное разрастание и фиброзное перерождение стромы желез и наличием в ней большого количества очагов лимфоидной инфильтрации. Данная гистологическая картина указывает на значительные деструктивные изменения в щитовидной железе, лежащие в основе снижения ее гормональной активности. Так, если концентрацию гормонов у контрольных кроликов, содержащихся в условиях естественной смены дня и ночи, условно принять за 100%, то у подопытных вследствие длительного нарушения светового режима она составит для общих Т3 и Т4 60,3% и 40,1%, а для свободных – 45,3% и 28,0%, соответственно. Полученные данные подтверждают наличие тяжелого гипотиреоза, который вполне можно рассматривать как одну из причин преждевременной гибели животных.

Снижение гормональной активности половых желез является одним из важных показателей старения. Из таблицы 1 видно, что у кроликов репродуктивного возраста, подвергнутых круглосуточному освещению в течение 10 месяцев, концентрация обоих половых гормонов резко снижена, однако степень снижения разная. Так, если концентрация Е2 составляет 45,5% от контроля, то уровень тестостерона – всего лишь 17,2%, что в естественных условиях наблюдается лишь в глубокой старости и свидетельствует о возрастном угасании гормонпродуцирующей функции семенников.

Особенности микроструктуры семенников кроликов подопытной группы полностью подтверждают такой вывод, поскольку диаметр семенных канальцев резко уменьшен, плотность их расположения значительно снижена. Практически все семенные канальцы выглядят как вытянутые или спавшиеся неправильной формы образования, в которых имеется незначительное количество первичных форм сперматогенного эпителия;

зрелые формы полностью отсутствуют. В грубых фиброзноперерожденных прослойках соединительной ткани наблюдается большое количество жировых клеток. Клетки Лейдига встречаются крайне редко.

Одновременно масса надпочечников увеличивалась с ($243,06 \pm 6,90$) мг в контроле до ($397,22 \pm 42,98$) мг в опыте ($P < 0,001$). Результаты изучения структуры надпочечников указывают на то, что увеличение их массы происходит за счет значительного (на 53,7%) увеличения площади мозгового слоя при одновременном (на 8,3%) уменьшении толщины коркового слоя, причем подобные изменения обусловлены истончением всех 3 зон коры – клубочковой, пучковой и сетчатой.

В клубочковой зоне нарушается аркообразное расположение клеток, межклеточные пространства расширяются, переходят в межклеточные пространства пучковой зоны. Спонгиоциты пучковой и сетчатой зоны уменьшены в размерах, ядра уплотнены, цитоплазма слегка зернистая или светлая, что указывает на снижение гормональной активности клеток в этих участках железы. Площадь мозгового вещества увеличена как за счет резкого расширения и удлинения венозных синусоидов, так и за счет активного размножения хромафинных клеток, образующих густую сеть или поля симпластического типа. Наблюдаемая структура надпочечников свидетельствует о гипофункциональном состоянии коркового и гиперфункциональном состоянии мозгового вещества надпочечников.

Приведенные выше данные указывают на то, что с увеличением срока пребывания в условиях круглосуточного освещения явления гипотиреоза, гипогонадизма и гипокортицизма сочетается с повышенной адреналинообразующей функцией надпочечника, усугубляются, формируя гормональный фон, несовместимый с жизнью.

Литература:

1. *Анисимов В.Н.* Влияние мелатонина на процесс старения // Мелатонин в норме и патологии. ИД «Медпрактика». М. 2004. С. 223-237.
2. *Анисимов В.Н.* Эпифиз, биоритмы и старение организма // Успехи физиол. наук. 2008. Т. 39. № 4. С. 40-65.

3. Бондаренко Л.О., Губіна-Вакулик Г.І., Чаговець О.М., Сотник Н.М., Дунаєв В.О. Значення гіпопінеалізму для функціонування сім'яників: про- та антигонадні ефекти // Здоровье мужчины. К. 2004. Т. 4. № 11. С. 26-28.
4. Бондаренко Л. А., Губина-Вакулик Г. И., Сотник Н. Н., Геворкян А. Р. Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру пинеальной железы у кроликов // Пробл. эндокрин. патологии. 2005. № 4. С. 38-45.
5. Бондаренко Л.А., Сергиенко Л.Ю., Сотник Н.Н., Черевко А.Н. Гормональные и структурные корреляты нарушения функциональной активности семенников в условиях избытка света // Фотобиология и фотомедицина. 2007. Т. 5. № 1,2. С. 70-75.
6. Бондаренко Л.О., Кондаков І.К., Гладкова А.І., Кузьміна І.А., Чаговець О.М., Гальчинська В.Ю., Сомова О.В., Сотник Н.М., Геворкян А.Р., Задніпровська Н.О., Ліндозерська О.В., Ткачова Т.М. Гіпопінеалізм як чинник прискореного старіння серцево-судинної системи // Буковинський вісник. 2009. Т. 13. № 4. С. 41-44.
7. Бондаренко Л.О., Полторак В.В., Сергієнко Л.Ю., Кузьміна І.А., Чаговець О.М., Гладких О.І., Сотник Н.М., Владимірова Г.М. Спосіб моделювання метаболічного синдрому // Інформаційний бюлетень (додаток до «журналу АМН України»). К. 2009. Вип. 25. С. 118-119
8. Бондаренко Л.О., Сотник Н.М. Динаміка добових ритмів гормональної активності щитоподібної залози при гіпопінеалізмі, індукованому тривалим цілодобовим освітленням // Проблеми ендокринної патології. 2010. № 4. С. 71-77.
9. Бондаренко Л.А., Сергиенко Л.Ю., Сотник Н.Н., Черевко А.Н. Изменение структуры и функции щитовидной железы в условиях экспериментального гипопинеализма // Проблемы эндокринологии. 2011. № 2. С. 32-35.
10. Бондаренко Л.О., Губіна-Вакулик Г.І., Сергієнко Л.Ю., Геворкян А.Р., Сотник Н.М., Черевко Г.М., Задніпровська Н.О., Козак В.А. Динаміка функціонування гіпофізарно-адренокортикальної системи при гіпопінеалізмі, індукованому тривалим цілодобовим освітленням //Ендокринологія. 2012. Т. 17. № 1. С. 10.
11. Виноградова И.А. Влияние светового режима, мелатонина и эпителина на биомаркеры старения, возрастную патологию и продолжительность жизни // Автореферат дисс. докт. мед. наук. С-Пб. 2008.
12. Губина-Вакулик Г.И., Бондаренко Л.А., Сотник Н.Н. Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения пинеальной железы // Успехи геронтологии. 2007. Вып. 20. № 1. С. 92-95.
13. Сотник Н.М., Бондаренко Л.О. Динаміка добових ритмів гормональної активності сім'яників при гіпогонадізмі нейроендокринного генезу, індукованому тривалим цілодобовим освітленням // Пробл. эндокрин. патології. 2008. № 3. С. 38-45.
14. Терин А.Т., Плотников В.Г., Риминская Е.И. Приусадебное кролиководство и нутриеводство // Ураджай. Минск. 1990.
15. Bondarenko L.A., Sotnik N.N., Chagovets E.M., Sergienko L.Ju., Cherevko A.N. Intensity of in vitro Incorporation of 3H-Melatonin in the Thyroid Gland of Rabbit with Pineal Gland Hypofunction // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2011. Vol. 150. № 6. P. 753-755.
16. Evered D., Clark S. Photoperiodism, melatonin and the pineal // "Melatonin and the Pineal". New York. USA. 1985. P. 323.

17. *Pierpaoli W., Regelson W.* Pineal control of aging: effect of melatonin and pineal grafting on aging mice // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1994. V. 91. № 2. P. 787-791.
18. *Rea M.S., Bullough I.D., Figueiro M.Y.* Phototransduction for human melatonin suppression // *J. of Pineal Res.* 2002. V. 32. № 4. P. 209-213.
19. *Reiter R.J.* Melatonin: the chemical expression of darkness // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1991. V. 79. P. 153-158.
20. *Vivien-Roels B.* The pineal gland and the integration of environmental information: Possible role of hydroxy- and methoxyindoles // *Mol. Physiol.* 1983. V. 4. № 5-6. 331-345.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ОСВЕЩЕНИЕ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА – ВДОХНОВИТЕЛЬ ПОЭТОВ И РАКОВЫХ КЛЕТОК²

ВИНОГРАДОВА И.А.¹, МАТВЕЕВА Ю.С.¹, ЛОТОШ Т.А.¹, ЮНАШ В.Д.¹, АНИСИМОВ
В.Н.², ЗАБЕЖИНСКИЙ М.А.², СЕМЕНЧЕНКО А.В.²

¹ Россия, ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

² Россия, НИИ онкологии им. Н.Н. ПЕТРОВА, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

IRINAV@PETERSU.RU

Одна из характерных черт современной науки – это объединение смежных областей знания. Такое объединение приводит к тому, что на стыке разных наук получают наиболее значимые результаты. Важная медицинская проблема – проблема профилактики и лечения раковых заболеваний свела воедино в нашей лаборатории доклинических исследований, клеточной патологии и биоорегуляции усилия шести научных дисциплин: онкологии, фармакологии, геронтологии, биохимии, экологии, физиологии и патоморфологии.

В России продолжительность жизни в конце XIX в. не превышала в среднем 40 лет, она же составила 60 лет во второй половине XX в. и в дальнейшем увеличивалась в связи с изобретением и широким

2 Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития 2012-2016 г. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития» и при поддержке гранта РГНФ № 12-06-00340 «Циркануальные ритмы в процессе адаптации организма к условиям Европейского Севера: механизмы и пути профилактики».

применением антибиотиков, вакцин, синтетических антибактериальных и противовирусных средств. С изменением структуры смертности связано и увеличение продолжительности жизни. Если раньше основными причинами преждевременной смерти были различные эпидемии, то сейчас – это сердечно-сосудистые заболевания и рак. Увеличение в развитых странах частоты онкозаболеваний, более характерных для людей старшего возраста, означает, что уменьшение смертности в молодом возрасте от инфекций или так называемых внешних причин привело к тому, что население доживает до того возраста, когда онкологические заболевания успевают развиться (Анисимов, 2008). Если понять причины возникновения раковых заболеваний, особенности течения и выявить факторы риска, на которые нужно воздействовать, чтобы отодвинуть время проявления опухолей, то тогда возможно найти эффективные методы профилактики и борьбы с этой болезнью.

Онкология была известна еще в глубокой древности. В трудах Гиппократ (460–370 гг. до н.э.) можно найти описание опухоли. Из-за крабовидной формы Гиппократ определенным видам опухолей дал название «карцинома», с того самого времени термин «рак» вошел в медицинскую терминологию. Гиппократ и впоследствии Гален считали одной из причин рака скопление в отдельных частях тела «черной желчи», одного из четырех флюидов, – так родилась «теория флюидов» возникновения опухолей. По мере развития медицинской науки накапливались знания о причинах возникновения онкологических заболеваний. Так в XVIII в. Б. Рамаzzини (Италия) отметил отсутствие рака шейки матки и высокую частоту рака молочной железы у монахинь, и предположил, что первое связано с обетом безбрачия, а второе – с ношением тесной одежды. Затем П. Потт (Англия) описал заболевания раком кожи у трубочистов; а Д. Хилл (Англия) описал риск возникновения рака при употреблении табака. Позднее вещества, способствующие развитию рака, были названы канцерогенами. В XIX в. Р. Вирхов заложил научные основы современного патоморфологического исследования канцерогенеза, что помогло выяснить характер разрушений тканей и трансформации раковых клеток, но не привело к пониманию причин возникновения рака. Считалось, что рак вызывается травмами, хроническим раздражением или паразитами. В

дальнейшем был обнаружен канцерогенный эффект облучения. Затем выяснилось, что индуцированные различными канцерогенами опухоли можно получать у экспериментальных животных (мыши, крысы, собаки и др.). Сейчас уже понятно, что существует множество внешних причин, вызывающих рак, имеются семейные формы рака, предрасположенность к которым наследуется. Наиболее распространены спонтанные раки (65 – 70%), раки вирусной природы составляют 15 – 20% и семейные формы рака – менее 15% (Киселев, 1997).

Одна из главных причин канцерогенеза – это воздействие внешней среды (химические, физические и биологические агенты), известны и факторы риска: вредные привычки (курение, алкоголь, загар и др.); вредные вещества на производстве (анилин, асбест, асфальт и др.), неблагоприятные экологические условия (загрязнение водоемов и атмосферы канцерогенами и радиоактивными соединениями, пищевых продуктов – пестицидами и нитратами), использование в строительстве материалов, содержащих радон, фенолы и др. Но, несомненно, значительный вклад в возникновение рака вносят и факторы внутренней среды, например, такой процесс как мутагенез, причем число мутаций увеличивается с возрастом. Так, в нормальной стволовой клетке толстого кишечника к 65 годам жизни накапливается свыше 100 тыс. мутаций (Анисимов, 2008).

Многочисленные экспериментальные исследования и клинические наблюдения свидетельствуют о влиянии биоритмов на продолжительность жизни и возникновение опухолей (Рапопорт, 2012). Как известно, фактором, определяющим циркадные и циркануальные ритмы, является световой режим, который, в свою очередь, влияет на функцию эпифиза и продукцию его гормона – мелатонина (Хильдебрандт и соавт., 2006). Нарушения циркадианной системы являются факторами риска не только для возникновения рака, но также для прогрессии опухолевого роста.

В широкомасштабных рандомизированных эпидемиологических исследованиях на основании ограниченных доказательств канцерогенности для человека сменной работы, включающей ночную

работу, и достаточных доказательств канцерогенности света в течение ночного периода суток (биологической ночи) у экспериментальных животных, рабочая группа МАИР пришла к заключению, что сменная работа, приводящая к нарушению циркадианных ритмов, возможно канцерогенна для человека (группа 2А) (Painting, 2010; Straif et al., 2007).

В многочисленных исследованиях, изучающих уровень светового загрязнения в ночные часы и частоту злокачественных новообразований в различных странах мира, была установлена связь между освещенностью ночью, привычкой спать при свете и частотой рака молочной железы у женщин и рака предстательной железы у мужчин (Kloog et al., 2008, 2009, 2010).

Основываясь на том, что множество различных факторов в обычных условиях влияет на канцерогенез у человека и трудно вычленишь из этого комплекса роль светового режима, возникла необходимость экспериментального исследования. В ходе эксперимента можно нивелировать действие дополнительных факторов, создать для подопытных животных одинаковые условия и оставить только одно модулирующее воздействие, в данном случае – эффект определенного светового режима. Еще одно преимущество экспериментального исследования – возможность изучения механизмов действия различных световых режимов на развитие опухолей и процессы старения с помощью комплекса биомаркеров.

Научная литература, посвященная проблеме возникновения рака, огромна, однако достаточно мало работ, в которой бы разбирался вопрос о связи таких трех процессов как канцерогенез, старение и циркаритмы.

Материалы и методы. Эксперименты были проведены на самцах и самках крысах линии Вистар собственной разводки в условиях вивария ПетрГУ начиная с 2003 г. (Vinogradova et al., 2009). Все крысы получали стандартный лабораторный корм и имели свободный доступ к воде. Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. За животными наблюдали до естественной гибели. Всех погибших по ходу опыта животных вскрывали. Проводили макро- и микроскопическое

исследование внутренних органов. Ежемесячно проводили визуальный и пальпаторный осмотр на наличие опухолей и других заболеваний. При анализе канцерогенеза рассчитывали частоту новообразований различных локализаций, их множественность, количество крыс с доброкачественными и злокачественными опухолями, фиксировали время обнаружения первой опухоли.

Животные в различном возрасте были разделены на группы и в дальнейшем содержались при разных световых режимах, включая и естественное освещение Карелии.

Первая серия экспериментов заключалась в исследовании постоянного освещения и постоянной темноты в разные возрастные периоды: первая группа животных находилась в условиях постоянного освещения с одномосячного возраста (половозрелые особи; LL-1), вторая – с возраста 14 месяцев (наступление фазы регрессивного роста; LL-14). Третья группа содержалась в условиях световой деривации с одномосячного возраста (DD-1).

Вторая серия экспериментов, проведенная параллельно, заключалась в исследовании естественного освещения Карелии на продолжительность жизни и развитие новообразований: крысы с датой рождения в различные сезоны года содержались в естественных условиях с одномосячного возраста: весна (NL- Spring) и осень (NL- Autumn). При анализе данных учитывали особенности годовой фотопериодичности Карелии. В данном режиме освещенность определялась сезоном года: зимой минимальная продолжительность дня составляла 4,2 ч., а летом продолжительность светового дня достигала 24 ч. («белые ночи»). Освещенность в помещении менялась в течение суток (на уровне клеток в утренние часы – 50-200 лк, днем – до 1000 лк в ясный день и 500 лк в пасмурный день, к вечеру – от 150 до 500 лк). Для каждой группы существовала группа контроля: крысы с аналогичной датой рождения находились в условиях фиксированного стандартного чередующегося режима освещения (12ч.Т:12ч.С; LD). Люминесцентные лампы (освещенность 750 лк на уровне клеток) освещали помещение в течение 12 дневных часов, на ночь (12 ч.) свет отключали.

Результаты исследования. Нарушенный циркадианный ритм в виде постоянного, а особенно, естественного освещения Карелии с сезонным фотопериодизмом приводил к увеличению онкопатологии у самцов и самок крыс как доброкачественной, так и злокачественной. Как видно из таб. 1 наибольшее количество самцов крыс с опухолями наблюдалось в режиме NL-Autumn: 37,8% самцов, рожденных в осенний сезон (октябрь), имели опухоли, причем множественность опухолей составляла всего 1,06, то есть всего у небольшого количества особей на вскрытии обнаруживали более одной опухоли.

Таблица 1

Влияние различных режимов освещения на частоту развития опухолей у самцов крыс

Показатель	Световой режим					
	Стандартное освещение (LD)	Постоянное освещение (LL-1)	Постоянное освещение (LL-14)	Естественное освещение (NL-Spring)	Естественное освещение (NL-Autumn)	Световая депривация (DD)
Число крыс с опухолями (%)	29,8%	35,3%	28,9%	22%	37,8%	21,5%
Множественность опухолей	1,35	1,08	1,31	1,18	1,06	1,36
Число крыс со злокачественным и опухолями (%)	12,3%	29,4% ^а	10%	12%	13,3%	9,8%
Время обнаружения 1-й опухоли (сут.)	379	223	469	367	632	659

Примечание. Постоянное освещение с одномесечного возраста (LL-1); постоянное освещение с 14 месяцев (LL-14); естественное освещение весеннего сезона (NL-Spring); естественное освещение осеннего сезона (NL-Autumn). а $p < 0,05$; б $p < 0,01$; в $p < 0,001$ – различия с показателем в группе LD достоверны

Число самцов крыс с опухолями уменьшалось в следующей последовательности: в режиме постоянного освещения с одномесечного возраста количество самцов с опухолями составляло 35,3%; в режиме стандартного освещения – 29,8%; в режиме постоянного освещения с возраста 14 месяцев – 28,9% и наименьшее число особей опухоленосителей наблюдалось в режиме световой депривации – 21,5%. Количество особей со злокачественными опухолями было максимальным в режиме LL-1 и минимальным – в режиме DD. Наиболее раннее

обнаружение первой опухоли – 223 дня – было в режиме постоянного освещения с одномесечного возраста, а наиболее позднее – 659 дней – в режиме постоянной темноты. Таким образом, наиболее благоприятные условия для содержания крыс-самцов – это условия световой депривации, поскольку число обнаруженных доброкачественных и злокачественных опухолей было минимальным. Постоянное освещение с одномесечного возраста сопровождалось более интенсивным развитием спонтанных опухолей у самцов по сравнению со всеми остальными режимами. Естественный режим освещения в условиях Карелии увеличивал риск развития опухолей, хотя у самцов крыс с осенней датой рождения опухоли развивались позже/медленнее, чем у крыс с весенней датой рождения, если судить по времени обнаружения первой опухоли – 659 дней и 367 дней, соответственно. При переводе крыс в возрасте 14 месяцев в режим постоянного освещения изучаемые количественные показатели (количество крыс-самцов с опухолями или количество крыс-самцов со злокачественными опухолями) имели тенденцию к снижению, а время обнаружения первой опухоли увеличивалось на 90 дней.

Самки крыс имели большее количество опухолей, чем было диагностировано у самцов. У крыс-самок (табл. 2) число крыс с опухолями в условиях NL-Spring достигало 70,8%, при этом количество опухолей на одну крысу-самку составляло 1,41, это значит, что практически у каждой второй крысы диагностировали более одной опухоли. В условиях NL-Autumn 54,7% самок были с опухолями, причем 21,4% имели злокачественные опухоли (это наибольший процент в изучаемых группах). Наименьшее количество новообразований (24,6% и 4,9%, соответственно) обнаруживали у самок (как и у самцов) в режиме постоянной темноты. Воздействие постоянного освещения с одномесечного возраста ускоряло рост опухолей, а с 14-месечного возраста, наоборот, замедляло развитие, время обнаружения первой опухоли в режиме LL-1 составляло 186 дней, а в режиме LL-14 на 379 дней позже – 565 дней.

Таким образом, очевидно, что постоянное освещение у молодых самцов и самок крыс провоцирует риск развития онкопатологии, в то время, как на старых особей постоянное освещение не оказывает такого воздействия. Естественное освещение у крыс, рожденных в весенний сезон, когда

происходит постепенное увеличение светового дня вплоть до полного отсутствия темновой фазы во время фазы прогрессивного роста, приводит к более раннему появлению опухолей, тогда как режим естественного освещения у крыс «осеннего сезона» замедляет время обнаружения первой опухоли, но не уменьшает, а даже увеличивает количество обнаруженных опухолей.

Таблица 2

Влияние различных режимов освещения на частоту развития опухолей у самок крыс

Показатель	Световой режим					
	Стандартное освещение (LD)	Постоянное освещение (LL-1)	Постоянное освещение (LL-14)	Естественное освещение (NL-Spring)	Естественное освещение (NL-Autumn)	Световая депривация (DD)
Число крыс с опухолями (%)	52,5%	55,6%	45,3%	70,8% ^a	54,7%	24,6% ^b
Множественность опухолей	1,38	1,63	1,37	1,41	1,22	1,07
Число крыс со злокачественными опухолями (%)	12,5%	13,9%	15,5%	14,6%	21,4% ^a	4,9%
Время обнаружения 1-й опухоли (сут.)	207	186	565	365	355	551

Примечание. Обозначения как на таблице 1.

В настоящее время прогресс в исследовании этиологии и патогенеза онкозаболеваний достаточно значительный, что позволяет надеяться на разработку профилактических мероприятий, которые замедлят развитие канцерогенеза и позволят отдалить время возникновения опухоли за естественные пределы человеческой жизни. Таким образом, у традиционной химио- или лучевой терапии онкологических заболеваний с тяжелыми побочными действиями, появиться альтернатива – предупреждение возникновения опухоли, что, возможно, будет новой мишенью терапевтических воздействий.

Литература:

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. Т.1. СПб.: Наука, 2008.
2. Киселев Ф.Л. РФФИ и исследования по молекулярным механизмам опухолевых заболеваний// Врач. 1997. № 8. С. 32.

3. Рапопорт С.И. Хрономедицина, циркадианные ритмы. Кому это нужно?// Клинич. медицина. , 2012. №8. С.73-75.
4. Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М. Хронобиология и хрономедицина. М.: Арнебия, 2006.
5. Kloog I., Stevens R.G., Haim A., Portnov B.A. Nighttime light level co-distributes with breast cancer incidence worldwide // Cancer Causes Control. 2010. Vol. 21. P. 2059–2968.
6. Kloog I., Haim A., Stevens R.G., Portnov B.A. Global co-distribution of light at night (LAN) and cancers of prostate, colon, and lung in men // Chronobiol. Int. 2009. Vol. 26. P. 108–125.
7. Kloog I., Haim A., Stevens R.G., Portnov B.A. Light at night co-distributes with incident breast but not lung cancer in the female population of Israel // Ibid. 2008. Vol. 25. P. 65–81.
8. *Painting, Firefighting, and Shiftwork*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 98. Lyon: IARC, 2010. 804 p.
9. Straif K., Baan R., Grosse Y. et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting // Lancet Oncol. 2007. Vol. 8. P. 1065–1066.
10. Vinogradova I.A., Anisimov V.N., Bukalev A.V. et al. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats // Aging. 2009. Vol. 1. №10. P. 855–865.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ – ВАЖНЫЙ ЭТАП КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ШЕЙКИ МАТКИ³

Волкова Т.О., Ковчур П.И., Курмышкина О.В., Бахлаев И.Е.

Россия, ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

VOLKOVA TO@YANDEX.RU

Развитие онкологического заболевания сопровождается изменениями показателей клеточного иммунитета и гомеостаза. Существенную роль в данном процессе играют специфические клеточные CD-антигены, часто выполняющие функцию рецепторов и участвующие в передаче сигнала от плазматической мембраны в ядро клетки (Волкова, Немова, 2006; Doorbar, 2006). Каждая онкопатология является уникальной. Рак шейки матки уникален тем, что многие процессы индуцируются или ингибируются онкогенами вируса папилломы человека (ВПЧ) (Contreras et al., 2000). Поскольку сверхэкспрессия онкогенов ВПЧ наблюдается при CIN 2–3, можно предположить, что необратимое формирование молекулярного портрета будущей опухоли начинается еще на этапе дисплазии легкой/средней степени тяжести. Поэтому изучение функционального

³ Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Правительства РФ (Постановление 220), ГК № 11.G34.31.0052 (ведущий ученый профессор А.Н. Полторак), Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы, ГК № 14.B37.21.0212 и в рамках Программы стратегического развития 2012-2016 г. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития»

состояния иммунной системы при развитии онкопатологии дает возможность разрабатывать новые методы ранней диагностики с одной стороны, и вести поиск эффективных методов иммунотерапии с другой. В связи с этим, основная цель исследования заключалась в изучении показателей клеточного иммунитета (экспрессии лимфоцитарных маркеров CD3, CD4, CD4+CD25+, CD8, CD16, CD95) у пациенток с тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями при использовании различных вариантов лечения (см. табл.).

Иммунофенотипирование проводили с использованием моноклональных антител и соответствующих изотипических контролей («МедБиоСпектр», Москва). Сбор данных производили на проточном цитометре MACSQuant («Miltenyi Biotec», Германия). Уровень клеточного апоптоза лимфоцитов оценивали цитофлуориметрически с помощью двойного окрашивания пропидием йода и FITC-меченного аннексина V («ANNEXIN V FITC», «Beckman Coulter», США), обладающего сродством к мембрано-связанному фосфатидилсерину. Обследована 21 пациентка с CIN 3 в возрасте от 21 до 47 лет. Диагнозы поставлены на основании верифицированного гистологического заключения. Контрольная группа – 30 здоровых небеременных женщин, не имеющих патологии шейки матки. Схема введения препарата Аллокин-альфа: по 1,0 мг 6 раз подкожно через день после проведения диатермоконизации шейки матки. Повторное обследование показателей клеточного иммунитета проведено через 1 и 3 месяца. Достоверность полученных результатов оценивали с использованием непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

Показано, что при CIN 3 повышается количество CD16+ и CD4+CD25+ клеток: $17,52 \pm 0,51$ и $5,63 \pm 0,35$, соответственно. У здоровых женщин данные показатели составляют: $12,85 \pm 0,81$ и $4,16 \pm 0,43$, соответственно. Одновременно происходит снижение численности CD4+, CD8+ клеток, что, однако, не отражается на соотношении CD4+/CD8+. Так, количество CD4+ клеток при CIN 3 – $33,16 \pm 0,41$, тогда как в контрольной группе $41,84 \pm 2,70$; количество CD8+ клеток – $24,58 \pm 0,62$, по сравнению с контролем $29,66 \pm 1,62$. Показатель соотношения CD8+/CD4+CD25+ Т-лимфоцитов достоверно снижается ($p < 0.05$). Количество CD95+ клеток при дисплазии достоверно возрастает: $16,32 \pm 0,74$ ($p < 0.01$). Также увеличивается

количество клеток с мембрано-связанным фосфатидилсерином. Изменение данных параметров лимфоцитов свидетельствует о запуске процессов апоптоза в этих клетках на стадии тяжелой дисплазии.

После комплексного лечения (диатермоконизация шейки матки + Аллокин-альфа по 1,0 мг 6 раз подкожно) в течение 3-х месяцев показатели клеточного иммунитета и апоптоза лимфоцитов периферической крови подвергаются изменению. Отмечено восстановление соотношения CD4+/CD8+ клеток и численности клеток с маркерами CD16 и CD95 (см. табл.), количество клеток с мембрано-связанным фосфатидилсерином также в пределах контрольных значений. Количество CD4+CD25+ клеток не отличается от контрольных показателей, что подтверждает благоприятный прогноз с объективным клиническим ответом. У пациенток только с диатермоконизацией шейки матки существенных изменений в показателях лимфоцитарных маркеров по сравнению с таковыми до лечения не выявлено. Напротив, в данной группе регистрируется повышение количества CD20+ клеток и достаточно высокие значения CD16+ клеток (см. табл.), что может иметь место после оперативного вмешательства. Подобный эффект наблюдается после операций при раке желудка (Возможности комплексного лечения..., 2011), почечноклеточном раке (Allen et al., 1999), некоторых других онкопатологиях.

Иммунологические расстройства при злокачественных заболеваниях имеют сложный комбинированный характер, а злокачественные клетки вырабатывают факторы, значительно усиливающие иммунную недостаточность. При злокачественных новообразованиях снижаются главным образом количественные и функциональные показатели клеточного иммунитета, затрагивающие Т-лимфоциты, NK-клетки, дендритные клетки, LAK-клетки, в то время как показатели гуморального иммунитета могут находиться в пределах нормы даже на поздних стадиях развития опухоли. В сыворотке онкологических больных имеются блокирующие факторы, например, антитела к опухолевым клеткам, затрудняющие реализацию цитотоксического потенциала эффекторными клетками разного типа. Полученные нами результаты также свидетельствуют о том, что при развитии тяжелой интраэпителиальной

неоплазии на уровне лимфоцитов периферической крови возникают иммунологические нарушения, которые приводят к изменению их функциональной активности. Применение Аллокина-альфа в комплексном лечении CIN направлено на усиление распознавания вирусных антигенов иммунокомпетентными клетками и уничтожение очагов вирусной инфекции, что является основополагающим в лечении РШМ, поскольку персистенция ВПЧ-инфекции считается одной из основных причин рецидива заболевания.

Таблица

Экспрессия поверхностных маркеров лимфоцитов периферической крови у пациенток с CIN 3 при использовании различных вариантов лечения (продолжение на следующей странице)

Маркер	CD3	CD4	CD4+CD25+	CD8	CD16	CD20	CD95
Контроль							
M±m (%) M±m (абс.×109/л)	59.84±1.92 1.38±0.04	41.84±2.70 0.96±0.08	4.16±0.43 0.095±0.003	29.66±1.62 0.72±0.07	12.85±0.81 0.30±0.03	10.84±2.52 0.22±0.08	6.73±0.92 0.14±0.01
CIN 3 (до лечения)							
M±m (%) M±m (абс.×109/л)	56.98±1.75 1.30±0.03	33.16±0.41* 0.76±0.06*	5.63±0.35* 0.129±0.002*	24.58±0.62* 0.60±0.04*	17.52±0.51** 0.41±0.02**	11.66±0.54 0.24±0.03	16.32±0.74** 0.36±0.03**
CIN 3 (диатермокоагуляция) (анализ крови через 1 мес.)							
M±m (%) M±m (абс.×109/л)	58.68±1.95 1.34±0.04	34.18±1.46 0.79±0.07	5.32±0.39 0.122±0.003	26.64±1.22 0.64±0.05	17.14±0.49 0.40±0.03	17.11±0.58** 0.35±0.03**	17.02±0.79 0.37±0.03
CIN 3 (диатермокоагуляция) (анализ крови через 3 мес.)							

Маркер	CD3	CD4	CD4+CD25+	CD8	CD16	CD20	CD95
M±m (%) M±m (абс.×109/л)	62.12±1.82 1.42±0.04	36.14±1.48 0.83±0.08	5.19±0.91 0.119±0.009	26.44±1.15 0.63±0.05	18.81±1.25 0.41±0.06	16.98±1.95* 0.34±0.07*	16.51±1.95 0.36±0.07
CIN 3 (диатермоконизация + Аллокин-альфа) (анализ крови через 1 мес.)							
M±m (%) M±m (абс.×109/л)	63.95±2.12 1.46±0.08	36.76±1.32 0.89±0.06	5.09±0.88 0.116±0.008	24.84±1.24 0.59±0.06	17.15±1.32 0.37±0.06	12.08±1.72* 0.25±0.06*	15.86±1.62 0.35±0.06
CIN 3 (диатермоконизация + Аллокин-альфа) (анализ крови через 3 мес.)							
M±m (%) M±m (абс.×109/л)	60.18±1.88 1.37±0.04	39.84±1.64 0.96±0.07	3.54±0.76* 0.081±0.007*	28.11±1.92 0.67±0.07	14.28±1.24* 0.31±0.06*	11.40±1.82* 0.23±0.07*	14.02±0.92* 0.31±0.04*

Примечание: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. Сравнение проводилось в парах: контроль – CIN 3 (до лечения), CIN 3 (до лечения) – CIN 3 (диатермоконизация) 1 мес., CIN 3 (до лечения) – CIN 3 (диатермоконизация) 3 мес., CIN 3 (диатермоконизация) 1 мес. – CIN 3 (диатермоконизация+Аллокин-альфа) 1 мес., CIN 3 (диатермоконизация) 3 мес. – CIN 3 (диатермоконизация + Аллокин-альфа) 3 мес.

Литература

1. Возможности комплексного лечения распространенного рака желудка с использованием фитомикса-40. Методическое пособие для врачей. М.: РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2011.
2. Волкова Т.О., Немова Н.Н. Молекулярные механизмы апоптоза лейкозной клетки. М.: Наука, 2006.
3. Allen M., Vaughan M., Jonston S. et al. Protracted venous infusion 5-FU in combination with subcutaneous IL-2 and alpha interferon in patients with metastatic renal cell cancer: a phase II study // Proc. ASCO. 1999. № 18. P. 1274.
4. Contreras D.N., Krammer P.H., Potkul R.K. et al. Cervical cancer cells induce apoptosis of cytotoxic T lymphocytes // J. Immunother. 2000. Vol. 23. N. 1. P. 67–74.
5. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer // Clinical Science. 2006. Vol. 110. P. 525–541.

ОСМО- и ИОНОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ СЕЗОННОГО КОЛЕБАНИЯ ОСВЕЩЕННОСТИ НА ЕВРОПЕЙСКОМ СЕВЕРЕ⁴

ГОРАНСКИЙ А.И., ВИНОГРАДОВА И.А.

РОССИЯ, ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

IRINAV@PETRSU.RU

Рабочие циклы функционирования клеток, органов и систем (физиологические ритмы) представляют собой способ реализации соответствующих физиологических функций. Между тем существует особый класс биологических ритмов – циркаритмы, и наиболее изученные из них циркадианные и цирканульные ритмы. Эти ритмы не являются пассивным ответом организма на суточные или сезонные колебания внешних условий, а представляют собой эндогенные активные самоподдерживающиеся колебания, порождаемые в самой живой системе. Они способны менять частоту, подстраиваясь под внешние периодические воздействия. В этом смысле данные ритмы являются биологическими часами (Анисимов В.Н., 2003). Естественные колебания дня и ночи в течение годового цикла навязывают осциллятору принудительный период и стабилизируют его фазу. Для человека самый эффективный синхронизатор – свет. Как задатчик времени естественное освещение на разных широтах неравноценно. По этому показателю особенно

⁴ Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития 2012-2016 г. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития» и при поддержке гранта РГНФ № 12-06-00340 «Циркануальные ритмы в процессе адаптации организма к условиям Европейского Севера: механизмы и пути профилактики».

контрастны тропическая и полярные зоны. Первая характеризуется относительным постоянством режима свет – темнота во все сезоны года, вторая – полярной ночью и полярным днем. Средние широты, ограниченные полярными кругами и тропиками, неоднородны по фотопериодическим условиям. В субполярных зонах в периоды солнцестояний жизнедеятельность организма не соответствует режиму естественной освещенности. Особенно это относится к 60-м широтам, где летом вечерние сумерки переходят в утренние («белые ночи»). На территории Республики Карелия в период летнего солнцестояния присутствует период «белых ночей» и в дальнейшем ночь короче времени, необходимого для сна; в период зимнего солнцестояния время бодрствования продолжительнее фотопериода. Таким образом, наибольшим изменениям подвержены суточные ритмы в течение годового цикла в северных районах. Известно, что биологические ритмы участвуют в регуляции водно-солевого обмена и функции почек (Арушанян Э.Б., 2000; Комаров Ф.И. и др., 2000).

В настоящей работе изучено изменение водно-солевого обмена и функций почек у самцов крыс в условиях естественного колебания освещенности на европейском Севере.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 248 крысах-самцах. Все крысы получали стандартный лабораторный корм и имели свободный доступ к воде. Животные были рандомизированно разделены на группы и в дальнейшем содержались при различных световых режимах. Первая и вторая группы (дата рождения конец апреля – NL-Spring; n=82) находились в условиях естественного освещения Карелии: первая (NL-Spring-0) – с момента зачатия, вторая (NL-Spring-1) – с одномесечного возраста. Третья и четвертая группы (дата рождения конец октября – NL-Autumn, n=84) так же находились в условиях естественного освещения: NL-Autumn-0 – с момента зачатия, NL-Autumn-1 – с одномесечного возраста. При анализе полученных данных учитывали особенности годовой фотопериодичности Карелии. В данном режиме освещенность определялась сезоном года: зимой минимальная продолжительность дня составляла 4,2 ч., а летом продолжительность светового дня достигала 24 ч. («белые ночи»). Освещенность в помещении менялась в течение суток (на уровне клеток в

утренние часы – 50-200 лк, днем – до 1000 лк в ясный день и 500 лк в пасмурный день, к вечеру – от 150 до 500 лк). Для каждой сезонной группы существовала группа контроля: крысы с аналогичной датой рождения находились в условиях стандартного чередующегося режима освещения (12ч.Т:12ч.С; LD; n=42). Люминесцентные лампы (освещенность 750 лк на уровне клеток) освещали помещение в течение 12 дневных часов, на ночь (12 ч.) свет отключали. Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

Для определения и расчета осмо- и ионорегулирующей функций почек крыс ежемесячно взвешивали и помещали в обменные клетки для сбора суточной мочи. Определяли количество выпитой жидкости. Производили забор крови из хвостовой вены. В собранных пробах мочи и плазмы крови определяли содержание натрия и калия стандартными биохимическими методами. Осмотическое давление и осмолярную концентрацию определяли криоскопическим микрометодом по L.G. Wesson по снижению точки замерзания раствора (Барсукова Е.Ю. и др., 2012). Общий и биохимический анализ мочи производили в день эксперимента с помощью тест полосок «Multistix 10 SG» (фирма «Байер», США). За животными наблюдали в течение года.

Цифровой материал подвергали статистической обработке методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. На основании полученных данных по общепринятым методикам (Надточин Ю.В., 1974) рассчитывали парциальные функции почек: диурез (V); содержание ионов натрия, калия, осмотически активных веществ в крови (PNa, PK, POSM) и в моче (UNa, UK, UOSM); экскрецию ионов натрия, калия и осмотически активных веществ (ENa, EK, EOSM); очищение ионов натрия, калия, осмотически активных веществ и осмотически свободную воду (CNa, CK, COSM, CH₂O); натрий-калиевый коэффициент (Na/K_{pl}, Na/K_{ur}) в крови и моче и концентрационный индекс (U/PNa, U/PK, U/POSM). Параметры определяли в перерасчете на 100 г массы тела животного.

Результаты исследования. Известно, что все почечные функции можно подразделить на две большие группы. Связанные с образованием мочи,

это так называемые гомеостатические функции: экскреторная, осмо-, волюмо-, кислото- и ионорегулирующая; и не связанные с процессами мочеобразования: регуляция эритро- и лекопоеза, энергетического обмена и гомеостаза, эндокринная функция. Почечные гомеостатические функции осуществляются путем регуляции и изменения почечных процессов: клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и канальцевой секреции (Брюханов В.М. и др., 2009).

Определенные функции организма, такие как температура тела, частота пульса, функция почек и других органов, подвержены суточным и сезонным колебаниям. Для биоритмов каждого органа характерны норморитмы, их нарушения называются десинхронозы, а методы коррекции последних являются чрезвычайно важными для нормального функционирования любого органа или системы (Комаров Ф.И. и др., 2000).

Недавними исследованиями установлено (Брюханов В.М. и др., 2010), что эпифиз крыс контролирует суточный ритм диуреза и ионовыведительную функцию почек. Световые раздражители, как экзогенные факторы в формировании суточного ритма деятельности почек, опосредуются и через эпифиз.

Нормальный биоритм мочеобразования зависит от времени суток, сезона года, концентрации в крови регулирующих этот процесс гормонов и др. Функция почек наиболее активна в утренние и дневные часы, вечером и ночью работа их снижается. Так, акрофазы диуреза, экскреции ионов натрия приходится на 15-23 ч.; клубочковой фильтрации – на более раннее время – 11 ч. (5-16 ч.); максимальная активность мочевого пузыря наблюдается в 15-17 ч., а почек – 17-19 ч.; выделение из организма фосфатов и белков падает в утренние и дневные часы; концентрация ионов калия в моче максимальная утром и падает к ночи; экскреция ионов натрия достигает максимального значения в полдень (Плещук А.П. и др., 1973). В акрофазу выделения воды увеличивается концентрация в моче ионов натрия и хлора (Тягаева И.Р. и др., 2000). В меньшей степени, чем циркадианные ритмы деятельности почек, изучены их сезонные колебания. Выявлено, что зимой гидроурез максимальный в 9-15 ч., минимальный – в 21-6 ч.; летом минимальная экскреция регистрируется в

6-9 ч.; калийурез в июле выше, чем в январе, а клубочковая фильтрация зимой больше, чем летом (Хильдебрандт Г. и др., 2006).

Любое заболевание почек возникает в результате нарушения десинхроноза процесса мочеобразования. Десинхронозы мочеобразования связаны с любым видом стресса или заболеванием (Арушанян Э.Б., 2000).

В наших исследованиях ионовывделительную функцию почек у крыс мы изучали по обмену натрия и калия, с определением их концентрации в плазме крови и содержанию в моче, расчётом экскреции, фильтрации и канальцевой реабсорбции. У молодых животных, рожденных в апреле (группы NL-Spring-0 и NL-Spring-1), наблюдалось ускоренное созревание почечного аппарата с изменением осмо- и ионорегулирующей, водо- и азотовывделительной функций почек под влиянием своеобразного фотопериодизма Северо-запада России с удлинённым световым днем в весенне-летний период по сравнению с аналогичными параметрами группы контроля. У одномесячных крыс был достоверно снижен показатель очищения осмотически свободной воды (C_{H_2O}). Снижение клиренса осмотически свободной воды, являющегося количественным критерием осмотической способности почек, подтверждает канальцевое происхождение антидиуреза. Известно, что одной из особенностей онтогенетически незрелой почки млекопитающих является ее слабая эффективность при необходимости экономить осмотически свободную воду (Асланян Н.Л. и др., 1989). К четвертому месяцу (июль, «белые ночи», продолжительность светового дня 24 ч.) показатели осморегулирующей функции почек, такие как диурез (V), очищение плазмы от осмотически активных веществ (C_{osm}) и экскреция осмотически активных веществ (E_{osm}), снижались по сравнению с параметрами в одномесячном возрасте. По сравнению с контрольными показателями в режиме LD в 4 месяца у крыс группы NL-Spring значения диуреза (V) и осмотического клиренса (C_{osm}) были достоверно ниже, а экскреция осмотически свободной воды имела тенденцию к снижению. К четвертому месяцу содержания в условиях постоянно увеличивающейся продолжительности светового дня (от 16,4 ч. в апреле до 24 ч. к концу мая и далее до конца июля) у крыс достоверно снижались содержание калия в моче (UK), очищение плазмы

от ионов натрия и калия (CNa, CK) и концентрационный индекс калия (U/PK) с одновременным увеличением натрий-калиевого коэффициента мочи (Na/K_{ur}). По сравнению с показателями, определяемыми в режиме LD, у крыс этой группы было повышено содержание натрия и калия в моче (UNa, UK). «Белые ночи» с отсутствием полноценной темновой фазы вызывали гипофункцию эпифиза (функциональную «пинеалэктомию») и как следствие подавляли выработку мелатонина, способствуя развитию описанных выше изменений функций почек. В других исследованиях (Булык Р.Е. и др., 2012) после пинеалэктомии развивался десинхронизм диуретической реакции и ионовыделительной функции почек, что проявлялось уменьшением амплитуды колебаний, смещением ритма мочевыделения, увеличением калийуреза с ночного периода на дневной. Удаление эпифиза характеризовалось выраженным калийурезом, умеренной гипокалиемией, а также компенсированным ацидозом, что сопровождалось уменьшением выведения свободных ионов водорода и ионов аммония. Введение пинеалэктомизированным животным экзогенного серотонина приводит к снижению гломерулярной фильтрации, интенсификации реабсорбции воды и реабсорбции ионов натрия, уменьшению экскреции ионов натрия с мочой. Предполагается, что серотонин стимулирует секрецию вазопрессина и взаимодействует с вазопрессинергической системой в реализации осморегулирующих реакций (Булык Р.Е. и др., 2012). В дальнейшем у взрослых животных (период стабильного роста), рожденных в весенний сезон, начиная с октября (возраст 5 месяцев) по апрель (возраст 12 месяцев) изучаемые параметры не имели достоверных отличий от группы контроля.

У крыс-самцов, рожденных в осенний период (октябрь), отмечалось незначительное снижение мочеотделения в первый месяц эксперимента, но в дальнейшем диурез нормализовался. Так же в первый месяц было отмечено возрастание реабсорбции осмотически свободной воды. Экскреция натрия к четвертому месяцу отчетливо снижалась. Поскольку скорость клубочковой фильтрации и концентрация натрия в плазме крови оставалась при этом постоянными, можно думать, что обнаруженное понижение экскреции натрия целиком вызвано возрастанием его реабсорбции в канальцах. Именно по пути доминирования реабсорбции

над фильтрацией идет процесс функционального созревания механизмов регуляции ионоосмотического равновесия в онтогенезе (Шюк О., 1975). Описанное уменьшение натрийуреза обусловлено канальцевыми процессами, так как параллельно снижению экскреции ионов натрия наблюдалось уменьшение его экскретируемых фракций, тогда как скорость клубочковой фильтрации и осмотические показатели плазмы не изменялись. Выделение калия, наоборот, было несколько выше исходных цифр, но статистической достоверности не отмечалось. Указанные сдвиги в экскреции вели к падению коэффициента натрий/калий мочи. Причем изменения в осмо- и ионорегулирующих функций почек были однонаправленными у крыс групп NL-Autumn-0 и NL-Autumn-1, достоверных различий между показателями в этих группах не наблюдалось. В дальнейшем начиная с возраста 5 месяцев (апрель) у зрелых крыс по мере увеличения светового дня (начиная с середины мая до конца июля – «белые ночи») наблюдалось смещение показателей осмо- и ионорегулирующей функций: наблюдалась тенденция к снижению диуреза (V), осмотического клиренса (Co_{sm}) и экскреции осмотически свободной воды, содержания калия в моче (UK), очищение плазмы от ионов натрия и калия (CNa , CK) и концентрационный индекс калия (U/PK), с одновременным повышением содержания натрия и калия в моче (UNa , UK). Данные изменения у зрелых крыс этой группы соответствуют изменениям параметров у молодых крыс группы NL-Spring, что указывает на регулируемую функцию естественных колебаний дня и ночи в течение годового цикла на работу почек. У крыс с удаленным эпифизом введение мелатонина вызывало гипернатриемию, повышало экскрецию ионов натрия и фильтрационный заряд этих ионов, уменьшало их реабсорбцию преимущественно в проксимальном и в меньшей степени в дистальном отделе нефрона, снижало выделение ионов калия с мочой (Булык Р.Е. и др., 2012).

Вероятнее всего, прямого влияния на почки нарушения светового режима не оказывают, но изменение нормального фотопериода в сторону увеличения световой фазы является стрессовым воздействием на организм, которое отражается на гормональной регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что, в свою очередь, приводит к

изменению ионо- и осморегулирующей функций (Арушанян Э.Б., 2000; Комаров Ф.И. и др., 2000). Десинхроноз функциональной деятельности почек у крыс в измененных световых условиях свидетельствует о формировании новых биоритмов, способствующих сохранению гомеостаза на функциональном уровне (Vinogradova I.A. et al., 2009)..

Данная работа является неоспоримым подспорьем для проведения дальнейших фундаментальных работ в области теоретических и прикладных исследований хронобиологии почки с целью выявления путей профилактики нарушений водно-солевого обмена и функций почек в условиях нарушенного фотопериодизма, а изучение биоритмов мочеобразования в норме и их особенностей при патологии позволит индивидуализировать терапию. Таким образом становится понятна необходимость учета норморитмов мочевыделительной системы, их нарушений (десинхронозов) с учетом времени суток и сезонов года.

Литература:

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. Арушанян Э.Б. Хронофармакология. Ставрополь, 2000.
3. Барсукова Е.Ю., Горанский А.И., Виноградова И.А. Осмо- и ионорегулирующая функции почек у молодых крыс в условиях повышенной освещенности // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Серия: Естественные и технические науки, №6 (127), 2012, С. 35-40.
4. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В., Жариков А.Ю. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте на животных// Нефрология. 2009. Т. 13. № 3. С. 52–62.
5. Брюханов В.М., Зверева А.Я. Роль почки в регуляции суточных ритмов организма // Нефрология. 2010. Т. 10. № 3. С. 17–31.
6. Булык Р.Е., Заморский И.И., Пишак В.П. Участие пептидов шишковидной железы в обеспечении функций фотопериодической системы головного мозга и почек (обзор литературы и собственные исследования)// Буковинський медичний вісник. 2012. Т. 16. № 3, Часть 2. С. 67–71
7. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. М.:Триада-Х, 2000.
8. Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты. Л. 1974.
9. Пелешук А.П. Мельман Н.Я., Таран А.И. Суточный ритм некоторых показателей деятельности почек у больных острым гломерулонефритом // Терапевт. арх. 1973. № 5. С. 78-81.

10. *Тягаева И.Р., Джигоев И.Г.* Хрономедицинские методы рекреации здоровья лиц с хронической почечной недостаточностью. Пособие для врачей-терапевтов и научных работников в области медицины. Владикавказ, 2000.
11. *Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М.* Хронобиология и хрономедицина. М.: Арнебия, 2006.
12. *Асланян Н.Л., Кришан Э.М., Асатрян Д.Г., Ерицян Г.Т.* Хронобиология выделительной функции почек. Ереванский ГМИ, Ереван. 1989.
13. *Шюк О.* Функциональное исследование почек. Прага. 1975.
14. *Vinogradova I.A., Anisimov V.N., Bukalev A.V. et al.* Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats // Aging. 2009. Vol. 1. №10. P. 855–865.

ВЛИЯНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ПОСТОЯННОГО ОСВЕЩЕНИЯ НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ЖЕЛУДКА

Губина-Вакулик Г.И.¹, Миловидова А.Э.², Колоусова Н.Г.¹

¹ УКРАИНА, ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

² УКРАИНА, ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ И НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИИ НАМН УКРАИНЫ

EY70@MAIL.RU

У людей с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки снижается качество жизни, а осложнения могут привести к летальному исходу. В Норвегии отмечено, что случаи с перфорацией пептической язвы наблюдаются с примерно одинаковой частотой в течение изученного десятилетнего периода, а именно 6,5 случая на 100000 населения в год, смертность составила 1,1 случая на 100000 населения в год. А разница по возрасту наблюдаемых больных очень существенна: у больных старше 60 лет частота инцидента перфорации пептической язвы выше, чем у молодых более чем в 10 раз, а смертность – более, чем в 50 раз, причем два из трех случаев происходили ночью (Thorsen et al., 2013). Последнее позволяет предположить, что световой режим важен для течения хронического гастрита, пептической язвы и ее осложнений. По данным другого исследователя, у людей с пептической язвой и гастроэзофагальным рефлюксом с симптомами эпигастралгии и ретростеральной боли кислотность желудочного содержимого во второй

половине ночи оказалась повышенной, а утром симптомы исчезали, кислотность уменьшалась (Saitoh et al., 2001).

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные проблеме язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, отсутствие экспериментальной модели, близкой по патофизиологии к язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, не позволяет изучить механизм, в т.ч. морфогенез, на начальных стадиях нарушения процессов регенерации.

Лаборатория хронобиологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины» (г. Харьков) много лет занимается изучением гормональных последствий постоянного освещения. С любезного разрешения заведующей лабораторией – доктора биологических наук Бондаренко Л.А., мы воспользовались материалом, полученным при постановке эксперимента с содержанием животных в условиях длительного постоянного освещения. По результатам действия постоянного освещения на эндокринную систему, на сердечно-сосудистую систему животных сотрудники лаборатории сделали заключение об ускорении старения животных (Бондаренко и соавт., 2009).

Цель настоящего исследования – выяснить микроскопические особенности слизистой оболочки желудка кроликов, пребывавших в условиях постоянного освещения в течение 5 месяцев, и оценить действие курса инъекций мелатонина на выраженность морфогенетических признаков формирующегося гастрита.

Материал и методы исследования. В эксперименте использовано 14 кроликов породы Шиншилла в возрасте 4-5 месяцев, самцы. Эксперимент продолжался 5 месяцев, с февраля по июль. Четыре особи представили контрольную группу, их содержали в условиях естественного светового режима. Постоянное освещение в течение 5 месяцев осуществляли следующим образом: в светлое время суток – естественное освещение, в темное время – искусственное освещение обычной бытовой лампой с уровнем освещенности внутри клетки 30-40 люкс (5 особей). Животные третьей группы также в течение 5 месяцев находились в условиях постоянного освещения, после завершения действия постоянного

освещения этим животным в течение 10 дней в конце световой фазы инъекционно внутримышечно вводили водный раствор мелатонина (5 особей) в дозе 2,5 мг/кг (Sigma, США).

Выведение животных из эксперимента проводили под наркозом (тиопентал натрия) согласно условиям эвтаназии, указанным в методических рекомендациях МЗ Украины, и общим этическим принципам проведения экспериментов на животных согласно положениям «Европейской конвенции о защите позвоночных, которых использовали для экспериментальных и иных целей» (Резніков, 2003).

Из участка слизистой оболочки желудка (тело желудка близко к антральному отделу по задней стенке) приготовили микропрепараты, окрашенные пикрофуксином по Ван Гизону, галлоцианином по Эйнарсону на суммарные нуклеиновые кислоты, поставлена ШИК-реакция. Уровень пролиферативной активности эпителия слизистой оболочки желудка определили, используя иммуногистохимическую реакцию с кроличьими антителами Ki-67 (Novocastra Laboratories Ltd.), люминесцентная визуализация проведена путем последующей обработки микропрепаратов антителами морской свинки против IgG кролика, мечеными ФИТЦ (Москва, РФ). Микроскопирование гистологических препаратов осуществляли на микроскопе Axiostar-plus (Zeiss, Германия), а иммуногистохимических – на микроскопе Axioscop-40 (Zeiss, Германия). На компьютерных изображениях слизистой оболочки желудка определены размеры париетальных клеток и их ядер, а также оптическая плотность цитоплазмы главных клеток при окраске микропрепаратов галлоцианином по Эйнарсону, которая является гистохимической окраской на суммарные нуклеиновые кислоты, т.е. позволяет оценить содержание РНК в цитоплазме.

После доказательства нормального распределения цифровых значений изучаемых показателей осуществлен вариационный анализ с определением уровня значимости различия в двух группах с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Слизистая оболочка желудка у кроликов складчатая, представлена желудочными ямками и железами.

Желудочные железы ровные, содержат умеренное количество париетальных клеток округло-овальной формы, с эозинофильной зернистой цитоплазмой. Главные клетки имеют ядро в базальной части, апикальная часть клеток не повреждена. Собственная пластинка слизистой оболочки желудка тонкая, с небольшим количеством редко расположенных фиброцитов.

Складчатость слизистой оболочки желудка в группе, подверженных постоянному освещению, менее выражена, толщина слизистой оболочки желудка меньше, чем в контрольной группе. Местами поверхностные слои слизистой оболочки желудка имеют дефекты. Ямки и железы размещены реже, чем в контроле. Строма слизистой оболочки желудка обогащена макрофагами и лимфоцитами, содержит увеличенное количество коллагена. Оказалось, что у кроликов в группе постоянного освещения наблюдается рыхлое расположение эпителиоцитов в желудочных железах. Париетальные клетки часто имеют вытянутую форму и два ядра. Ядра париетальных клеток крупнее, чем у животных при нормальной смене дня и ночи, а площадь цитоплазмы меньше, что свидетельствует о более активном синтезе и выведении веществ, без накопления (таблица). Цитоплазма главных клеток имеет достоверно меньшую оптическую плотность при окраске галлоцианином (на 20%), что свидетельствует об уменьшении содержания РНК.

Используя иммуногистохимическую методику, удалось доказать, что у животных группы, подверженных постоянному освещению, имеется значительное снижение пролиферативной активности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка. Если у животных контрольной группы зона перешейка желудочных желез имеет множество меченых эпителиальных клеток, то в группе постоянного освещения зона с пролиферирующими эпителиоцитами выглядит заметно уже, а расположение меченых клеток в зоне перешейка редкое.

Таким образом, длительное (5 месяцев) содержание кроликов в условиях постоянного освещения приводит к развитию хронического гастрита с эрозиями на фоне недостаточной пролиферативной активности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и наличия признаков ее

атрофизации. Можно говорить о новой экспериментальной модели хронического гастрита с эрозиями. Ранее сообщалось, что у пожилых больных с хроническим гастритом в слизистой оболочке желудка наблюдали снижение индекса пролиферации и повышение индекса апоптоза эпителиальных клеток (Шимчук, 2005).

Таблица

Морфометрические показатели клеток слизистой оболочки желудка кроликов

Опытные группы животных	Средняя площадь париетальных клеток (мкм ²)	Средняя площадь ядра париетальных клеток (мкм ²)	Средняя площадь цитоплазмы париетальных клеток (мкм ²)	Оптическая плотность цитоплазмы главных клеток при окраске галлоцианином (усл.ед.опт.пл.)
Контрольная группа животных (Гр.К)	226,12±3,34	17,72±0,42	208,39±7,27	0,559±0,004
Группа животных в условиях постоянного освещения (Гр.ПО)	158,00±10,63	20,03±1,12	138±10,69	0,406±0,015
Группа животных в условиях постоянного освещения последующим введением мелатонина (Гр.ПО+М)	176,63±3,93	22,74±1,01	153,78±0,88	0,474±0,028

Примечание. Достоверность отличий между группами:

Гр.К-Гр.ПО	p<0,001	0,01<p<0,02	p<0,001	p<0,001
Гр.К-Гр.ПО+М	p<0,001	p<0,05	p<0,001	p<0,01
Гр.ПО-Гр.ПО+М	0,02<p<0,05	p<0,001	p<0,001	0,02<p<0,05

Т.е. исследуемые экспериментальные условия, а именно – постоянное освещение – обуславливают формирование патогенетически важнейшего момента, ведущего к появлению дефекта слизистой оболочки, – снижение пролиферативной активности эпителия. В результате чего происходит медленная атрофизация слизистой оболочки желудка с появлением ее дефектов.

Курс инъекций мелатонина после 5 месяцев содержания животных в условиях постоянного освещения привел к повышению пролиферативной активности эпителия желудочных желез, что выглядит местами как расширение зоны, где расположены меченые клетки, а местами как увеличение плотности расположения меченых клеток (иммуногистохимическая реакция к антигену Ki-67). Обнаружены морфометрические признаки увеличения морфофункциональной активности париетальных клеток (таблица). Главные клетки ответили увеличением содержания РНК в цитоплазме (таблица). Т.е. курс инъекций мелатонина улучшил морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка, имевшей микроскопические признаки хронического гастрита с эрозиями.

В клинических работах, посвященных лечебному эффекту экзогенного мелатонина при хроническом гастрите и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (Ganguly et. al., 2012; Осадчук и соавт., 2012; Саватеева-Любимова и соавт., 2012), также обнаружено наличие микроскопических и биохимических признаков улучшения морфофункционального состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Механизм развития наблюдаемых нами изменений слизистой оболочки желудка при длительном постоянном освещении животных не известен. Однако, если рассмотреть состояние пинеальной железы мозга в том же эксперименте в динамике, т.е. через 1, 2, 3, 4 и 5 месяцев, то, очевидно, что под действием постоянного освещения в первые 1-2 месяца через пинеальную железу мозга происходит адекватная дневному периоду суток морфофункциональная стимуляция многих эндокринных желез и органов, а в сроке 4-5 месяцев период интенсивного развития, пролиферации сменяется на период атрофизации (Бондаренко, 2005).

Заключение. Длительное постоянное освещение приводит к развитию у животных хронического гастрита с признаками убыли эпителиоцитов желудочных желез и снижения их пролиферативной активности. Курс инъекций ночного эпифизарного гормона мелатонина обуславливает улучшение морфофункциональной картины слизистой оболочки желудка,

т.е. мелатонин снижает выраженность морфогенетических признаков гастрита при моделировании его на животных путем длительного содержания их в условиях постоянного освещения.

Литература:

1. Бондаренко Л. А., Губина-Вакулик Г. И., Сотник Н. Н., Геворкян А. Р. Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру пинеальной железы у кроликов // Проблемы эндокринной патологии. 2005. № 4. С. 38–45.
2. Бондаренко Л. А., Кондакова І. К., Гладкова А. І. та ін. Гіпопінеалізм як чинник прискороного старіння серцево-судинної системи // Буковинський вісн. 2009. Т. 13, № 4. С. 41–45.
3. Осадчук М. А., Сибряев А. А., Киреева Н. В., Кветной И. М. Влияние мелатонина, включенного в комбинированное лечение при проведении антихеликобактерной терапии, на иммуногистохимические характеристики эпителиоцитов желудка у пациентов с дуоденальной язвой // Клиническая медицина. 2012. Т. 90, № 12. С. 48–52.
4. Резніков О. Г. Загальні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. 2003. Т. 8, №1. С. 142–145.
5. Саватеева-Любимова Т. Н., Сивак К. В., Малинин В. В. Гастропротективная активность аналогов модифицированного глутамил-триптофан дипептида и мелатонина // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. Т. 75, № 2. С. 17–21.
6. Шимчук С. Ф. Влияние мелатонина, серотонина и гастрина на течение хронического гастрита у пожилых пациентов // Успехи геронтологии. 2005. Т. 16. С. 101–104.
7. Ganguly K., Swarnakar S. Chronic gastric ulceration causes matrix metalloproteinases-9 and -3 augmentation: alleviation by melatonin // Biochimie. 2012. Vol. 94 (12). P. 2687–2698.
8. Saitoh T., Watanabe Y., Kubo Y. et al. Intragastric acidity and circadian rhythm // Biomed Pharmacother. 2001. Vol. 55 Suppl 1. P. 138s–141s.
9. Thorsen K., Soreide J. A., Kvaloy J. T. et al. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality // World J Gastroenterol. 2013. Vol. 19 (3). P. 347–354.

ОСОБЕННОСТИ ПОСТУРАЛЬНОГО БАЛАНСА У ПОЖИЛЫХ МУЖЧИН С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ⁵

Дёмин А.В.¹, Грибанов А.В.¹, Гудков А.Б.²

¹ Россия, Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова

² Россия, Северный государственный медицинский университет, Архангельск

ADI81@YANDEX.RU

Обеспечение высокого уровня здоровья пожилых людей, увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества – актуальные задачи, решение которых определено в стратегии развития России до 2020 (Путин, 2008).

Распространенность курения среди людей пожилого и старческого возраста пока остается высокой, поэтому данная медико-социальная проблема все чаще рассматривается в рамках геронтологии и гериатрии (Cohen-Mansfield, 2013). **Цель** данной работы заключалась в выявлении особенностей постурального баланса у пожилых мужчин с высоким уровнем никотиновой зависимости.

⁵ Работа выполнена при поддержке Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» в рамках соглашения № 14.A18.21.1117.

Материалы и методы. Были обследованы 70 мужчин в возрасте 60–69 лет (средний возраст $64,2 \pm 2,8$ года). В исследование не были включены лица, находящиеся на учете в психоневрологических диспансерах, имеющие в анамнезе инсульты, черепно-мозговые травмы, деменцию и сахарный диабет, а также лица, постоянно проживающие в домах престарелых.

В первую группу – группу исследования (ГИ) – составили пожилые мужчины, заядлые курильщики, с высоким уровнем никотиновой зависимости, определенной по тесту Фагерстрема (от 6 и более баллов). Во вторую группу – группу сравнения (ГС) – вошли некурящие пожилые мужчины, и лица, курившие, но бросившие не менее чем 10 лет назад, они также, как и мужчины первой группы, продолжали трудовую деятельность на пенсии. Группы были сформированы таким образом, чтобы календарный возраст (КВ) респондентов в ГС был идентичным КВ мужчин в ГИ.

Для вычисления темпа старения (ТС) использовали формулы определения биологического и должного биологического возраста по В.П. Войтенко, 3-й вариант (Маркин, 2001). Кроме того, у пожилых лиц определяли субъективно-переживаемый возраст (СПВ), который определялся путем опроса респондентов, на сколько лет они себя чувствуют. Данный показатель зависит от напряженности, событийной наполненности и удовлетворенности жизнью, переживаний и воспринимаемой степени самореализации стареющего человека и его социально-экономического статуса (Дёмин, 2011; Дёмин, Грибанов, 2013).

Для оценки постурального баланса использовали компьютерный стабилеографический комплекс «Стабилотест СТ-01», разработанный ЗАО «ВНИИМП ВИТА». Исследования проводили в двух положениях, последовательно по 30 секунд в каждом, перерыв между исследованиями был 3 минуты: с открытыми глазами (ОГ), при этом испытуемый фокусировал взгляд на специальном маркере на расстоянии 3 метра прямо перед глазами (в таком положении ведущие афферентные каналы – зрительный, проприоцептивный и вестибулярный – работают со своими естественными приоритетами и внутренними обратными связями); с закрытыми глазами (ЗГ), что соответствует блокированию биологической

обратной связи зрительной модальности и повышает нагрузки на остальные афферентные каналы. В исследовании регистрировали фронтальные и сагиттальные стабิโลграммы общего центра масс (ОЦМ), на основе которых вычисляли следующие показатели: средняя скорость ОЦМ ($V_{ср}$, мм/с); средний радиус отклонения ОЦМ ($R_{ср}$, мм); среднее смещение ОЦМ по фронтальной (L_x , мм) и сагиттальной плоскости (L_y , мм); средний полупериод колебаний ОЦМ во фронтальном (T_x , с) и сагиттальном (T_y , с) направлениях, отражающий время возвращения ОЦМ в равновесное положение.

Перед анализом статистических данных полученных результатов исследования была выполнена проверка распределения количественных признаков на подчинение закону нормального распределения. В связи с тем, что не во всех выборках обнаружено нормальное распределение показателей, параметры по группам были оценены и представлены медианой (Me) и процентильным интервалом 25–75 (Q_1 – Q_3). Для сравнения групп и исследования связей использовали непараметрические методы (тест Манна–Уитни – для сравнения двух независимых выборок и тест Вилкоксона – для сравнения двух зависимых выборок). Пороговый уровень статистической значимости принимался при значении критерия $p < 0,05$. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы «SPSS 14» (Бююль, Цефель, 2005)

Результаты исследования. Сравнительная оценка СПВ не выявила значимых различий данных показателей между сравниваемыми группами пожилых мужчин (таблица). Однако во всех группах исследования и сравнения показатели СПВ были больше КВ.

Анализ ТС у пожилых мужчин, показал, что у лиц в ГИ показатели ТС были выше, чем у мужчин того же возраста в ГС ($p = 0,01$).

Сравнительный анализ показателей компьютерной стабилотрии (КС) установил, что в пробе с ОГ у мужчин 60–69 лет в ГС показатель $V_{ср}$ ($p = 0,04$) был меньше, чем у мужчин того же возраста в ГИ. Установлено, что в пробе с ЗГ у пожилых мужчин в ГС показатели $V_{ср}$ ($p < 0,005$) и $R_{ср}$ ($p = 0,02$) были меньше, по сравнению с показателями у мужчин в ГИ.

Сравнение проб с ОГ и ЗГ выявило, что во всех группах мужчин в пробе с ЗГ происходит увеличение показателей V_{cp} ($p < 0,001$), R_{cp} ($p < 0,001$) и Ly ($p = 0,001$), а также уменьшение показателей T_x ($p < 0,001$) и T_y ($p = 0,02$ и $p = 0,01$ соответственно) по сравнению с пробами с ОГ.

Обсуждение результатов. Анализ показателей СПВ у обследованных лиц еще раз доказывает, что продолжение трудовой деятельности на пенсии у пожилых мужчин оказывает положительное влияние на процесс «успешного» старения (Дёмин, Грибанов, 2013).

Установлено, что показатели ТС у мужчин 60–69 лет с высоким уровнем никотиновой зависимости были выше, чем у некурящих пожилых мужчин того же возраста. Известно, что курение является одним из факторов ускоренного старения (А. Ochsner, 1976). Таким образом, на основании полученных данных исследования установлено, что высокий уровень никотиновой зависимости увеличивает риск преждевременного старения у пожилых мужчин. Можно также предположить, что высокий уровень никотиновой зависимости будет затруднять мероприятия, направленные на профилактику преждевременного старения у пожилых мужчин.

Исходя из данных количественных показателей КС установлено, что у пожилых мужчин с высоким уровнем никотиновой зависимости во всех функциональных пробах происходит увеличение показателя средней скорости ОЦМ. Известно, что данный показатель КС – один из важнейших показателей, являющейся чувствительной мерой для оценки состояния постурального контроля (Демин, 2010, 2011). На основании проведенного исследования выявлено, что у пожилых мужчин с высоким уровнем никотиновой зависимости происходит снижение постурального баланса по сравнению с некурящими пожилыми мужчинами того же возраста. Сравнение показателей средних полупериодов колебания ОЦМ во фронтальной и сагиттальной плоскостях еще раз доказывает, что продолжение трудовой деятельности на пенсии или любая физическая активность на пенсии благоприятно сказывается на контроле баланса во фронтальной и сагиттальной плоскостях (Дёмин, Грибанов, 2013).

Таблица

Характеристика постурального баланса у мужчин 60–69 лет с высоким уровнем никотиновой зависимости (группа исследования) и некурящих мужчин того же возраста (группа сравнения)

Показатель	Группа исследования Me (Q1–Q3) n=35	p ¹	Группа сравнения Me (Q1–Q3) n=35	p ²	p ³
KB, лет	64(62–66)	–	64(62–66)	–	p = 0,8
СПВ, лет	60(55–62)	–	59(55–62)	–	p = 0,6
ТС, лет	5,5(4,3–8)	–	5,1(4–7)	–	p = 0,01
Проба с ОГ					
Vcp., мм/с	14(13,4–17,5)	–	13,9(12,7–17)	–	p = 0,04
Tx, с	2,1(2–2,2)	–	2,1(2–2,3)	–	p = 0,4
Ty, с	2,2(2,1–2,3)	–	2,2(2,1–2,4)	–	p = 0,1
Lx, мм	0,4 (-1,9...3)	–	0,3 (-1,8...2)	–	p = 0,5
Ly, мм	-16(-20...-12)	–	-17(-21...-13)	–	p = 0,2
Rcp., мм	5,2(5–5,5)	–	5(4,8–5,3)	–	p = 0,3
Проба с ЗГ					
Vcp., мм/с	16(15–19,8)	p < 0,001	15,1(14,6–19)	p < 0,001	p = 0,005
Tx, с	1,8(1,7–2)	p < 0,001	1,9(1,8–2,1)	p < 0,001	p = 0,09
Ty, с	2(1,9–2,1)	p = 0,02	2,1(2–2,2)	p = 0,01	p = 0,08
Lx, мм	-1(-2...4)	p = 0,08	-1,3(-2...2)	p = 0,2	p = 0,5
Ly, мм	-12(-18...-9,6)	p = 0,001	-13(-19...-10)	p = 0,001	p = 0,1
Rcp., мм	6(5,3–6,2)	p < 0,001	5,2(5–6)	p < 0,001	p = 0,02

Примечание: p – статистическая достоверность различий: p¹ – по сравнению с пробой с открытыми глазами в группе исследования; p² – по сравнению с пробой с открытыми глазами в группе сравнения; p³ – между группами исследования и сравнения.

Известно, что курение в пожилом и старческом возрасте является риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, а это в свою очередь способствует снижению постурального баланса у пожилых лиц (Di Iorio, et al., 2009; Cohen-Mansfield, 2013). В предыдущих работах уже отмечалось, что увеличение ТС у пожилых мужчин приводит к снижению постурального баланса (Демин, 2010, 2011). Bishop M.D., с соавторами отмечает, что курение у лиц пожилого и старческого возраста затрудняет мероприятия, направленные на профилактику сохранения равновесия и

походки. Таким образом, на основании полученных результатов исследования и данных других авторов можно сделать вывод, что высокий уровень никотиновой зависимости у пожилых мужчин приводит к снижению постурального баланса и будет негативно отражаться на мероприятиях, направленных на профилактику сохранения равновесия и походки.

Установлено, что у пожилых мужчин с высоким уровнем никотиновой зависимости в пробе с ЗГ показатели среднего радиуса ОЦМ были выше, чем у некурящих пожилых мужчин. Данный показатель характеризует адаптационные механизмы постурального управления. Полученные результаты указывают на то, что у пожилых мужчин с высоким уровнем никотиновой зависимости наблюдаются тенденции к изменению адаптационных механизмов постурального контроля. Снижения данных механизмов, особенно у лиц 65 лет и старше, могут сопровождаться развитием постуральной нестабильности (Демин, 2010, 2011). Таким образом, снижение зрения, а также высокий уровень никотиновой зависимости у курящих мужчин 65 лет и старше можно рассматривать как фактор риска падений. Можно предположить, что у пожилых мужчин с высоким уровнем никотиновой зависимости риск получения серьезных травм от падений выше, чем у некурящих мужчин того же возраста. Данные исследования еще раз доказывают, что развитие постуральной нестабильности у лиц 65 лет и старше можно рассматривать как один из биомаркеров старения. Поскольку известно, что прекращение курения в пожилом и старческом возрасте является более затруднительным, чем в среднем возрасте (Cohen-Mansfield, 2013). На основании проведенного исследования, можно предположить, что высокий уровень никотиновой зависимости у мужчин в пожилом возрасте является более неблагоприятным, чем у мужчин в среднем возрасте, и имеет более выраженное влияние на функциональное состояние стареющего организма.

Заключение. С целью профилактики преждевременного старения, а также с целью профилактики расстройств равновесия и походки для курящих пожилых мужчин необходимо разработать медико-социальную программу, направленную в первую очередь на снижение у них высокого

и среднего уровней никотиновой зависимости. От реализации данной программы будет зависеть здоровье пожилых мужчин, продолжительность и качество их жизни.

Литература:

1. Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: «Пер с нем». СПб.: ООО «ДиаСофтЮП», 2005.
2. Дёмин А.В. Особенности постурального баланса у мужчин пожилого и старческого возраста в зависимости от темпа старения // Врач-аспирант. 2010. №3.2(40). С. 232–237.
3. Дёмин А.В. Функциональные особенности постурального контроля у мужчин пожилого и старческого возраста в зависимости от возрастной самооценки // Врач-аспирант. 2011. № 2.1(45). С. 172–179.
4. Дёмин А.В., Грибанов А.В. Особенности постурального баланса у работающих и неработающих пожилых мужчин // Врач-Аспирант. 2013. № 1(56). С. 34–39.
5. Маркин Л.Д. Определение биологического возраста методом по В.П. Войтенко. Учебно-методическое пособие для студентов медиков и психологов. Владивосток: Владивостокский гос. мед. ун-т, 2001.
6. О стратегии развития России до 2020 года. Выступление Президента В.В. Путина на расширенном заседании Государственного совета «О стратегии развития России до 2020 года» 8 февраля 2008 года. М.: Издательство «Европа», 2008.
7. Bishop M.D., Robinson M.E., Light K.E. Tobacco use and recovery of gait and balance function in older adults // Archives of physical medicine and rehabilitation. 2009. Vol. 90, № 9. P. 1613–1618.
8. Cohen-Mansfield J. Smoking and mortality among persons aged 75–94 // Preventive medicine. 2013. Vol. 56, № 3–4. P. 185–189.
9. Di Iorio A., Abate M., Pini B., Di Nicola I., Marinelli M., et al. Effects of vascular risk factors on balance assessed by computerized posturography in the elderly // Aging clinical and experimental research. 2009. Vol. 21, № 2. P. 136–142.
10. Ochsner A. Aging. Journal of the American Geriatrics Society. 1976. Vol. 24, № 9. P. 385–393.

УСКОРЕННОЕ СТАРЕНИЕ ТКАНИ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

ДЕНИСЕНКО С.А., ГУБИНА-ВАКУЛИК Г.И., ГОРБАЧ Т.В.

УКРАИНА, ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

SV.A.DENI@RAMBLER.RU

В последние десятилетия кардинально изменились условия жизни человека. Наблюдается усиление электромагнитного фона во всех сферах жизнедеятельности человека. Это делает фактор электромагнитного излучения (ЭМИ) весьма значимым и требующим изучения его влияния на состояние здоровья населения.

Исследования последних лет расширили представление о механизмах действия ЭМИ (Григорьев и соавт., 2003; Luben, 1991). Основное значение в развитии нетепловых эффектов принадлежит сложным электрохимическим процессам, которые происходят на уровне клеточных и субклеточных структур вследствие резонансного поглощения энергии (квантово-биологический эффект): поляризация мембран, изменение их проницаемости, возникновение химических или структурных изменений в компонентах мембран, структурные изменения в ферментах или любой критической молекуле на любой стадии метаболического цикла, а также взаимодействие собственных зарядов электрически активных элементов клетки с действующим электромагнитным полем (Высоцкий и соавт., 2003; Замай и соавт., 2003; Шеин и соавт., 2003; Bauréus Koch et al, 2003, Saxena et al, 2003). Важное значение в развитии внутриклеточных процессов

придается изменению состояния воды - переходу ее со связанного в свободное состояние. Детекция радиоволн клетками и органическими структурами клеток изменяет процессы возбуждения, проводимости и обмена этих клеточных структур (Исмаилов, 1987; Григоров и соавт., 2005). Не исключается возможность возникновения микротепловых эффектов, которые не сопровождаются интегральным повышением температуры тела (Adey, 1993).

Несмотря на то, что указанные явления протекают на клеточном и субклеточном уровнях, эти эффекты нетеплового действия наиболее выразительно сказываются на уровне целостного организма. Показано, что при воздействии ЭМИ нарушаются циркадные ритмы в организме (Qin et al, 2012). Есть данные о канцерогенном риске при воздействии слабого ЭМИ (McCann et al, 1997). Важная роль надпочечников в обеспечении адаптационного гомеостаза при многократном кратковременном воздействии ЭМИ не изучена.

Цель работы: изучить состояние надпочечников крыс в отдаленный период после многократного кратковременного воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения сантиметрового диапазона.

Материалы и методы. В данном исследовании использован экспериментальный материал – крысы самки популяции Вистар. Постановка эксперимента проведена согласно требованиям, предъявляемым к экспериментам на животных (Страсбург, 1985, Украина, 2001). Животные содержались в стандартных условиях на сбалансированном рационе вивария.

В эксперименте трехмесячные животные подвергались воздействию низкоинтенсивного ЭМИ сантиметрового диапазона (1-10см) в течение 2 месяцев ежедневно по 4 часа в специально оборудованном боксе. Использовали излучатель в виде рупора прямоугольной формы с площадью основания 875см (излучатель - высокочастотный генератор Г4-190-3/1, излучающая антенна типа П-6-23А). Излучение энергии, выражаемое в плотности потока мощности, в зоне где находились

экспериментальные животные, составляло менее 3мВт/см², т.е. не выше уровня, дающего тепловой эффект (Пресман, 1967).

Крысы-самки дали потомство. Метаболические, функциональные и морфологические изменения внутренних органов у потомков в возрасте 3х месяцев были исследованы ранее (Денисенко, 2007), и главным выводом явилась констатация факта замедления формирования и снижения эффективности адаптационного поведения в сочетании с чрезмерной активации стресс-систем.

Через 3 месяца после окончания воздействия, т.е. в возрасте 8 месяцев, крысы-самки были выведены из эксперимента путем декапитации (количество особей в основной и контрольной группах (интактные животные) - 10 и 6). Исследованию подвергнуты кровь животных и надпочечники. В сыворотке крови определяли концентрацию кортикостерона иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов фирмы Алкор-Био (С-Птб, РФ). Концентрацию адреналина и норадреналина в сыворотке крови определяли спектрофлуориметрическим микрометодом после разделения на колонках с катионообменной смолой (Dowex 50Wx4, 200-400 mesh натриевая форма) (Colin Attack For Magnusson, 1978). Для морфологического исследования надпочечники обрабатывались по обычной методике: фиксация в 10% растворе формалине, спиртовая проводка, заливка в парафин и изготовление срезов, взятых из «экваториальной» части железы. Использовались окраски срезов гематоксилином-эозином и галлоцианином по Эйнарсону (суммарные нуклеиновые кислоты). Полученные микропрепараты изучали с помощью микроскопа «Axiostar-plus» (Zeiss, ФРГ) с последующей морфометрией на компьютерных изображениях микропрепаратов с помощью программы «ВидеоТест» (С-Птб, РФ). В частности, в зонах коры надпочечника определяли количество эндокриноцитов, расположенных на площади микропрепарата 500мкм², а в мозговом веществе – на площади 1200мкм². Кроме того измерена площадь ядер эндокриноцитов во всех зонах коры и в мозговом веществе надпочечника.

Статистический анализ проведен методом вариационной статистики со сравнением средних результатов путем определения критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Известно, что необходимость приспособления к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды и поддержания гомеостаза требует определенного напряжения регуляторных механизмов. Ключевую роль в осуществлении адаптационных изменений играет надпочечник с его гормонами, синтезируемыми нейроэндокриноцитами мозгового вещества (адреналин и норадреналин) и спонгиоцитами пучковой зоны коры (кортикостероиды).

В крови у животных основной группы выявлен сниженный уровень адреналина и норадреналина: уровень адреналина в контрольной группе - $0,80 \pm 0,05$ нМоль/л, в основной группе - $0,58 \pm 0,07$ нМоль/л, $p \leq 0,01$; уровень норадреналина в контрольной группе - $4,78 \pm 0,15$ нМоль/л, в основной группе - $3,79 \pm 0,21$ нМоль/л, $p \leq 0,05$, т.е. обнаружено снижение функции мозгового вещества. Уровень кортикостерона в сыворотке крови самок основной группы оказался таким же, как и в контрольной группе (основная группа - $669,1 \pm 7,1$ нМоль/л, контрольная группа - $650,6 \pm 5,8$ нМоль/л). Такой результат исследования функции надпочечников оказалось трудно трактовать. Однако изучение гистоструктуры надпочечников, дополненное морфометрией, позволило выяснить суть произошедших изменений.

Макроскопически оказалось, что у всех животных надпочечники имеют округло-треугольную форму. На микропрепарате также у всех животных отмечается четко выраженное деление коры на зоны, а также четкая граница между корой и мозговым веществом. В основной группе во всех случаях, в отличие от контрольных случаев, мозговое вещество занимает не центральное положение, а несколько смещенное, т.е. ширина коры местами очень узкая, местами широкая. Кроме того, у четырех животных из десяти наблюдали наличие аденомы коры, исходящей из пучковой зоны.

В мозговом веществе надпочечников животных основной группы выявлена довольно разнообразная картина. У части животных по сравнению с контрольными животными наблюдается увеличение

количества нейроэндокриноцитов на фиксированной площади мозгового вещества при уменьшении размеров их ядер, и были животные, у которых наблюдается рыхлое расположение нейроэндокриноцитов и уменьшение их количества на фиксированной площади мозгового вещества при увеличении размеров ядер (таблица). Такое разнообразие изменений мозгового вещества может быть проявлением происходящей вначале адаптационной гиперплазии нейроэндокриноцитов при развитии хронического стресса в ответ на многократное воздействие ЭМИ.

Таблица

Морфометрические показатели надпочечников

	Количество эндокриноцитов на фиксированной площади (экз.)		Площадь ядра эндокриноцитов (мкм ²)	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
Клубочковая зона	9,8±0,3	6,2±0,3*	15,0±0,3	14,6±0,4
Пучковая зона	4,5±0,1	1 в-т 3,4±0,2* 2 в-т 5,1±0,2*	15,8±0,2	1 в-т 17,9±0,3* 2 в-т 18,0±0,6*
Сетчатая зона	6,9±0,2	6,4±0,4	14,3±0,3	16,9±0,3*
Мозговое вещество	10,0±0,3	1 в-т 11,6±0,6* 2 в-т 7,1±0,3*	19,8±0,6	14,7±0,7* 21,8±0,6*

Примечание: * - достоверность различия в сравнении с контрольным значением, $p < 0,05$

Известно, что зрелые нейроэндокриноциты мозгового вещества надпочечников не делятся, но у молодых животных увеличение количества нейроэндокриноцитов может происходить путем миграции незрелых симпатогоний снаружи надпочечника к его центру, т.е. в мозговое вещество. Длительное повышенное функционирование нейроэндокриноцитов мозгового вещества сопровождается «форсированным» апоптозом (Новиков, 1996) в связи с быстрым «изнашиванием» структур клеток. Именно поэтому у большей части животных мозговое вещество выглядит рыхлым, с малым количеством нейроэндокриноцитов. Однако с компенсаторной целью эти клетки, очевидно, становятся полиплоидными, и размер их ядер увеличивается.

Именно такой компенсаторный процесс был описан нами ранее в эксперименте с изучением реакции нейроцитов гиппокампа и коры больших полушарий на парентеральное введение анестетиков (Губина-Вакулик с соавт., 2011). На фоне уменьшения количества нейронов в связи с токсическим повреждением наблюдали полиплоидизм оставшихся нейронов.

Таким образом, морфологическое исследование показало, что выявленное уменьшение концентрации катехоламинов в сыворотке крови является результатом не торможения их синтеза и продукции, а истощенности возможностей из-за высоких требований в более ранние периоды жизни, очевидно, при воздействии ЭМИ.

Пучковая зона коры надпочечников, продуцирующая кортикостерон, у животных основной группы оказалась уже, чем в контрольной группе, и у части животных имеет более рыхлый вид. Представлена клетками (спонгиоцитами), имеющими ядро овальной формы. Хроматин размещен в виде глыбок, что характерно для клеток, синтезирующих стероиды. На внутренней поверхности ядерной мембраны часто встречается картина конденсации хроматина в виде плотного кольца – это феномен маргинации хроматина, свойственный начинающемуся апоптозу. Встречаются фрагментированные ядра и отдельные апоптотические тельца, т.е. у животных основной группы происходит усиленный апоптоз спонгиоцитов. Отмечаются участки цитолиза, когда несколько рядом расположенных спонгиоцитов гибнут. При подсчете количества спонгиоцитов, расположенных на фиксированной площади микропрепарата, как и в мозговом веществе, обнаружено разнообразие: от проявления гиперплазии до картины атрофии в связи с интенсивной убылью спонгиоцитов путем апоптоза. Кариометрия при этом выявила достоверно большие размеры ядер спонгиоцитов во всех случаях основной группы (таблица).

Т.е. морфологическое исследование позволяет объяснить функционирование пучковой зоны надпочечников животных основной группы не как нормальное (наличие уровня кортикостеронемии на уровне нормальных цифр), а как декомпенсированное, развившееся после

периода увеличения продукции гормона в связи с высокими требованиями при многократном воздействии ЭМИ.

Клубочковая зона коры надпочечников животных основной группы значительно уже, чем в контрольной группе животных, малоклеточна, цитоплазма вакуолизирована. Морфометрически выявлено уменьшение количества ядер клеток на условно взятой площади и недостоверное уменьшение размеров ядер эндокриноцитов (таблица), однако признаков апоптоза нет, ядра часто гиперхромные, что свидетельствует о малой морфофункциональной активности клетки. Т.е. гистологическая картина клубочковой зоны животных основной группы указывает на ее пониженную морфофункциональную активность вследствие торможения. Факт понижения продукции альдостерона при развитии стрессового ответа общеизвестен (Гаркави, 1998), т.е. надпочечники животных, которые испытывали продолжительное, многократное воздействие низкоинтенсивного ЭМИ, имеют и такой признак стресса как ингибирование клубочковой зоны. По мнению Гаркави Л.Х. и соавт. (1998), снижение морфофункционального уровня клубочковой зоны коры надпочечников свидетельствует о переходе организма на более низкие уровни реактивности

Сетчатая зона коры надпочечников также узкая, представлена разнородной клеточной популяцией: и в контрольной и в основной группах наряду с активно работающими клетками со светлым ядром и глыбчатым хроматином, наблюдаются эндокриноциты, имеющие темное гетерохромное ядро. Обнаруживается тенденция уменьшения количества эндокриноцитов на фиксированной площади сетчатой зоны у животных основной группы с одновременным увеличением площади ядра. Можно трактовать эти особенности как морфологическое проявление торможения функционирования сетчатой зоны коры у животных основной группы.

Заключение. В данном эксперименте взрослые крысы-самки подвергались многократному кратковременному воздействию ЭМИ сантиметрового диапазона. После окончания периода воздействия прошел трехмесячный период, когда условия существования животных были аналогичны таковым у животных контрольной группы. В надпочечнике крыс основной

группы обнаружены изменения, которые можно назвать наступающей атрофизацией, преждевременным старением тех участков, которые принимают участие в организации адаптационного процесса организма к изменяющимся условиям жизни. Анализ каждого случая в отдельности позволил увидеть, что у животных, очевидно, вначале имела место гиперплазия и гиперфункция пучковой зоны коры, увеличение морфофункциональной активности мозгового вещества, ингибирование клубочковой и сетчатой зон. Затем у большей части животных в связи с форсированным апоптозом спонгиоцитов пучковой зоны и нейроэндокриноцитов мозгового вещества развивается состояние декомпенсации.

Если судить по уровню катехоламинов и кортикостерона в сыворотке крови, декомпенсация мозгового вещества надпочечников наступает раньше, чем декомпенсация пучковой зоны коры.

Уменьшение морфофункциональных возможностей надпочечников особи обуславливает общее снижение способности особи к адаптации. Можно предположить, что современный человек, окружив себя многочисленными источниками электромагнитного излучения, постепенно, незаметно для себя, ускоряет «приход» различных заболеваний, которые можно считать дезадаптационными (Дильман, 1987).

Литература:

1. Возможные механизмы нетеплового воздействия неионизирующих излучений на стабильность биологических объектов / В. И. Высоцкий, А. А. Корнилова, А. А. Пинчук [и др.] // Биомед. технологии и радиоэлектроника. – 2003. - № 10. – С. 50-56.
2. Гаркави Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С./ М.: «ИМЕДИС», 1998, 565с.
3. Григорьев Ю.Г. Биоэффекты хронического воздействия электромагнитных полей радиочастотного диапазона малых интенсивностей (стратегия нормирования) / Григорьев Ю.Г., Шафиркин А.В., Васин А.Л. // Рад. биол., Радиоэкология. – 2003. - Т43, №5. - С.501-511.
4. Губина-Вакулик Г.И., Фесенко У.А., Мясоедов В.В. Плоидность ядер кортикальных нейронов после действия общих анестетиков./ Боль, обезболивание и интенсивная терапия.-2011,2д, с.48-49.

5. *Денисенко С.А.* Морфофункциональное состояние систем гипофиз-надпочечники и гипофиз половые железы у крыс, пренатально перенесших воздействие электромагнитного излучения сантиметрового диапазона / С.А.Денисенко, Г.И. Губина-Вакулик // Пробл.эндокрин.патол. – 2007 - №4. – С. 84-89.
6. *Дильман В.М.* Четыре модели медицины. – Л: Медицина, 1987.-288с.
7. *Замай Т. Н.* Особенности функционирования клеточной мембраны в условиях воздействия электромагнитного поля / Т. Н. Замай, Е. В. Маркова, Н. М. Титова // Вестн. Красноярского гос. ун-та. Естеств. науки. - 2003. - № 5. - С. 151-159.
8. *Исмаилов Э. Ш.* Биофизическое действие СВЧ излучений. – М. : Энергоатомиздат, 1987. – 143 с.
9. Медицинские аспекты проблемы биоэнергоинформационных влияний на организм человека / Ю. В. Григоров, М. А. Пустовойт, Ю. П. Гниденко [и др.] // Международный мед. журнал (Харьков). – 2005. - Т. 11, № 3. - С. 115-119.
10. *Пресман А.С.* Электромагнитные поля и живая природа. – М.: Наука, 1968. – 287 с.
11. Программированная клеточная гибель. Под ред. В. С. Новикова.— СПб, 1996.
12. *Шеин А. Г.* Подходы к решению вопроса о воздействии электромагнитного излучения нетепловой интенсивности сантиметрового диапазона длин волн на биологические объекты / А. Г. Шеин, Р. Н. Никулин // Вопр. физ. метрологии. - 2003. - Вып. 5. - С. 66-74.
13. A hypothetical mathematical construct explaining the mechanism of biological amplification in an experimental model utilizing picoTesla (PT) electromagnetic fields / A. Saxena, J. Jacobson, W. Yamanashi et al // Med Hypotheses. 2003 Jun;60(6), P 821-39.
14. *Adey W. R.* Biological effects of electromagnetic fields / W. R. Adey // J. Cell Biochem. – 1993. – Vol. 51, № 4. – P. 410-416.
15. Colin Attack For Magnusson. A procedure for the isolation of Noradrenalin, Dopamine, 5-Hydroxytryptamine and Histamine from the Same Tissue Sample using a single Column of Strondly acidic cation exchange Resin // Acta pharmacol. et toxicol. – 1978. – 42. - P. 35-57
16. Effects of 1800-MHz radiofrequency fields on circadian rhythm of plasma melatonin and testosterone in male rats / F. Qin, J. Zhang, H. Cao et al // J Toxicol Environ Health A. 2012;75(18), P 1120-8.
17. Interaction between weak low frequency magnetic fields and cell membranes / CL Bauréus Koch, M. Sommarin, BR Persson et al // Bioelectromagnetics. 2003 Sep;24(6), P 395-402.
18. *Luben R. A.* Effect of low-energy electromagnetic fields on membrane signal transduction processes in biological systems / R. A. Luben // Division of biomedical sciences. – 1991. – V. 61, № 1. – P. 15-28.
19. *McCann J.* Testing electromagnetic fields for potential carcinogenic activity: a critical review of animal models / J. McCann , R. Kavet , CN. Rafferty // Environ Health Perspect. 1997 Feb;105 Suppl 1, P 81-103.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОСТОЯННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА У СЕВЕРЯН ПРИ СТАРЕНИИ

ДЕПУТАТ И.С., ГРИБАНОВ А.В., НЕХОРОШКОВА А.Н., СТАРЦЕВА Л.Ф.

РОССИЯ, ИНСТИТУТ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, СЕВЕРНЫЙ
(АРКТИЧЕСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА,
АРХАНГЕЛЬСК

I.DEPUTAT@NARFU.RU

В условиях увеличения доли людей пожилого и старческого возраста в структуре населения, изучение и оценка факторов влияющих на процесс старения и возможности его замедления, представляются весьма актуальными (Захаров В.В., 2004, 2006, Яхно Н.Н. с соавт., 2004). Вызывает интерес исследование энергетического состояния головного мозга в процессе старения (Гайфутдинова А.В. с соавт. 2012).

Целостность церебральной сосудистой системы является одним из решающих факторов для сохранности когнитивных функций человека в пожилом и старческом возрасте. При старении церебральный энергетический обмен изменяется на всех уровнях: снижается мозговой кровоток, нарушаются функции гемато-энцефалического барьера, уменьшается сопряжение между мозговым кровотоком и метаболизмом глюкозы в связи с использованием в качестве энергетического субстрата кетоновых тел, выявляется гипометаболизм глюкозы, снижаются уровни тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, снижается внутриклеточный рН в мозге. Не смотря на то, что эти изменения при нормальном старении выражены относительно мало, они повышают чувствительность мозга к окислительному стрессу и другим повреждающим факторам (Фокин В.Ф. с соавт. 1986, 1994, 2001).

По данным В.Ф. Фокина с соавт. (1994, 2003), качественный анализ характера изменений при старении может быть представлен в отношении двух параметров: усредненного уровня постоянных потенциалов (УПП) и межполушарной разности уровня постоянных потенциалов в височном отведении. При этом возможно, картина церебрального энергообмена будет меняться в зависимости от биологического возраста, социального и психологического статуса, региона проживания и других факторов.

В этой связи приобретают актуальность исследования, посвященные оценке интенсивности энергетического обмена в головном мозге при старении в неблагоприятных климатических условиях.

Среди методов, позволяющих достоверно оценивать энергетический метаболизм головного мозга, достаточно информативным является метод регистрации уровня постоянных потенциалов, которые представляют собой медленно меняющийся устойчивый потенциал милливольтного диапазона, один из видов сверхмедленных физиологических процессов.

Данный потенциал генерируется на мембране гематоэнцефалического барьера и меняется в зависимости от разности концентрации ионов водорода по разные стороны от мембраны. По изменению концентрации ионов водорода можно судить об интенсивности энергетического метаболизма. Сосудистые потенциалы, характеризующие интенсивность энергетических процессов в головном мозге, регистрируются на поверхности кожи головы с помощью неполяризуемых электродов в виде уровня постоянных потенциалов мозга.

Метод регистрации УПП позволяет произвести оценку суммарных энергозатрат мозга и его отдельных областей. Постоянные потенциалы характеризуют уровень относительно стабильного функционирования зон мозговых образований и являются количественным показателем текущего функционального состояния исследуемого объекта, определяющего его физиологическую активность (Ещенко Н.Д., 1999, Илюхина В.А. 1977, Клименко Л.Л. с соавт., 2013).

Динамика постоянного потенциала отражает текущее состояние отдельных областей головного мозга и позволяет исследовать внутри- и

межполушарные особенности изменений уровней относительно стабильного функционирования проекций рецептивных полей коры в покое, при спонтанном и вызванном изменении функционального состояния (Илюхина В.А. 1986).

В проведенном нами исследовании у 36 человек пожилого возраста регистрировался и анализировался уровень постоянных потенциалов мозга с помощью аппаратно-программного комплекса «Нейро-КМ».

Исследования проводили в двенадцати отведениях. Активные электроды располагали на голове по схеме 10-20, референтный — на запястье правой руки. Расположение электродов: в лобной области (Fpz), лобной правой области (Fd), лобной левой области (Fs), центральной области (Cz), центральной правой области (Cd), центральной левой области (Cs), теменной области (Pz), теменной правой области (Pd), теменной левой области (Ps), затылочной области (Oz), правой и левой височной областях (Td, Ts). Регистрацию производили после мероприятий, направленных на элиминацию артефактов электродного и кожного происхождения: до наложения электродов на голову испытуемого производилось их предварительное тестирование в физиологическом растворе, при котором измерялось сопротивление между электродами в отсутствие биологического объекта, разность потенциалов между электродами не превышала 20 мВ, а межэлектродное сопротивление 1-20 кОм. УПП регистрировали в монополярных отведениях. Полученные характеристики распределения УПП сравнивались со среднестатистическими нормативными значениями для лиц пожилого возраста, встроенными в программное обеспечение комплекса «Нейро-КМ».

Обработка данных проводилась с использованием статистического пакета программ «SPSS 12 for Windows». Оценка распределения признаков на нормальность осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка, который показал существенное отклонение от нормального закона. Для выявления различий между показателями у сравниваемых групп применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05. Для описательной статистики

признаков использовали медиану (Me) и интервал значений от первого (Q1) до третьего (Q3) квантиля.

Известно, что при старении деятельность мозга протекает в условиях энергетического дефицита в связи с постепенным снижением мозгового кровотока, нарушением ГЭБ, изменением активности ферментов и повреждением митохондрий. При этом для обеспечения нормального протекания психических процессов используются дополнительные пути получения энергии (Пономарева Н.В. с соавт., 1989,1995, Фокин В.Ф., 2003).

При анализе полученных результатов распределения уровня постоянных потенциалов головного мозга, мы выявили снижение УПП в исследуемой группе по сравнению с нормативными данными по значениям постоянных потенциалов у лиц пожилого возраста (Фокин В.Ф. и соавт.,1989, 1999) (табл. 1).

У лиц пожилого возраста, проживающих на Севере, суммарные энергетические затраты были ниже нормативных данных по значениям постоянных потенциалов на 151,6%, абсолютные значения УПП во всех отведениях, характеризующих энергозатраты по основным отделам головного мозга, кроме лобного (Fpz), также были ниже аналогичных нормативных показателей ($p < 0,001$).

В среднем показатели УПП в исследуемой группе были снижены на 11,98 mV, но не равномерно в разных точках регистрации.

Так, наибольшее достоверное ($p < 0,001$) снижение постоянного потенциала мозга у пожилых людей, проживающих на Севере было зарегистрировано в центральном отведении (Cz) и составило 163,13 % по отношению к средненормативным значениям для данной возрастной группы, и в левом височном отведении (Ts) - 103,8%. В остальных отведениях показатели энергозатрат сохраняют ту же направленность ($p < 0,001$).

Полученные нами данные указывают на изменение распределения постоянных потенциалов по отделам головного мозга у пожилых жителей севера.

Таблица

Показатели распределения УПП головного мозга у лиц пожилого возраста в mV, (Me (Q1 – Q3))

Отведения	Нормативные данные по значениям УПП у лиц пожилого возраста	Значения УПП у северян пожилого возраста n=36
Fpz	9,20 (9,10 – 9,20)	10,85 (3,04 – 21,03)
Fd	5,30 (5,30 – 5,30)	-3,54 *** (-10,53 – 2,63)
Fs	6,60 (6,60 – 6,70)	5,57 *** (-13,74 – (-0,99))
Cd	7,20 (7,20 – 7,50)	-2,16 *** (-6,75 – 5,94)
Cz	9,90 (9,90 – 10,30)	-6,25 *** (-10,76 – 2,89)
Cs	7,20 (7,20 – 7,50)	-5,96 *** (-13,39 – (-0,91))
Pd	7,80 (7,80 – 8,10)	-2,81 *** (-11,97 – 2,36)
Pz	8,90 (8,90 – 9,20)	-5,23 *** (-11,55 – 5,27)
Ps	7,80 (7,80 – 8,10)	-6,49 *** (-15,69 – 0,98)
Oz	7,80 (7,80 – 8,10)	-2,58 *** (-9,70 – 2,36)
Td	6,60 (6,60 – 7,00)	-3,82 *** (-16,92 – 2,31)
Ts	10,50 (10,50 – 10,50)	-10,90 *** (-15,79 – (-3,91))
Sum	94,80 (94,80 – 97,40)	-48,92 *** (-122,76 – 22,74)
Xcp	7,90 (7,90 – 8,12)	-4,08 *** (-10,23 – 1,90)

Примечание. Звездочками обозначены достоверные различия в показателях (***) – $p < 0,001$).

При этом нарушается основной принцип в характеристике УПП головного мозга – принцип «куполообразности», когда максимальные значения потенциала регистрируются в центральном отведении и плавно, равномерно снижаются к периферии.

Также обращает на себя внимание сглаживание регионарных различий по всем отведениям справа Fd, Cd Pd Td и в затылочном отведении Oz, что может отражать уменьшение специализации коры в пожилом возрасте.

Таким образом, полученные данные указывают на снижение уровня постоянных потенциалов головного мозга у пожилых людей, проживающих в условиях Севера. Выявленные изменения могут свидетельствовать об особенностях энергетического метаболизма связанных с неблагоприятными условиями проживания.

Литература:

1. Гайфутдинова А.В., Червяков А.В., Фокин В.Ф. Возрастные особенности энергетической активности мозга у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму и инфаркт мозга. Успехи геронтологии. 2012. Т. 25. № 4. С. 675–679.
2. Ещенко Н.Д. Энергетический обмен в головном мозге. Биохимия мозга/Под.ред. И.П. Ашмарина и др. СПб. 1999. С. 124-168.
3. Захаров В.В. Всероссийская программа изучения эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте. Неврологический журнал. 2006. № 2. С. 27-32.
4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение. Русский медицинский журнал. 2004. № 10. С. 573-576.
5. Илюхина В.А. Медленные биоэлектрические процессы головного мозга человека. Л.1977. 184 с.
6. Клименко Л.Л., Турна А.А., Савостина М.С., Баскаков И.С. Уровень постоянного потенциала головного мозга при ишемическом инсульте. Нейронаука для медицины и психологии: 9-й Международный междисциплинарный конгресс. Судак, Крым, Украина: Труды /Под ред. Лосевой Е.В., Крючковой А.В., Логиновой Н.А. М.: МАКС Пресс, 2013. С. 385.
7. Пономарева Н.В., Селезнева Н.Д., Воскресенская Н.И. Взаимосвязь изменений вызванных и постоянных потенциалов головного мозга и эмоциональных нарушений при болезни Альцгеймера. Ж. невропатол. психиатр. 1989. Т.89. Вып. 9. С.92-98.
8. Пономарева Н.В., Фокин В.Ф., Андросова Л.В., Коляскина Г.И., Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И. Нейро-иммунные взаимодействия при нормальном старении и болезни Альцгеймера. Вестник РАМН. 1995. №12. С.27-32.
9. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Соотношение уровня постоянного потенциала головного мозга и зрительных вызванных потенциалов при нормальном и патологическом старении у человека. Журн. высш.нервн.деят. 1994. Вып.2. С. 222-228.
10. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Способ оценки энергетического состояния головного мозга. Патент РФ. 1999. №.2135077.

11. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. М.: Антидор. 2003.
12. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Букатина Е.Е. Уровень постоянного потенциала головного мозга человека в молодом, зрелом и старческом возрасте. Журн. патол. физиол. и экспер. терапии. 1986. №6. С.72-74.
13. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Гаврилова С.И. Энергетический аспект деятельности головного мозга при нормальном старении и болезни Альцгеймера. Вестник АМН. 1994. Вып.1. С.39-41.
14. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Интенсивность церебрального энергетического обмена: возможности его оценки электрофизиологическим методом. Вестн. РАМН. 2001. №8. С. 38–43.
15. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Орлов О.Н., Лидеман Р.Р., Ерин А.Н. Связь электрических реакций головного мозга с процессами перекисного окисления липидов при патологическом старении. Бюл. эксп. биол. 1989. Т.54.№.6. С.682-684.
16. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте. Неврологический журнал. 2004. № 1. С. 4-8.

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ СВЕТОВОГО ДНЯ НА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ШКОЛЬНИКОВ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ⁶

Джос Ю.С., Грибанов А.В., Рысина Н.Н.

Россия, Институт медико-биологических исследований Северного
Арктического федерального университета имени М.В. Ломоносова,
Архангельск

IMBI@NARFU.RU

Полноценное биологическое функционирование и реализация потенциальных возможностей организма осуществляется в прямой зависимости от условий среды, которые в одних случаях обеспечивают нормальное развитие, а в других ситуациях, напротив, могут затормозить, исказить ход «биологических часов» организма, вызвать в нем целый ряд сдвигов, вплоть до возникновения патологического состояния (Агаджанян и соавт., 1996; Грибанов и соавт., 1994; Казначеев, 1980; Меерсон, 1973; Хаснулин и соавт., 2012) Выраженная сезонная асимметрия фотопериодизма северного региона, особо демонстративная зимой и летом, может способствовать десинхронизации биологических ритмов (Абубакарова и соавт., 2009). Увеличение длительности светового дня первоначально оказывает возбуждающее действие на психоэмоциональную сферу человека, а затем может приводить к

⁶ Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки РФ на 2013 г. Северному (Арктическому) федеральному университету имени М.В. Ломоносова № 4.5879.2011

перевозбуждению и переутомлению (Кочан и соавт., 2008). Исследования ряда авторов подтверждают, что в периоды полярной ночи и полярного дня у молодых людей независимо от типа вегетативной регуляции наблюдается значительное повышение личностной и ситуативной тревожности, преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, повышение уровня адреналина и кортикостероидов в крови (Бундзен, 1969; Варенцова и соавт., 2011), а также снижение активности и умственной работоспособности (Черепанов, 1969; Чеснокова, 2010). Таким образом, длительное и непрерывное возбуждение переходит в состояние охранительного торможения (Кандрор, 1968). В обоих случаях в большей или меньшей степени происходит нарушение суточной ритмики физиологических функций, общей длительности и структуры сна. Несмотря на то, что большинство авторов наиболее неблагоприятным периодом в условиях Заполярья считают полярную ночь с развитием «синдрома полярного напряжения» – регионального варианта синдрома хронической усталости, описанного В. П. Казначеевым (1980), имеются исследования, свидетельствующие о том, что снижение функционального состояния детского организма на Севере наблюдается в другие периоды. Так, сезонное учащение обострений хронической соматической патологии у детей приходится преимущественно на осенний и весенний периоды; показатели гемодинамики имеют наиболее контрастные значения весной (май) и осенью (октябрь), снижение иммунологической реактивности отмечается в апреле и октябре (Рапопорт, 1979). В эти же месяцы у детей в приполярных областях снижается адаптационный потенциал (Поборский и соавт., 2000). Таким образом, существуют значимые сезонные изменения функционального состояния детей школьного возраста, проживающих в условиях Севера. Наиболее неблагоприятными сезонами, по данным А. В. Еникиева (2007), являются осень (октябрь – ноябрь) и весна (апрель). Реакции организма, направленные на поддержание гомеостаза в условиях жизни на Севере, регулируются прежде всего центральной нервной системой (ЦНС). Регистрация биоэлектрической активности головного мозга широко применяется в качестве показателя реакции высшей нервной деятельности на различные воздействия. Спектральные компоненты суммарной электроэнцефалограммы (ЭЭГ) могут служить маркерами динамики состояний морфофункциональных систем мозга

(Платонов, 2000). В литературе имеются указания на зависимость биоэлектрической активности мозга человека от сезонов года (Basar et al, 2001; Danesi, 1988). Так как наибольшие нарушения привычной светопериодики отмечаются в полярных районах Земли, в литературе имеются данные об изменении состояния физиологических систем у полярников арктических и антарктических экспедиций, у моряков ледокольного флота и сотрудников полярных метеорологических станций. Так, исследования, выполненные во время годичной зимовки в Антарктиде, показали, что наибольшие перестройки анализаторных и регулирующих функций мозга, находящих свое отражение в изменении амплитудно-частотных и временных параметров ЭЭГ, возникают у зимовщиков в полярную ночь. Авторы отмечают сдвиг ЭЭГ в сторону более медленных частот, увеличение амплитуды альфа-ритма, а в начальный период адаптации к новым условиям – дизритмичность и усиление уровня активации мозга с дальнейшим его снижением. Результаты обработки данных ЭЭГ полярников поставили перед исследователями ряд вопросов: является ли преобладание в ЭЭГ медленных частот признаком выраженности тормозных процессов в головном мозге? Каков характер адаптации головного мозга к новым условиям с учетом перехода к низкочастотным ритмам через альфа-ритм? С чем связана выраженная межполушарная асимметрия, а именно – значительная активация правого полушария по сравнению с левым? Как меняется ЭЭГ у женщин в тех же условиях, а также у детей и лиц других возрастов, проживающих на Севере?

Цель нашей работы заключалась в исследовании динамики амплитудно-частотных характеристик ЭЭГ у старших школьников Северо-Арктического региона при изменении условий естественной освещенности.

Исследование биоэлектрической активности головного мозга проведено у 36 школьников обоего пола 16-17 лет в периоды нарастающей (март), максимальной (июнь), убывающей (сентябрь) и минимальной (декабрь) длительности светового дня. В исследовании принимали участие учащиеся старших классов общеобразовательных школ г. Архангельска, родившиеся и постоянно проживающие в условиях Севера. Обследуемых выбирали на

добровольной основе. От всех школьников и их родителей было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Для регистрации, обработки и анализа биоэлектрической активности головного мозга применялся комплекс компьютерный многофункциональный «Нейрон-Спектр-4/ВПМ» (ООО «Нейрософт», Иваново). Активные электроды накладывались в соответствии с международной схемой «10-20», монополярно в 16 стандартных отведениях – лобных (FP1, FP2, F3, F4, F7, F8), центральных (C3, C4), височных (T3, T4, T5, T6), теменных (P3, P4), затылочных (O1, O2). Референтные электроды располагались на мочках ушей.

Оценку биоэлектрической активности головного мозга проводили в комфортной, привычной обстановке в период с 9 до 14 часов. Электроэнцефалограмму регистрировали в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. При оценке ЭЭГ каждого испытуемого, выделяли безартефактные отрезки записи, спектр анализировали по дельта- (1,6-4 Гц), тета- (4-7 Гц), альфа- (7-13 Гц), бета1- (13-20 Гц) и бета2- (20-34 Гц) диапазонам. Для количественной оценки спектра ЭЭГ в каждом частотном диапазоне проводили усреднённую для каждого испытуемого оценку максимальной амплитуды (мкВ), индекса ритма (%), средних значений мощностей (мкВ²), доминирующих частот.

Результаты исследования анализировались с помощью статистического пакета SPSS 12.0 for Windows. Производилась оценка распределения признаков на нормальность с применением критерия Шапиро-Уилка. Для описательной статистики признаков использовали медиану (Me) и интервал значений от первого (Q1) до третьего (Q3) квартиля. Применяли непараметрические методы: тест Фридмана для сравнения зависимых выборок, критерия Вилкоксона – для сравнения парных значений. За критический уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$. Для исследования структуры взаимосвязей изучаемых переменных использовали факторный анализ.

При сравнении частотных характеристик ЭЭГ у школьников 16-17 лет в различные периоды естественной освещенности статистически значимые отличия по тесту Фридмана были выявлены по средней мощности бета2-

ритма ($p=0,011$), доминирующей частоте альфа-ритма ($p=0,09$) и индексу бета2-ритма ($p=0,13$). Для выявления уровня выраженности частотных характеристик ЭЭГ в конкретный период световой освещенности производили попарное сравнение выборок по критерию Вилкоксона. В период увеличения светового дня при сравнении с периодом минимальной длительности естественной освещенности отмечено увеличение доминирующей частоты ($p<0,001$) и индекса ($p=0,004$) дельта-ритма при уменьшении средней мощности ($p=0,003$) и индекса ($p=0,014$) альфа-ритма, а также увеличение средней мощности бета2-ритма ($p=0,044$).

При оценке динамики частотных характеристик ЭЭГ в периоды увеличения длительности светового дня, максимальной длительности и уменьшения продолжительности естественной освещенности статистически значимых отличий не получено. В то время как, в период минимальной длительности светового дня при сравнении с периодом уменьшения продолжительности естественной освещенности характерно снижение средней мощности ($p=0,023$), доминирующей частоты ($p=0,011$) и индекса ($p=0,004$) дельта-ритма, а также нарастание индекса тета-ритма ($p=0,004$).

Выявлены отличия частотных характеристик ЭЭГ и в контрастные периоды года. Так, для осеннего периода уменьшения светового дня при сравнении с весенним периодом увеличения продолжительности естественной освещенности характерны более высокие показатели максимальной амплитуды ($p=0,034$) и средней мощности ($p=0,001$) альфа-ритма и более низкие значения индекса тета-ритма ($p=0,019$). Для зимнего периода, характеризующегося минимальной продолжительностью светового дня при сравнении с летним периодом максимальной длительности естественной освещенности характерно увеличение максимальной амплитуды ($p=0,022$), средней мощности ($p=0,001$) и индекса ($p=0,013$) бета2-ритма, а также увеличение доминирующей частоты альфа-ритма ($p<0,001$) и снижение индекса дельта-ритма ($p=0,004$).

Проведенный факторный анализ параметров спонтанной биоэлектрической активности головного мозга позволил выявить специфику структуры внутренних взаимосвязей в различных условиях

естественной освещенности. При анализе учитывалась суммарная доля дисперсий каждого фактора. Критерий сферичности Бартлетта составлял $p < 0,05$ для каждой представленной факторной модели, что свидетельствует о статистической значимости представленных результатов. В период увеличения светового дня первый фактор «дельта- и тета-активности» представлен параметрами амплитуды и средней мощности дельта- и тета-ритмов. Второй фактор связан с параметрами альфа-ритма, в то время как третий фактор включает в себя характеристики бета1 и бета2-ритмов. Вклад каждого из факторов составил 29,68%, 21,21% и 15,69% соответственно.

В период максимальной продолжительности светового дня происходит изменение параметров факторной структуры биоэлектрической активности головного мозга. Так, первый фактор включает в себя характеристики амплитуды, средней мощности и индекса альфа-ритма, что составляет 31,10% общего значения дисперсии. Второй фактор представлен параметрами дельта-активности. Третий фактор собрал большинство компонентов высоко и низкочастотных бета-ритмов. Вклад второго и третьего факторов составляет 18,94% и 14,67%.

В период уменьшения светового дня факторная модель похожа на модель, представленную при увеличении продолжительности светового дня. Так, первый фактор представлен параметрами дельта-активности, второй фактор – характеристиками альфа-ритма, в то время как третий – включает показатели тета-активности (вклад первого фактора – 32,69%, второго – 24,36%, третьего – 14,50%).

В период минимальной длительности светового дня наибольшее значение приобретают параметры альфа- и дельта-активности (первый и второй фактор соответственно), третий фактор представлен характеристиками тета-ритма. Три фактора объяснили 66,72% общего значения дисперсии и составили 33,90%, 20,95% и 11,88% соответственно.

Таким образом, в период увеличения светового дня характерно повышение активности дельта- и тета-ритмов на фоне снижения активности альфа- ритма, что отражает физиологическое снижение уровня активации головного мозга, а также может свидетельствовать о

диффузной церебральной дисфункции на фоне стресса или эмоциональной перегрузки. Данные изменения вызваны сенсорной (зрительной) стимуляцией в результате увеличения продолжительности светового дня, что подтверждается нарастанием средней мощности бета2-ритма. Увеличение бета-активности позволяет предположить определенную степень ирритации (чрезмерного возбуждения) структур головного мозга в связи с перенапряжением работы функциональных систем, обеспечивающих процессы адаптации к увеличению продолжительности светового дня. В ответ на сильные внешние раздражения развивается внутрикорковое торможение, что и проявляется снижением уровня функциональной активности мозга в состоянии бодрствования. Появление медленных дельта- и тета-ритмов связывают с подавлением импульсной активности нейронов вследствие гиперполяризации корковых нейронов. Механизмы генерации дельта-колебаний до конца не изучены. Известно, что они возникают при передаче импульсов таламическими нейронами к соответствующим корковым областям.

Период максимальной продолжительности естественной освещенности характеризуется значительной сенсорной стимуляцией организма, что проявляется продолжающимся увеличением бета1- и бета2- активности. При этом необходимо отметить, что в факторной структуре наибольшее влияние приобретает альфа-активность, что отражает преобладание у школьников-северян состояния спокойного бодрствования и обеспечивает необходимое пространственное взаимодействие различных мозговых структур. Это свидетельствует об успешной адаптации школьников к максимальной продолжительности светового дня.

Изменения факторной структуры в период уменьшения продолжительности светового дня в виде преобладания дельта-активности и возрастания влияния тета-активности свидетельствуют об адаптивных перестройках центральной нервной системы, происходящих через психоэмоциональное напряжение и развитие охранительного торможения, что проявляется снижением уровня активации головного мозга у школьников-северян 16-17 лет. Необходимо отметить, что адаптивные перестройки происходят в контрастные периоды года и

протекают более благоприятно в период уменьшения естественной освещенности по сравнению с периодом увеличения светового дня. Данные изменения обусловлены более высокими характеристиками альфа-активности и низкими показателями тета-активности.

В период минимальной длительности светового дня происходит уменьшение дельта-активности, а также выявлено преобладание частотных характеристик альфа-ритма при повышении индекса тета-ритма. Мощность альфа-активности обратно пропорционально коррелирует с метаболической деятельностью в коре, что позволяет характеризовать альфа-ритм, как ритм расслабления. На данном фоне тета-ритм приводит к умеренному эмоциональному напряжению, усилению ориентировочной реакции и увеличению концентрации внимания, более эффективному кодированию в памяти новой информации и переработке эмоциональной информации, а также к пробуждению индивидуального творчества и талантов. Данный период, как и период максимальной продолжительности светового дня можно считать более благоприятным для функционирования головного мозга и развития высших психических функций. Причем период минимальной естественной освещенности является самым благоприятным для школьников данного возраста вследствие преобладания частных характеристик бета₂- и альфа-ритмов и снижения дельта-активности при сравнении с периодом максимального светового дня.

Таким образом, наличие медленночастотных ритмов ЭЭГ у школьников-северян 16-17 лет, особенно в периоды увеличения и уменьшения продолжительности светового дня, свидетельствует о том, что межцентральные отношения, обеспечивающие системную деятельность целостного мозга, у них неустойчивы, а структуры мозга, отвечающие за генерацию основной ритмики биоэлектрических процессов, окончательно не сформированы, между ними нет устойчивого динамического взаимодействия, что не позволяет достигать оптимального уровня восприятия информации из окружающей среды. Головной мозг школьников старшего возраста более разнообразно реагирует на внешние сигналы, однако, сильная сенсорная стимуляция и сенсорная депривация в отдельные периоды года приводит к адаптивным перестройкам ЦНС,

неустойчивости корково-подкорковых взаимоотношений, препятствует возможности длительного сосредоточения на определенных видах деятельности, затрудняет восприятие новой информации и может сопровождаться неадекватными эмоциональными и поведенческими реакциями. В то время, как периоды максимальной и минимальной продолжительности светового дня можно считать более благоприятными для развития головного мозга и формирования познавательной деятельности.

Литература:

1. Абубакарова О. Ю., Фатеева Н. М. Хронобиологический подход при изучении адаптации организма к условиям Крайнего Севера // Научные труды X международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке. Инновационные технологии в биологии и медицине». М. : РУДН, 2009. С. 80–81.
2. Агаджанян Н. А., Петрова П. Г. Человек в условиях Севера. М. : КРУК, 1996. 208 с.
3. Бундзен П. В. Влияние светового режима Антарктического континента на состояние авторегуляционных функций головного мозга человека // Физиологический журнал СССР. 1969. № 2. С. 929–939.
4. Варенцова И. А., Чеснокова В. Н., Соколова Л. В. Сезонное изменение психоэмоционального состояния студентов с разным типом вегетативной регуляции сердечного ритма // Экология человека. 2011. № 2. С. 47–52.
5. Грибанов А. В., Данилова Р. И. Общая характеристика климато-географических условий Русского Севера и адаптивных реакций человека в холодной климатической зоне (обзор) // Север. Дети. Школа : сб. науч. тр. / под ред. А. В. Грибанова. Архангельск : Изд-во Поморского педуниверситета, 1994. Вып. 1. С. 4–27.
6. Еникиев А. В., Шумилов О. И., Касаткина Е. А. Сезонные изменения функционального состояния организма детей Кольского Заполярья // Экология человека. 2007. № 5. С. 23–28.
7. Казначеев В. П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск : Наука, Сибирское отделение, 1980. 191 с.
8. Кандрор И. С. Очерки по физиологии и гигиене человека на Крайнем Севере. М., 1968. 280 с.
9. Комплексная оценка влияния условий Севера на обмен веществ, физиологическое и психоэмоциональное состояние человека / Т. И. Кочан, В. Д. Шадрина, Н. Н. Потолицина и др. // Физиология человека. 2008. Т. 34, № 3. С. 106–113.
10. Меерсон Ф. З. Общий механизм адаптации и профилактики. М. : Медицина, 1973. 350 с.

11. Особенности изменений электроэнцефалографических показателей при адаптации к холоду // Я. Г. Платонов, С. Г. Кривошеков, П. М. Шмерлинг, Р. Роуч // Физиология человека. 1993. Т. 19, № 6. С. 156–157.
12. *Поборский А. Н., Пшенцова И. Л.* Функциональное состояние кровообращения и некоторые показатели крови у детей в процессе адаптации к школе в условиях Севера // Педиатрия. 2000. № 4. С. 58–61.47
13. *Разумеев А. Н., Суворов П. Н.* Изучение биоэлектрической активности некоторых отделов головного мозга при перегрузке // Проблемы космической биологии. 1964. Т. 3. С. 306–317.
14. *Рапопорт Ж. Ж.* Адаптация ребенка на Севере. Л. : Медицина, 1979. 191 с.
15. *Хаснулин В. И., Хаснулина А. В.* Психоэмоциональный стресс и метеореакция как системные проявления дизадаптации человека в условиях изменения климата на Севере России // Экология человека. 2012. № 8. С. 3–7.
16. *Черепанов И. М.* Влияние звуковых раздражений города на ЭЭГ полярников в условиях Антарктиды // Акклиматизация человека в условиях полярных районов. Л., 1969. С. 46–47.
17. *Чеснокова В. Н.* Амплитудно-фазовые особенности ритма ЧСС и АД у юношей в сезонной динамике в условиях северного региона // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2010. № 11. С. 20–29.
18. *Basar E., Schurmann M., Sakowitz O.* The selectively distributed theta system : functios // Int. J. Psychophysiol. 2001. Vol. 39. P. 197–212.
19. *Danesi M. A.* Seasonal variations in the incidence of photoparoxysmal response to stimulation among photosensitive epileptic patients : evidence from repeated EEG recordings // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1988. Vol. 51, N 6. P. 875–877

РЕАЛИЗАЦИЯ РОЛИ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ И СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА, ЖИВУЩЕГО НА СЕВЕРЕ⁷

ДОРШАКОВА Н.В., КАРАПЕТЯН Т.А., ЖЕСТЯННИКОВ А.Л., НИКИТИНА К.А.

РОССИЯ, ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

NDORSHAKOVA@MAIL.RU

Для медицинской экологии особый интерес представляет действие факторов, значение которых сильно отклоняется от оптимума - параметров окружающей среды, прямо или опосредовано влияющих на самочувствие как отдельного человека, так и популяции в целом.

«Набор» таких лимитирующих факторов для северных территорий хорошо известен. Это низкая температура среды; дефицит ультрафиолетового излучения; резкое нарушение фотопериодичности; высокая ионизация воздуха и резкие непериодические колебания напряжения геомагнитного и статического электрического поля; частые, внезапные перепады уровня атмосферного давления, температуры воздуха; низкая парциальная плотность кислорода в воздухе, особенности содержания определенных макро- и микроэлементов в природных средах и др. Их неблагоприятное воздействие на организм может привести к

⁷ Выполнено в рамках Программы стратегического развития 2012-2016 гг. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития».

развитию сдвигов в основных физиологических системах, формированию патологии и особенностей процесса старения организма человека.

Известно, что человеческая популяция неоднородна генотипически и фенотипически по степени восприимчивости к различным заболеваниям. Среди населения северных регионов России следует выделять 4 основные категории жителей: коренное, аборигенное население, представленное разными этническими группами; коренное европейское население региона (во втором и более поколениях); основная категория населения Севера – мигранты, живущие в регионе сравнительно недавно, на протяжении 1-2х поколений (последние 40-50 лет); работники вахтового труда, работающие от одного до нескольких лет в интермиттирующем режиме. Естественно, что для каждой из вышеозначенных групп населения существуют свои специфические особенности физиологических, в том числе адаптационных, процессов и развития базисной заболеваемости, отражающей воздействие неблагоприятных климатогеографических условий Севера.

Из результатов исследований сотрудников НИЛ полярной медицины СО РАМН известно, что без особых последствий для здоровья длительное пребывание на Севере (более 15-20 лет) допустимо лишь примерно для 30% приезжающих в высокие широты людей. Такая же доля приезжающих может жить в экстремальных климато-геофизических условиях не более 15 лет. Наконец, 40% переехавших на Север людей может сохранить свое здоровье в этих широтах от 3 до 7 лет. Незнание факта существования индивидуальных приспособительных качеств как каждым переезжающим на Север, так и организаторами этого перемещения, приводит к росту заболеваемости в активном трудоспособном возрасте, к преждевременному старению и ранней смертности, а также к значительным экономическим потерям (Надточий Л.А. и соавт.,1999; Хаснулин В.И. и соавт.,2000,2005;Фомин А.Н., 2004).

В суровых климатических условиях многие заболевания характеризуются ранним началом, неспецифичностью симптоматики, большей распространенностью нарушения функционального состояния организма. Имеет место ранняя хронизация воспалительных заболеваний

инфекционной этиологии, в том числе и по причине микробной антигенемии на фоне дисбаланса клеточного и гуморального иммунитета, довольно быстрое развитие их осложнений, чем в других климатических зонах.

Так, известно, что наиболее существенные сдвиги происходят в системе дыхания, кроветворения и кровообращения, иммунной, эндокринной, репродуктивной и нервной системах; уже сформулировано понятие «полярный» метаболический тип и намечены подходы к определению «приполярного» метаболического типа (Деряпа Н.Р. и соавт., 1977; Авцын и соавт., 1985; Казначеев В.П., 1993; Ткачев А.В. и соавт., 1997).

Комплекс дискомфортных геофизических и климатических факторов по сути является хроническим экологически обусловленным стрессом, оказывающим негативное влияние на человека в высоких широтах, что приводит его организм в особое физиологическое состояние специфического напряжения, которое получило название «синдрома полярного напряжения». Синдром, а точнее синдромокомплекс, развивается у основной категории населения Севера – мигрантов, проживающих в регионе сравнительно недавно, на протяжении 1-2х поколений и представляет собой стрессовую адаптационную реакцию.

В данном синдромокомплексе полярного напряжения можно выделить следующие основные составные части, делающие общую «картину» более четкой и, что крайне важно, дающие возможность предполагать развитие тех или иных базисных заболеваний с большой вероятностью: синдром гиперфункции внешнего дыхания, синдром иммунной недостаточности, синдром липидной пероксидации, синдром полиэндокринопатии, полярный метаболический синдром, синдром десинхроноза, синдром метеозависимости, синдром психоэмоционального напряжения, эндемичные макро- и микроэлементозы и др.

Спазм периферических сосудов и увеличение периферического сопротивления при низкой температуре среды вызывает тенденцию к повышению артериального давления (на Севере процент лиц с артериальной гипертензией в 2 раза больше, чем в южных и центральных районах страны, причем в основном имеет место диастолический ее

характер). Одновременно происходит увеличение частоты сердечных сокращений; уменьшение минутного объема кровообращения; увеличение скорости кровотока для обеспечения нормального обмена кислорода в тканевых капиллярах; нарастает масса миокарда правого желудочка как реакция на гипертонию малого круга кровообращения. Имеет место развитие синдрома липидной перекисидации, который развивается при истощении запасов эндогенных антиоксидантов в организме адаптирующегося человека. Это ведет к развитию мембранных дефектов и повышению тонуса резистивных сосудов под действием продуктов избыточной липидной перекисидации на фоне истощения антиоксидантной защиты. Повышенная инактивация NO свободными радикалами, образующимися в ходе перекисного окисления липидов, приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, повышению чувствительности сосудистой стенки к сосудосуживающим факторам, ускоряет развитие сосудистого ремоделирования, возникновение и прогрессирование артериальной гипертонии (Кривошеков С.Г. и соавт., 2004; Бойко Е.Р. и соавт., 2005; Мизун Ю.В. и соавт., 2005; Хаснулин В.И., 2010).

В дискомфортных условиях региона у мигрантов возрастает легочная вентиляция за счет увеличения глубины дыхания на фоне уменьшения частоты дыхания и функциональных резервов легких. Происходит расширение капилляров малого круга кровообращения, увеличение их плотности; повышение содержания сурфактанта увеличивает диффузионную способность кислорода, но может привести к пневмосклерозу и нарушению дренажной функции бронхов, что способствует формированию обструктивных поражений, с быстрой хронизацией процесса и его неуклонным прогрессированием, что подтверждено многочисленными исследованиями, в том числе и нашего научного коллектива (Доршакова Н.В., 1997).

Особое внимание следует уделять развивающимся у жителей северного региона, находящимся в процессе адаптации, развитию десинхронозов - различных расстройств биоритмов организма, заключающиеся в нарушении направленности и степени сдвига того или иного основного показателя колебательного процесса, фактически представляющую собой

дезадаптацию циркадианной ритмики человека. В последние годы проводится большое количество исследований, посвященных выяснению потенциальной возможности использования препаратов мелатонина в профилактике последствий подобной дезадаптации. Основными функциями мелатонина являются регуляция циркадных и сезонных ритмов организма, регуляция репродуктивной функции, антиоксидантная защита организма, противоопухолевая защита, антистрессорный эффект (Анисимов В.Н., 2007).

Наличие на Севере хронического экологически обусловленного стресса, а также тесная взаимосвязь старения со стрессовыми ситуациями (Фролькис В.В., 1982; Цапок П.И. и соавт., 2004) позволяет предположить, что именно он является основной причиной преждевременного старения в высоких широтах. На зависимость процессов старения на Севере от нарушений нейроэндокринной регуляции указывают многие исследователи (Солонин Ю.Г., 1997; Ткачев А.В. и соавт., 1999). При этом подчеркивается, что важным проявлением преждевременного старения у пришлых жителей Севера может быть ускоренное развитие заболеваний сердечно-сосудистой патологии и активация атеросклеротических процессов (Хаснулин В.И. и соавт., 2000, 20; Ветошкин А.В., 2004). Интенсивность роста концентрации метаболитов соединительной ткани (гликозаминогликанов и гидроксипролина), отражающих скорость старения человека на Севере, находится в прямой зависимости от напряжения свободнорадикальных, метаболических, эндокринных и психоэмоциональных дезадаптивных процессов при возникновении северного стресса на воздействие экстремальных геофизических и климато-метеорологических и других экологических факторов высоких широт. Обнаружено влияние содержания микроэлементов (цинка, меди, хрома и никеля, марганца) на изменение концентрации гликозаминогликанов в крови мигрантов Севера и процессов старения трудоспособного населения на Севере (Чечеткина И.И., 2007).

Существующая ситуация усугубляется принадлежностью северных регионов к той или иной биогеохимической провинции, для которой характерен недостаток или (реже) избыток химических элементов в природных средах (Агаджанян Н.А. и соавт., 2001) Общая схема хорошо

известна: состав минеральных компонентов среды —> особенности рациона питания —> состав организма.

Так, для Карелии отмечается дефицит фтора, йода, селена, магния и кальция, что отражается в высоких показателях заболеваемости населения кариесом, йоддефицитными состояниями, гипертонической болезнью, патологией опорно-двигательного аппарата, мочекаменной болезнью, а также иммунодефицитом различной степени выраженности.

Кроме того, необходимо помнить, что в неблагоприятном климате северных регионов отмечается снижение порога вредного воздействия антропогенно-экологических факторов на организм человека и уменьшение его функциональных возможностей для восстановления нарушений гомеостаза, вызванных этими факторами.

Литература:

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А, Марачев А.Г. Патология человека на Севере. М.: Медицина, 1985.
2. Агаджанян Н.А., Скальный А.В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. М.: Изд-во КМК, 2001.
3. Анисимов В.Н. Мелатонин роль в организме, применение в клинике. СПб.: Издательство «Система», 2007.
4. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере. Екатеринбург: УрО РАН, 2005.
5. Ветошкин А.С. Клинико-гемодинамические и хроноструктурные особенности течения артериальной гипертонии у лиц, практикующих вахтовый труд в условиях тюменского Заполярья. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Тюмень, 2004.
6. Деряпа Н.Р., Рябинин И.Ф. Адаптация человека в полярных районах Земли. Л.: Медицина, 1977.
7. Доршакова Н.В. Качество окружающей среды и здоровье человека в условиях Карелии. Петрозаводск, Изд-во ПетрГУ, 1997.
8. Казначеев В.П. Биосистема и адаптация. Новосибирск: Советская Сибирь, 1993.
9. Кривошеков С.Г., Леутин В.П., Диверт В.Э. и др. Системные механизмы адаптации и компенсации // Бюллетень СО РАМН. 2004. №2 (112). С. 148–152.
10. Мизун Ю.В., Мизун Ю.Г. Неведомый пульс Земли. М., 2005.
11. Надточий Л.А., Хаснулин В.И. Показатели смертности и заболеваемости у пришлых жителей Заполярья в зависимости от сроков проживания в высоких широтах // Вестник МАНЭБ, 1999. № 8(20). С.61-65 .
12. Солонин Ю.Г. Физиологические показатели мужчин Севера при старении. / Ю.Г.Солонин, Н.А.Чермных // Клин. геронтол., 1999. № 4. С.59-63.

13. *Ткачев А.В., Кляркина И.М.* Современные представления о влиянии климата Севера на эндокринную систему человека // Физиологические закономерности гормональных, метаболических, иммунологических изменений человека на европейском Севере. Сыктывкар, 1997. С. 6-17 (Труды Коми научного центра УрО РАН, №152).
14. *Фомин А.Н.* Особенности формирования приспособительных реакций у пришлого населения на Севере. Автореф. дисс. канд. мед. Новосибирск, 2004
15. *Фролькис В.В.* Физиологические механизмы старения. Л., 1982.
16. *Хаснулин В.И.* Проблемы преждевременного старения на Севере. /В.И. Хаснулин, А.В. Хаснулина // Первый съезд геронтологов и гериатров Сибири и Дальнего Востока. Новосибирск, 2000. С.263-265.
17. *Хаснулин В.И.* Подходы к районированию территорий России по условиям дискомфорта окружающей среды для жизнедеятельности населения. / В.И. Хаснулин, А.К. Собакин, П.В. Хаснулин, Е.Р.Бойко // Бюллетень СО РАМН, 2005. № 3 (117). С. 106-111.
18. *Хаснулин В.И.* Психонейрогуморальные взаимоотношения и артериальная гипертензия у людей, работающих на Севере вахтовым методом // Бюллетень СО РАМН. Новосибирск, 2010. Т. 30. №3. С. 78–85.
19. *Цапок П.И.* Метаболическая адаптация у лиц пожилого возраста. / П.И.Цапок, Е.П. Еликова, М.А.Галкина и др. // Проблемы адаптации человека к экологическим и социальным условиям Севера. Сыктывкар, 2004. С. 117-118
20. *Чечеткина И.И.* Особенности процессов старения трудоспособного населения на Севере – Автореф. дисс. канд. мед. Новосибирск, 2007

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ И ДОЛГОЖИТЕЛЬНОСТЬ МУЗЫКАНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ЖАНРОВ

Жаринов Г.М.¹, Анисимов В.Н.²

¹ Россия, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава РФ, Санкт-Петербург

² Россия, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

ASATUR15@MAIL.RU

Хорошо известно, что в значительной мере темп старения и продолжительность жизни человека определяются социально-экономическими условиями и образом жизни (Анисимов, 2008, 2010; Коркушко, Шатило, 2009; Schulz-Aellen, 1997), тогда как генетические факторы играют важную, но существенно меньшую роль (Finch, 1990). В последние годы все больший интерес привлекают данные о признаках ускоренного старения у представителей самых различных профессий. Так, у водителей автотранспорта было обнаружено снижение объема непосредственной и оперативной памяти, количества и качества психической продуктивности, объема внимания и мыслительных способностей, которое развивалось в возрасте 40-49 лет и носило преждевременный характер (Башкирёва, 2004). В.Н. Никитина (1997) выявила признаки ускоренного старения у моряков дальнего плавания, подвергающихся воздействию низкочастотных электромагнитных полей. Было установлено, что увеличение продолжительности службы офицерами военно-морского флота отрицательно сказывается на их биологическом возрасте, причем, проходившие службу на Северном

флоте имели больший биологический возраст своих сверстников, служивших на Тихоокеанском флоте (Рыжман, Андрианов, 2001). Развитие преждевременного старения организма выявлено у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции и у ветеранов подразделений особого риска (испытателей ядерного оружия, участников войсковых учений с применением атомной бомбы) (Алишев и соавт., 2006, 2008). С другой стороны, имеются данные о большей продолжительности жизни лиц с высоким социально-экономическим статусом, в частности, у лауреатов Нобелевской премии, членов национальных академий наук, известных писателей и актеров (Анисимов, Михальский, 2004; Берёзкин, Буляница, 2006; Redelmeier, Singh, 2001). В ряде работ показано, что у профессиональных музыкантов-исполнителей классической музыки дольше сохраняются когнитивные способности (Wan, Schlaug, 2010; Hanna-Pladdy, Gajewski, 2012)., тогда как джазовые музыканты живут меньше коллег других музыкальных специальностей (Spencer, 1991). В настоящей статье представлены данные о продолжительности жизни и долгожительстве среди музыкантов различных жанров и специальностей.

Материал и методы. Проанализированы сведения о продолжительности жизни (ПЖ) у 7883 музыкантов (6626 мужчин и 1257 женщин) различных жанров и специальностей. Источниками информации о датах рождения и смерти служили электронная версия «Музыкальной энциклопедии» (2006). Кроме того, были использованы сайты Википедии «По странам» и «По алфавиту», относящиеся к музыкантам, а также сайты Википедии «Родившиеся в ... году», начиная с I века н.э. до 1837 г. включительно. В базу данных включались лица с установленными датами (годами) рождения и смерти. Для настоящей работы были выделены когорты «Музыканты» (композиторы, дирижеры, певцы, пианисты, скрипачи, органисты, арфисты, духовые, виолончель и др.). Для каждой категории рассчитывали средний возраст смерти (отдельно для мужчин и женщин), а также стандартную ошибку среднего арифметического ($M \pm m$). Достоверность различий показателей между группами производили по методу Фишера-Стьюдента и χ^2 .

Результаты и обсуждение. Средняя ПЖ 6626 мужчин составила $67,4 \pm 0,19$ лет, а у 1257 женщин $69,3 \pm 0,52$ лет, $p < 0.001$ (Таблица 1).

Таблица 1

Средняя продолжительность жизни (СПЖ) и относительное число долгожителей среди музыкантов с учетом «специализации»

Категория	Пол	Количество	Средняя продолжительность жизни, лет	Проживших 90 и более лет		Проживших 100 и более лет	
				Абс.	%	Абс.	%
Все музыканты	м	6626	$67,4 \pm 0,19^a$	220	3,32	17	2,88
	ж	1257	$69,3 \pm 0,52^{ab}$	48	3,82	80	1,21
Композиторы	м	2961	66.1 ± 0.28	132	4,46	8	0,27
	ж	128	69.2 ± 1.68^b	16a	12,50	3	2,34
Композиторы-дирижеры	м	767	69.7 ± 0.49	38	4,95	2	0,26
	ж	4	75.0 ± 9.25^{ba}	0	0	0	0
Дирижеры	м	523	73.2 ± 0.54^b	49	9,37	0	0
	ж	14	85.6 ± 2.15^{ab}	6a	42,86	0	0
Классика	м	1401	62.5 ± 0.46	46	3,28	7	0,50
	ж	911	67.1 ± 0.63^a	70	7,68	7	0,77
Джаз и эстрада	м	455	60.9 ± 0.86	20	4,40	3	0,66
	ж	324	61.6 ± 1.15	22	6,79	1	0,31
Авторская песня	м	339	53.6 ± 0.96^r	6	1,77	1	0,29
	ж	50	51.4 ± 3.07^r	4	8,00	0	0
Рок	м	268	43.6 ± 0.88^r	0	0	0	0
	ж	28	37.0 ± 2.46^r	0	0	0	0
Бас	м	212	66.7 ± 0.96	3	1,42	1	0,47
Баритон	м	261	68.2 ± 0.80	10	3,83	0	0
Тенор	м	303	67.4 ± 0.77	12	3,96	2	0,66
Контр-тенор	м	9	71.9 ± 3.08	0	0	0	0
Контральто	ж	66	69.2 ± 2.09	6	9,09	0	0
Меццо-сопрано	ж	136	69.7 ± 1.35	9	6,62	1	1
Сопрано	ж	380	72.9 ± 0.76^d	32	8,42	3	3

Примечание к таблице 1: а – различие с показателем для мужчин достоверно, $p < 0,001$; б – $p < 0,05$.

в – различие с показателем для композиторов того же пола достоверно, $p < 0,001$;

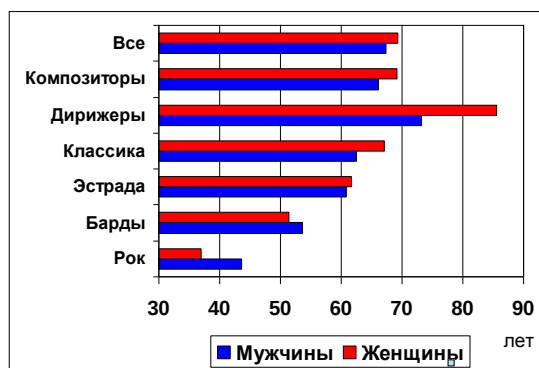
г – различие с показателем для исполнителей классики того же пола достоверно, $p < 0,001$;

д – различие с показателем для меццо-сопрано достоверно, $p < 0,01$.

Среди музыкантов-исполнителей мужчин наибольшей была СПЖ у исполнителей классической музыки: 62.5 ± 0.46 лет ($n=1401$), у исполнителей эстрадного жанра - 60.9 ± 0.86 лет ($n = 455$); у бардов (исполнители авторской песни) - 53.6 ± 0.96 лет ($n = 339$; $p<0.01$), и наименьшей у рок-музыкантов - 43.6 ± 0.88 лет ($n = 268$; $p<0.01$). Среди женщин соответствующие показатели составили: у исполнительниц классической музыки: 67.1 ± 0.63 лет ($n = 911$), у исполнительниц эстрадного жанра - 61.6 ± 1.15 лет ($n = 324$; $p<0.01$); у исполнительниц авторской песни - 51.4 ± 3.07 лет ($n = 50$; $p<0.01$), у рок-музыкантов - 37.0 ± 2.46 лет ($n = 28$; $p<0.01$) (достоверность рассчитывали по сравнению с исполнителями классической музыки). Доля лиц, проживших 90 лет и более среди мужчин была максимальна у исполнителей эстрадной музыки – 4,4%, классической музыки – 3,28% и существенно меньше у бардов - 1,77%. Среди женщин доля доживших до 90 лет была максимальна среди исполнителей авторской песни – 8,0%, классического репертуара – 7,68%, и эстрады – 6,79%. Среди рок-музыкантов обоего пола долгожителей не было. Среди певцов классического репертуара мужчин различий в средней ПЖ выявлено не было, она варьировала от 66,7 лет у басов до 71,9 лет у контр-теноров. Женщины - обладательницы сопрано жили дольше, чем меццо-сопрано (72,9% и 69,7 %, соответственно, $p<0.01$) , тогда как мужчины-басы, баритоны, теноры и контр-теноры жили одинаково (от 71.9 до 66,7 лет). Доля долгожительниц составила 9,09% у контральто, 8,42% у сопрано и 6,62 % у меццо-сопрано. Долгожителей-мужчин певцов было от 3,96% у теноров до 0 у контр-теноров. Дирижеры-мужчины жили в среднем дольше композиторов: $73,2 \pm 0.54$ лет ($n = 523$), и $66,1 \pm 0.28$ лет ($n = 2961$), $p<0.01$. Среди женщин соответствующие показатели составили $85,6 \pm 2,15$ лет ($n = 14$) и $69,2 \pm 1.68$ лет ($n = 124$), $p<0.05$. Среди них было больше и долгожительниц: 42,9% дирижеров и 12.5 % композиторов, тогда как доля дирижеров-мужчин, проживших 90 и более лет составила 9,37%, а композиторов – 4,46% (различие с соответствующими показателями для женщин достоверно, $p<0.01$). СПЖ не различалась существенно среди мужчин-исполнителей классической музыки, игравших на разных инструментах, варьируя от 69,9 лет у скрипачей и виолончелистов до 65,1 у игравших на клавесине, и у женщин от 80,9 лет у арфисток до 63,0 у органисток. Исключение

составили гитаристы-мужчины (58,7 лет) и женщины (56,3 лет). Относительное число мужчин, доживших до 90 и более лет среди этой категории музыкантов варьировало от 7,44 % у скрипачей до 2.40% у гитаристов, и у женщин – от 20% у скрипачек и виолончелисток до 12,5% у игравших на клавесине. Неожиданно высокой была доля долгожительниц среди арфисток - 43,75% ($p < 0,01$), тогда как никто из женщин, игравших на органе, гитаре и духовых инструментах не дожил до своего 90-летия. Таким образом, ПЖ музыкантов оказалась связанной с особенностями исполняемой ими музыки (таблица 1; рис.1). Низкую среднюю ПЖ рок-музыкантов и исполнителей авторской песни как мужчин, так и женщин, можно было бы объяснить образом их жизни. Однако маловероятно, что различия в средней ПЖ и доле долгожителей, выявленные у композиторов и дирижеров, а также в некоторых других категориях музыкантов (арфистки, клавесинистки и др.), могут быть связаны с этими обстоятельствами. Можно предположить, что установленные закономерности определяются звуковыми особенностями, с которыми связана жизнь соответствующих категорий музыкантов.

Средняя продолжительность жизни
музыкантов разных жанров



Литература:

1. Алишев Н.В., Свистов А.С., Рыжман Н.Н. и др. Показатели биологического возраста и ускоренное старение у ликвидаторов последствий радиационных аварий // Успехи геронтол. 2006. Т.18. С.110-124.

2. Алишев Н.В., Цыган В.Н., Драбкин Б.А. и др. Психозмоциональный стресс и соматические заболевания у ветеранов подразделений особого риска // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. С.276-285.
3. Анисимов В.Н., Михальский А.И. Старее ли Нобелевский лауреат? Математический анализ возраста и продолжительности жизни лауреатов Нобелевской премии за 1901-2003 гг. // Успехи геронтол. 2004. Т.15. С.14-22.
4. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2 т. – 2-е изд., перераб. и доп.- СПб.: Наука, 2008. Т.1. 481 с.; Т.2. 434 с.
5. Анисимов В.Н. Синдром ускоренного старения при воздействии канцерогенных факторов окружающей среды. Рос. Физиол. ж. им. И.М. Сеченова, 2010. Т.96. С. 817-833.
6. Башкирева А.С. Показатели ускоренного старения у водителей автотранспорта // Успехи геронтол. 2004. Т. 14. С. 34–43.
7. Берёзкин В.Г., Буляница А.Л. О некоторых демографических характеристиках членов Российской академии наук в XX веке // Успехи геронтол. 2006. Т.20. С.29-39.
8. Википедия, свободная энциклопедия, <http://ru.wikipedia.org>
9. Коркушко О.В., Шатило В.Б. Ускоренное старение и пути его профилактики. Буковинский мед. вестник. 2009. Т.13. № 4. С.153-158. 2009.
10. Музыкальная энциклопедия // М.- Директ-Медиа Паблишинг.- 2006.- 23800 с/
11. Никитина В.Н. О взаимосвязи раннего старения организма с воздействием электромагнитных излучений // Клинич. геронтол.1997. № 3.С.14-18.
12. Рыжман Н.Н., Андрианов В.П. Влияние социально-гигиенических условий службы и быта на биологический возраст офицерского состава Северного флота // В кн.: Современ-ные проблемы общей и военно-морской терапии. Труды ВМА. 2001.Т.252. С.141-151.
13. Finch C.E. Longevity, Senescence, and the Genome. Chicago: Univ.Chicago Press, 1990. 922 p.
14. Hanna-Pladdy B., Gajewski B. Recent and past musical activity predicts cognitive aging variability: direct comparison with general lifestyle activities // Front. Human Neurosci. 2012. Vol. 6. Article 198. doi: 10.3389/fnhum.2012.00198. P.1-11.
15. Redelmeier D.A., Singh S. Survival in academy award-winning actors and actresses // Ann. Intern. Med. 2001. Vol. 134. P.955-962.
16. Schulz-Aellen M.-F. Aging and Human Longevity. Boston: Birkhauser, 1997. 283 p.
17. Spencer F.J. Premature death in jazz musicians: fact or fiction?// Am.J.Public Health. 1991.Vol. 81.P. 804-805.
18. Wan C.Y., Schlaug G. Music making as a tool for promoting brain plasticity across the life span // Neuroscientist. 2010. Vol. 16. P. 566-577.

УЧАСТИЕ МЕЛАТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА В МЕХАНИЗМАХ НЕМЕДЛЕННОЙ АДАПТАЦИИ К ОСТРОЙ ГИПОКСИИ ПРИ РАЗЛИЧНОМ СВЕТОВОМ РЕЖИМЕ

ЗАМОРСКИЙ И. И., СОПОВА И. Ю.

УКРАИНА, БУКОВИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ,
ЧЕРНОВЦЫ

ZAMORSKII@MAIL.RU

Живые организмы могут существовать в меняющихся условиях внешней среды лишь благодаря наличию врожденных программ адаптации к ритмическим изменениям окружающей среды и механизмов коррекции этих программ в соответствии с внешней периодикой (Пішак и соавт., 2004). Роль коррегирующего фактора в хронопериодической системе организма выполняет фотопериод, или длина суточной освещенности. В фотопериодической системе головного мозга (Заморский и соавт., 2003) длина фотопериода превращается в смену циркулирующего уровня основного пинеального гормона — мелатонина. При этом мелатонин синхронизирует ритмы периферических тканей, осуществляет антистрессовую и антиоксидантную защиты организма, модулирует активность нейромедиаторных систем головного мозга и всей нейроэндокринной системы. Это обеспечивает приспособление организма к опасным воздействиям внешней среды, в частности в зимний период года.

В последние годы наряду с другими нейромедиаторными системами организма стали выделять мелатонинергическую систему (Pevet, 2006),

которая является неотъемлемым компонентом хронопериодической системы организма (Заморский и соавт., 2003). Характерными чертами мелатонинергической системы считают (Zahid, 2003): 1) светочувствительность, 2) суточная (или циркадианная) ритмичность (с наиболее высокими уровнями производства мелатонина ночью в темноте), и 3) возрастное хронически прогрессирующее ослабление её активности. Считают возможным участие мелатонинергической системы в патогенезе некоторых заболеваний (Zahid, 2003). Можно предположить, что компоненты мелатонинергической системы могут использоваться организмом для приспособления к действию не только фотопериодически зависимых неблагоприятных воздействий окружающей среды, но и к непериодическим опасным воздействиям, например при острой гипоксии.

Материал и методы. Опыты проведены на неполовозрелых самцах беспородных белых крыс, которые достигали на момент эвтаназии ювенильного возраста. В опыт брали только среднеустойчивых к гипоксии животных. Устойчивость крыс к острой гипобарической гипоксии определяли за неделю до начала моделирования фотопериодических изменений. Изменения активности пинеальной железы животных моделировали в течение 1 недели с помощью трех режимов освещения: естественного освещения, постоянного освещения (состояние «физиологической» пинеалектомии) и постоянной темноты — состояние повышения функциональной активности пинеальной железы (Заморский и соавт., 2002). После этого животных подвергали действию острой гипоксической гипобарической гипоксии, эквивалентной высоте 12000 метров. На этой высоте животные находились до момента второго агонального вдоха, после чего осуществляли их спуск на предыдущую нулевую высоту. Эвтаназию животных выполняли через 30 мин после прекращения действия гипоксии (Заморский и соавт., 1998). Состояние срочной адаптации животных к острой гипоксии оценивали по следующим основным показателям: 1) выживаемости животных при острой гипоксии критического уровня, 2) соотношению содержания циклических нуклеотидов, которое считают показателем чувствительности тканей к гипоксии, 3) активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы и 5'-нуклеотидазы — маркерных ферментов плазматических мембран, в первую очередь подвергаемым

свободнорадикальной атаке при гипоксии (Заморский и соавт., 1999), 4) состоянию прооксидантно-антиоксидантного равновесия, нарушение которого считают одной из главных причин смерти клеток при гипоксии, 5) плазменным уровнем кортикостерона и пролактина. С целью доказательства роли мелатонинергической системы в реакции на гипоксию, а также в антигипоксической защите организма были проведены серии экспериментов с введением пинеальных гормонов. Гормоны вводили внутривенно за 30 мин до моделирования острой гипоксии. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью пакета программ "Statistica 6.0".

Результаты и обсуждение. Выявлено, что мелатонин увеличивал показатели выживаемости животных при гипоксии критического уровня, что указывает на антигипоксические свойства мелатонина (Заморский, 1998). Одновременно в переднем мозге мелатонин предупреждал инактивацию Na^+ , K^+ -АТФ-азы и 5'-нуклеотидазы. Последний фермент синтезирует эндогенный антигипоксикс аденозин (Zamorskii et al., 2003). В гиппокампе и габенулярном комплексе мелатонин предупреждал рост уровня цГМФ, которое наблюдалось при острой гипоксии, что, вероятно, указывает на блокирование мелатонином синтеза монооксида углерода при острой гипоксии (Zamorskii et al., 2000).

В переднем мозге мелатонин предупреждал интенсификацию липидной пероксидации и повышал активность антиоксидантных ферментов, в частности глутатионового цикла (Заморский и соавт., 1999). В то же время интенсивность белковой пероксидации в коре больших полушарий уменьшалась только в условиях обычного освещения, а при нарушении обычной фотопериодичности, т.е. при постоянном освещении и темноте, уровень образования продуктов окислительной модификации белков оставалась высокой. При этом в темноте зарегистрировано даже увеличение содержания продуктов окислительной модификации белков (Заморский и соавт., 2002).

Сравнение антиоксидантных воздействий мелатонина и пептидного препарата из пинеального комплекса эпителина в условиях острой гипоксии доказало большую эффективность действия эпителина

(Заморский и соавт., 2012). После введения эпителиамина содержание продуктов липидной пероксидации, в частности малонового альдегида, более выражено уменьшалось, особенно в гиппокампе. При этом содержание продуктов белковой пероксидации не только не увеличивался, в отличие от действия мелатонина, а уменьшался (Заморский и соавт., 1999). Одновременно эпителиамин так же, как и мелатонин противодействовал угнетения активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы и способствовал увеличению активности 5'-нуклеотидазы в переднем мозге крыс (Заморский и соавт., 1999).

Исследование уровней гормонов стресса (Заморский и соавт., 2000) подтвердило модуляторные свойства мелатонина и зависимость его действия от характера освещенности. Так, уровень кортикостерона повышался при естественном освещении и постоянной темноте, однако снижался при постоянном освещении, то есть тогда, когда наблюдалась самая высокая активность систем реализации стресса. Одновременно уровень пролактина, ограничивающего проявления стресса, повышалось именно в условиях постоянного света. Таким образом, мелатонин является тем гормоном организма, который уменьшает повреждение клеток при острой гипоксии в зависимости от продолжительности фотопериода.

Выводы. Мелатонинергическая система занимает одно из важных мест в системе антигипоксической защиты организма, осуществляя последнюю в зависимости от продолжительности фотопериода.

Литература:

1. *Заморський І. І.* Вплив мелатоніну та різного фотоперіоду на виживання щурів за гострої гіпоксії // Одеський мед. журн. 1998. № 6 (50). С. 23–25.
2. *Заморський І. І., Мецишен І. Ф., Пішак В. П.* Фотоперіодичні зміни системи глутатіону мозку за гострої гіпоксії // Укр. біохім. журн. 1998. Т. 70. № 6. С. 69–75.
3. *Заморский И. И., Пішак В. П.* Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга // Успехи физиол. наук. 2003. Т. 34. № 4. С. 37–53.
4. *Заморський І. І., Пішак В. П., Мецишен І. Ф.* Вплив мелатоніну на фотоперіодичні зміни системи глутатіону мозку за гострої гіпоксії // Фізіол. журн. 1999. Т. 45. № 4. С. 69–76.
5. *Заморський І. І., Пішак В. П., Мецишен І. Ф.* Вплив мелатоніну та епіталаміну на активність маркерних ферментів плазматичних мембран клітин переднього

- мозку щурів за умов гострої гіпоксії // Укр. біохим. журн. 1999. Т. 71. № 6. С. 33–36.
6. *Заморський І. І., Пішак В. П., Мецишен І. Ф.* Вплив епіталаміну на інтенсивність окиснювальної модифікації білків плазми крові щурів за гострої гіпоксії та різної довжини фотоперіоду // Ліки. 1999. № 5–6. С. 83–86.
 7. *Заморський І. І., Пішак В. П., Ходоровський Г. І.* Вплив мелатоніну на рівень кортикостерону і пролактину в плазмі крові щурів за різної довжини фотоперіоду та гострої гіпоксії // Ендокринологія. 2000. Т. 5. № 1. С. 22–28.
 8. *Заморський І. І., Пішак В. П., Ходоровський Г. І., Сопова І. Ю.* Спосіб та пристрій для моделювання біоритмологічних змін // Пат. № 49375А Україна (UA), МПК 7 G09B23/28. № 2001117996; Заявл. 22.11.2001; Опубл. 16.09.2002. Бюл. № 9, 2002. 3 с.
 9. *Заморський І. І., Сопова І. Ю., Філіпець Н. Д.* Особливості антиоксидантної дії мелатоніну в передньому мозку щурів за гострої гіпоксії // Бук. мед. вісник. 2002. Т. 6. № 3–4. С. 155–158.
 10. *Заморский И. И., Сопова И. Ю., Хавинсон В. Х.* Влияние мелатонина и эпิตаламина на содержание продуктов белковой и липидной пероксидации в коре больших полушарий и гиппокампе мозга крыс в условиях острой гипоксии // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2012. Т. 154. № 7. С. 59–61.
 11. *Пішак В. П., Заморський І. І., Ходоровський Г. І.* Фотоперіод — основний часовий інтегратор фізіологічних систем // Інтегративна антропологія. 2004. № 2 (4). С. 74–79.
 12. *Pevet P.* The melatonergic system // Encephale. 2006. Vol. 32. N 5. Pt. 2. S. 826–833.
 13. *Zahid A.* Unravelling the role of pineal gland // J. Coll. Physicians Surg. Pak. 2003. Vol. 13. N 10. P. 611–615.
 14. *Zamorskii I. I., Pishak V. P.* Effect of melatonin on cyclic nucleotide content and intensity of lipid peroxidation in the hippocampus and habenula of rats exposed to acute hypoxia // Bull. Exp. Biol. Med. 2000. Vol. 130. N 8. P. 756–758.
 15. *Zamorskii I. I., Pishak V. P.* Effect of melatonin on the intensity of adenosine production in the rat forebrain under conditions of acute hypoxia and varied photoperiodicity // Neurophysiology. 2003. Vol. 35. N 1. P. 44–47.

ХРОНОРИТМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕФРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ АТОРВАСТАТИНА

ЗЕЛЕНЮК В.Г., ЗАМОРСКИЙ И.И., ГОРОШКО А.М., ДРАЧУК В.Н.

УКРАИНА, БУКОВИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ, ЧЕРНОВЦЫ

VZELENIUK@GMAIL.COM

Практически у всех организмов существуют биологические ритмы, связанные с циклом свет/темнота. У ночных животных высокий уровень эффекторных гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, глюкокортикоидов, связывают с активным периодом кормления в темное время суток (Dardente et al., 2002). Механизм основных эффектов глюкокортикоидов включает модуляции в количестве конкретных мРНК (Almon et al., 2007), позволяя рассматривать циркадные регуляции экспрессии генов в контексте действия лекарственных препаратов, в том числе статинов, с акцентом на разные метаболические процессы. Установлено, что у крыс ферменты, связанные с синтезом холестерина и желчных кислот находятся в кластере генов (среди которых определены генные транскрипты ГМГ-КоА редуктазы, скваленэпоксидазы, CYP7A1), который имеет максимальное выражение в 4.00, что совпадает с периодом активности животных (Almon et al., 2008). Соответственно, нынешняя практика приема статинов перед сном (Staels, 2006) может быть поставлена под сомнение, поскольку имеющиеся данные показывают, что у людей ГМГ-КоА редуктаза максимально вырабатывается примерно в 10.00 (Harwood et al., 1987). В противоположность этому, пик биосинтеза холестерина находится между 00.00 и 3.00 (Parker et al., 1982). Данные, полученные Almon et al. (2008) согласуются с данными Harwood et al.

(1987), что указывает на то, что фермент достигает пика в течение активного периода приема пищи, которое, в случае крыс, происходит в темное время суток в отличие от светового периода в организме человека.

Кроме вышеизложенных данных в нашем исследовании учитывалось, что согласно инструкции к применению аторвастатина, вечером его концентрация в плазме была ниже, чем при утреннем приёме, однако уменьшение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП) не зависит от времени приёма препарата. К тому же, в контексте кратковременной терапии статинами при острой почечной недостаточности (ОПН), что явилось предметом наших исследований, нефропротекторные свойства препаратов проявляются скорее за счет их плейотропного воздействия на почки, чем вследствие гиполипидемического эффекта (Nesic, 2008).

Почки относятся к органам с четкой циркадианной организацией функций. В условиях физиологической нормы днем превалирует экскреция воды, электролитов, продуктов азотистого обмена, а ночью – титрированных кислот, аммиака и ионов водорода (Пішак и соавт., 2008, Семененко, 2011, Stow et al., 2011). С помощью морфологического исследования показано, что у крыс, являющихся типичными ночными животными, уровень метаболизма и биосинтетической активности в клетках дистального нефрона в ночной период времени существенно превосходит дневной, что и объясняет различие функциональной активности почек крыс в разное время суток (Рыкунова, 2012).

Цель. Исследовать зависимость между проявлением нефропротекторных свойств аторвастатина при ОПН и временем его введения.

Материал и методы. Исследования проводили на 72 нелинейных самцах белых крыс массой 160–200 г, которые находились в условиях вивария с постоянным поддержанием температуры и влажности, при световом режиме с чередованием по 12 часов света, на стандартном рационе питания. Аторвастатин вводили с 6-часовым интервалом, начиная в 08.00, внутривенно в 1% растворе крахмала из расчета 1 мл суспензии на 100 г массы в дозе 20 мг/кг через 40 мин после моделирования ОПН. Глицероловую почечную недостаточность (рабдомиолитическая модель

ОПН) вызывали введением 50% раствора глицерола внутримышечно из расчета 1 мл на 100 г массы, разделяя всю дозу поровну между задними конечностями. Функциональное состояние почек и действие аторвастатина оценивали через 24 часа на фоне смоделированной гипергидратации организма (энтеральная водная нагрузка в объеме 5% от массы тела) по показателям диуреза, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), экскреции белка, а также по концентрации продуктов липидного обмена в плазме (общий холестерин (ОХ), β -липопротеиды (β -ЛП)).

Содержание креатинина в моче определяли методом Поппера, белка в моче – по реакции с сульфосалициловой кислотой. Концентрацию ОХ в плазме крови определяли ферментативным методом (Schettler et al., 1975), а концентрацию β -ЛП – турбодиметрическим методом Бурштейна-Самая. По окончании эксперимента животных декапитировали под эфирным наркозом с соблюдением требований Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986 г.). Статистическую обработку полученных данных проводили в программах «Statgraphics», «Excel 2007» и «Косинор-анализ 2.4» с использованием непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни с предшествующей оценкой нормальности распределения показателей с помощью теста Шапиро-Уилка.

Результаты и их обсуждение. У интактных животных отмечали акрофазы уровней ОХ и β -ЛП в плазме крови в 02.00 и 08.00 соответственно, что согласуется с данными исследований экспрессии генов печени крыс (Almon et al., 2008). В условиях ОПН, вызванной рабдомиолизом, наблюдали незначительное возрастание мезора уровня ОХ на 21% и β -ЛП на 17%, что подтверждает роль дислипидемии в патогенезе ОПН. Известно, что гипер- и дислипидемия инициируют дисфункцию эндотелия и мезангиальных клеток, цитотоксичность, пролиферативные процессы в стенках сосудов, стимулируют хемотаксис Т-лимфоцитов и моноцитов, высвобождение цитокинов, факторов роста, хемоаттрактантов, активных форм кислорода (Дудар, 2004), что углубляет тяжесть протекания разных болезней. В наших исследованиях даже однократное введение аторвастатина приводило к снижению ОХ и β -ЛП в плазме крови ниже показателей интактного контроля. Так, мезор концентрации ОХ снизился

по сравнению с показателем группы животных с ОПН на 26,8%, а мезор уровня β -ЛП – на 26,6%. Архитектоника ритма уровня ОХ имела антифазный характер относительно хронограмм интактных животных. Следует отметить, что максимальное снижение уровней ОХ и β -ЛП под действием аторвастатина отмечали в 08.00 и 02.00 соответственно.

Таблица

Мезор и амплитуда хроноритмов некоторых показателей функционального состояния почек и обмена липидов на фоне ОПН ($\bar{x} \pm Sx$, $n=6$)

Показатель	Интактный контроль		Модельная патология		Аторвастатин	
	Мезор	Амплитуда	Мезор	Амплитуда	Мезор	Амплитуда
Диурез, мл/2 ч.	3,97 $\pm$ 0,11	30% $\pm$ 1,17	2,90 $\pm$ 0,08*	19,4% $\pm$ 0,5*	3,57 $\pm$ 0,13**	23,4% $\pm$ 1,1
СКФ, мкл/мин	377,69 $\pm$ 8,53	13,28% $\pm$ 0,4	248,02 $\pm$ 14,8*	58,4% $\pm$ 2,6*	344,71 $\pm$ 29,5**	22,6% $\pm$ 1,3**
Концентрация белка в моче, г/л	0,014 $\pm$ 0,002	13,1% $\pm$ 0,1	0,051 $\pm$ 0,006*	14,2% $\pm$ 0,3	0,026 $\pm$ 0,003**	19% $\pm$ 0,2**
Концентрация ОХ в плазме крови, мг/дл	57,53 $\pm$ 1,01	17,5% $\pm$ 0,5	69,62 $\pm$ 4,57*	17,9% $\pm$ 0,3	54,87 $\pm$ 2,24**	12,2% $\pm$ 0,5
Концентрация β -ЛП в плазме крови, у.е.	18,15 $\pm$ 0,37	17% $\pm$ 0,5	21,18 $\pm$ 0,55*	13,5% $\pm$ 0,5	16,73 $\pm$ 1,17**	10,9% $\pm$ 0,7

Примечания: * – достоверность различий по сравнению с данными интактного контроля ($p < 0,05$); ** – достоверность различий по сравнению с данными животных с ОПН ($p < 0,05$).

Хроноритмы экскреторной функции почек у контрольных животных носили синусоидальный характер и циркадианную периодичность с максимальным показателем диуреза в 14.00, батифазу наблюдали в 20.00. СКФ также подвергалась изменениям на протяжении суток с акрофазой в 14.00 и батифазой в 20.00. Суточный ритм протеинурии был однофазным с невысокой амплитудой колебаний – 13,1%.

Рабдомиолитическая ОПН характеризовалась уменьшением мезора диуреза на 37% по сравнению с контрольной группой, с акрофазой и батифазой, аналогичной группе интактных животных. Амплитуда ритма снижалась в 1,54 раза. Изменения диуреза были обусловлены нарушением фильтрационного процесса в почках. СКФ снижалась во все периоды суток, но самое значимое падение, в 2 раза, отмечали в 08.00, что

повлияло на повышение амплитуды в 4,4 раза. Мезор СКФ был на 52,2% ниже, чем у животных контрольной группы. ОПН проявлялась также значительной протеинурией: мезор концентрации белка в моче повышался в 3,6 раза, при этом архитектура ритмов не существенно отличалась от контрольных хронограмм, а амплитуда повысилась только на 1,1%. Исследованные показатели свидетельствуют о тяжелом поражении почек миоглобиновыми цилиндрами и клеточным детритом в следствии рабдомиолиза.

Введение животным с модельной патологией аторвастатина приводило к улучшению функционального состояния почек. Мезор диуреза увеличивался на 23 % по сравнению с группой животных без введения препарата. Максимальный диурез под влиянием аторвастатина отмечали в 02.00 и в 08.00, батифаза приходилась на 20.00. Амплитуда ритмов диуреза незначительно повышалась на 4%, что свидетельствует о тенденции к выравниванию ритма. Восстанавливалась и СКФ, о чем можно судить по увеличению мезора на 39%. Статистически достоверной была нормализация амплитуды СКФ: уменьшение в 2,6 раза по сравнению с группой животных с ОПН. Снижение протеинурии при введении аторвастатина было значительным и проявлялось уменьшением мезора почти в 2 раза. Архитектура ритма протеинурии имела антифазный характер относительно хронограмм остальных групп животных с акрофазой в 20.00 и минимальным значением в 08.00.

В целом, выявленные нефропротекторные свойства аторвастатина при ОПН у лабораторных крыс можно связать с хроноритмами активности ГМГ-КоА редуктазы и почек, а также плеiotропными свойствами этого статина.

Вывод. Аторвастатин проявляет нефропротекторные свойства при острой почечной недостаточности у лабораторных крыс, что проявляется в увеличении диуреза, скорости клубочковой фильтрации и уменьшении протеинурии в ночной и утренний периоды суток.

Литература:

1. Дудар І. Величко М. Ренопротекція: реальні можливості сьогодення // Ліки України. 2004. № 9. С. 18–24.
2. Організація хроноритмів екскреторної та кислотовидільної функцій нирок білих щурів / В.П. Пішак, В.Г. Висоцька, М.І. Кривчанська, Н.В. Черновська // Буковинський медичний вісник. 2008. Т. 12, № 4. С. 105–107.
3. Рыкунова А.Я. Влияние фуросемида на экскреторную функцию почек крыс в разное время суток (экспериментальное исследование): Автореф. дис... канд. мед. наук. Томск, 2012. С. 14–15.
4. Семененко С.Б. Патофізіологічні механізми порушень хроноритмічних функцій нирок за умов блокади монооксид нітрогену на тлі гіпо- та гіперфункції шишкоподібної залози (експериментальне дослідження): Дис... канд. мед. наук. Чернівці, 2011. 197 с.
5. Almon R.R., DuBois D.C., Jusko W.J. A microarray analysis of the temporal response of liver to methylprednisolone: a comparative analysis of two dosing regimens // Endocrinology. 2007. N 148. P.2209–2225.
6. Circadian variations in rat liver gene expression: relationships to drug actions / R.R. Almon, E. Yang, W. Lai et al. // J. Pharm. Exp. Ther. 2008. Vol. 326, N 3. P. 700-716.
7. Harwood H.J.Jr., Bridge D.M., Stacpoole P.W. In vivo regulation of human mononuclear leukocyte 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase: Studies in normal subjects // J. Clin. Invest. 1987. N 79. P. 1125-1132.
8. Mevalonic acid in human plasma: relationship of concentration and circadian rhythm to cholesterol synthesis rates in man / T.S. Parker, D.J. McNamara, C. Brown et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1982. N 79. P. 3037–3041.
9. Nesic Z. Acute protective effects of different doses of simvastatin in the rat model of renal ischemia-reperfusion injury // Acta Veterinaria (Beograd). 2008. Vol. 58, N 5–6. C. 413–427.
10. Phenotype of Per1- and Per2-expressing neurons in the suprachiasmatic nucleus of a diurnal rodent (*Arvicanthis ansorgei*): comparison with a nocturnal species, the rat / H. Dardente, P. Klosen, I. Caldelas, P. Pevet, M. Masson-Pevet // Cell Tissue Res. 2002. N 310. P. 85–92.
11. Schettler G., Nussel E. Arbeitsmed. Sozialmed. Chol. Praventiv. Med. 1975. 10. P.25.
12. Staels B. When the Clock stops ticking, metabolic syndrome explodes // Nat. Med. 2006. N 12. P. 54–55.
13. Stow L.R., Gumz M.L. The circadian clock in the kidney // J. Am. Soc. Nephrol. 2011. N 22. P. 598–604.

ГРАВИТАЦИОННЫЕ КОРРЕЛЯТЫ ПИНЕАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

ИВАНОВ С.В.

Россия, Коми филиал Кировской государственной медицинской академии,
СЫКТЫВКАР

IVANOV400@YANDEX.RU

Последние полвека фокус внимания научного сообщества сосредоточен, в частности, на тестировании наиболее очевидных – солярных функциональных императивов эпифиза. И да, уже собранный массив данных позволяет уверенно констатировать важную роль фоторежима и, в целом, электромагнитного фактора «внешней среды» для работы пинеальной железы. Вне фокуса должного внимания – гравитационный фактор «среды обитания» человека. В том числе, и в аспекте его влияния на эпифиз – орган, вовлеченный и в мониторинг внешней пространственно-временной «живой» партитуры, и в аранжировку этой музыкальной пьесы сообразно «сиюминутным» запросам и «оперативным» возможностям всех и каждого из «виртуозов» организменного оркестра. А пространственно-временной континуум, как известно, подконтролен исключительно гравитационному – очень деликатному, всегда уместному и своевременному «диктату». Всепроникающий, скалярный гравитационный фактор первичен по отношению к электромагнитной и прочим переменным формулы реальности. Именно гравитационный императив незаметно, неизменно и неустанно форматирует пространственно-временную «ткань», а том числе, и в составе любого материального объекта. От атома до Метагалактики, от живой клетки до человека. И все материальные объекты, характеризующиеся массой и «сроком жизни», - являются

гравитирующими, т.е. источниками силы того же качества, которая их «извне» неустанно лепит и ваяет. Потому, в частности, «все связано со всем» - и по происхождению, и по «текстуре», и функционально.

Парадокс природы гравитации – в ее «двуликости» или физической амбивалентности в режиме притяжение/отталкивание (центростремительный/центробежный вектора импульса силы). Причем имплицитное (свернутое, непроявленное) качество гравитации – отталкивание (центробежный вектор импульса силы) «маскируется» инерционными свойствами материального объекта. Принцип эквивалентности сил гравитации и инерции Эйнштейн использовал при создании общей теории относительности. Однако, в отличие от принципа эквивалентности энергии и массы, резюмированной им лаконичной формулой: $E=mc^2$, этот эвристический принцип ограничен утверждением эмпирического «равенства инертной и тяжелой масс» (Тамм и др., 1966). Сегодня есть основания полагать, что инерция – одно из двух реципрокных – имплицитного и эксплицитного (развернутого, проявленного) - качеств силы гравитации. Причем, - в контексте всех известных аспектов инерционных сил – Ньютона, Эйлера и Даламбера, с учетом киральной Кориолисовой инерционной силы. Скрытая «левитационная» центробежная «изнанка» гравитации может быть связана с балансом собственной и орбитальных угловых скоростей материального «узелка» пространственно-временного макраме. Связана потому, что в пику абсолютной скорости – линейной скорости света, должна быть и абсолютная угловая скорость инерционного покоя. А по мысли Лейбница покой, как форма движения материи, соответствует бесконечно большой медленности. Эту «медленность» он отождествляет с нулевой скоростью движения по окружности с бесконечно большой (абсолютной) скоростью, когда «каждая точка окружности должна всегда находиться в одном и том же месте» (Лейбниц, 1982). Природные феномены, приближающиеся к модели Лейбница, представлены «на полюсах» масштабной «линейки» Мироздания. С одной стороны, это электронные облака релятивистской модели атома, с другой - нетривиальные астрофизические объекты – черные дыры и космические струны. И те, и другие - представляют собой критические локальные деформации пространственно-временного

полотна. Более изучены черные дыры – точечные «узлы» астрономических масштабов на едином пространственно-временном гобелене. В связке с пока еще теоретически постулируемой «белой дырой» – этот грандиозный «тяни толкай» перемалывает, раскручивает и расплетает корпускулярный (вещество) формат упаковки материи в волновой (излучение) формат (Bouché et al., 2013). В первом приближении, этот - не «пылесос», но «тяни толкай», - похож на преобразователь всего разнообразного меню сгустков потенциальной энергии в свежую линейку ассортимента носителей кинетической энергии. В следующих «приближениях», может оказаться, что эта аллегорическая «Мельница Гамлета» шифрует в «муче» частотно-амплитудных и энергетических параметров излучений – сущностные, «информационные» характеристики перемалываемых «зерен» корпускулярного «Pas de deux» величественной пантомимы Универсума. А вот объекты аналогичной черным дырам природы, открытые Томасом Кибблом в 1976 г., - космические струны – локальные складки с петельками на пространственно-временном полотне – объекты «планковской» толщины ($\sim 10^{-29}$ – 10^{-37} см), но астрономической длины (десятки световых лет) и плотности энергии ($\sim 10^{16}$ ГэВ). Сантиметровый отрезок такой протоматериальной полевой паутины весит порядка 10²⁰ г, а эволюция их пересечений описывается математической теорией узлов, основанной Карлом Гауссом (Сажин, Шульгин, 1998; Motohashi, Suyama, 2013).

В намеченном контексте, эквивалентность сил гравитации и инерции может быть математически выражена с привлечением момента импульса (син.: кинетический момент, угловой момент, орбитальный момент, момент количества движения) и спина (киральности). Но этот следующий шаг - вне компетенции автора. Возможно, имплицитный «левитационный» аспект дуализма гравитации проявляется также в феномене автопоэза и зеркального клонирования границ и пределов имманентно единого целого. Границ - и в смысле линейных и нелинейных пределов конформационных перестроек, и в привычном понимании локальной топологической отграниченности (компартаментализации), и в аспекте граничных условий фазовых переходов (золь-гель и др.), включая каскад классических агрегатных состояний вещества, жидких кристаллов

(холестерики, смектики, нематики) и т.д. Весь спектр граничных разделений и условий может быть предопределен неясным пока и математически не формализованным принципом калибровки и стратификации «периодической таблицы» стационарно-устойчивых мер деформаций и «изъянов» пространственно-временной ткани. Таблицы калибровочно-стратифицирующих граф и «октав», уже проявленных в актуальных соотношениях массы и объема дискретно-пульсационно и «хронически» материализующихся естественных объектов микро-макро-мегамира в их естественной природной нише (орбите, орбитали, траектории) и окружении других гравитационных эксцессов пространственно-временного гобелена, как и в паритетных соотношениях всех переливающихся красок палитры вещества, живого паттерна его конформационной укладки (внутренней геометрии и топологии) и текуче-дышащей граничной формы данного объекта. Потому как нечто похожее на хрестоматийные химические валентности (от лат. *valens* - «имеющий силу») и спин-валентности в квантовой химии смутно просматривается и в макро, и в мегамире.

Мы привычно не принимаем в расчет того, что индивидуально и коллективно воспринимаемая реальность, прежде всего, - есть процесс усвоения и освоения гравитационной данности во всех смыслах. И процесс этот похож на великолепный балльный танец. «Танец Брахмы», точнее – с Брахмой, - в картезианской традиции описываемый в категориях противостояния, единоборства, преодоления и борьбы... Метаисторически, - филогенетические тренды «преодоления» гравитационных «вериг» - от червя до птицы, от безмолвия до трели соловья – это красиво и величественно. И это «преодоление» – все-таки в каждом единичном случае есть балльный танец! Ведь мы не ощущаем, как на каждый квадратный сантиметр поверхности нашего тела давит атмосферный столб весом в сотни килограмм, как не ощущаем, как каждую секунду этот условный квадрат пронизывают десятки миллионов нейтрино. Но все это – таки данность, с которой мы всю жизнь...нет, не работаем, но танцуем, о том не подозревая. И да, наши онтогенетические треки на пространственно-временном полотне – это следы процесса перцептивного усвоения и идеомоторного освоения танцевальных «па» в

гравитационных объятиях грандиозного «партнера» по танцу. Представители минерального и растительного царств Земли обделены потенциалом локомоции – преодоления «силы тяжести» - по сравнению с животными. Их участие в этой нашей «вечеринке» менее очевидно. Контекстуально и по существу, вся наша неписанная «Anamnesis vitae» - это хроники усвоения мелодического строя гравитационных сигналов «партнера» по танцу. Хроники, наслоенные на протокол идеомоторных актов освоения ответных, отраженных (рефлекс!) движений противоположной - «левитационной» тональности. Движений в самом широком смысле – от линейного укорочения саркомера до грациозного фуэте. От «пассивного» мотора электрохимического градиента до конформационных подвижек протеина. И да, этот танец «действия/противодействия» похож на поединок с тенью на виртуальном татами...

Все ключевые события обучения этому танцу – навыки удержание головки, сидения, ходьбы, бега, овладение ложкой, мелкой моторикой, членораздельной речью, искусством внутреннего монолога и абстрактного мышления, письмом, профессиональными и прочими двигательными алгоритмами, оттачиваемыми до стадии двигательного автоматизма (стереотипа) – иллюстрации лишь наиболее очевидных процессов отражения гравитационной данности в грациозных двигательных паттернах. Вот мы лепим снежок, вот хозяйка лепит колобок из теста – и в этом случае мы зеркально-инверсивно копируем и клонируем волновые пакеты гравитационного «ведущего» в этом танце. Примерно так Луна пахтает не только гидросферу (метры), но также атмосферу (?), литосферу (дециметры) и мантию (?) Земли. И Солнце, конечно, в этом процессе неустанной лепки планетарного «снежка» участвует, хотя сила его гравитационных посылов Земле в силу фактора расстояния, - примерно в 2,5 раза меньше, чем «категорический императив» от леди Селены (Мельхиор, 1968). Мы сомнамбулически-привычно не отдаем себе отчета в том, что любой момент нашей жизни соткан из сложных паттернов - моторных актов - «ткани движения» в терминологии Н.А. Бернштейна (1990). Из элементарных двигательных паттернов - всегда уместных и своевременных, сбалансированных и скоординированных. И эта

непрестанная беззвучная симфония нашего «коллективного» моторного интерпретатора-аранжировщика – есть почти полностью произвольное копирование «музыкального контента» непрямо-деликатного демиурга, композитора, тренера и спарринг-партнера – гравитационного «ведущего» по танцу. А главное - Воспитателя. Как педагог с 30-летним стажем, прозревая волшебные и «бронбойные» дидактические пассы гравитационного Педагога, - благоговейно снимаю шляпу. Вот мы уповаем на вербальный инструмент воспитания, а «Его Величество» воспитывает и обучает всех и каждого искомым «собственным примером»! Это таинство усвоения и освоения его «встречных» дидактических пассов, конечно, - есть динамическая репродукция паттерна гравитационного императива, но репродукция - мгновенно мультиплицирующая и каскадно диссимилирующая (рассеивающая) сигнал мириадам акцепторов-актеров. Репродукция, воспроизводящая моментальное голографическое фото аутентичного гравитационного «подлинника»...в миниатюре по частотно-амплитудному критерию. По аналогии с фрактальной динамикой в топологической, но не геометрической развертке.

Мы не придаем должного внимания той щедрой данности, что обеспечивает нам преимущественно бессознательный мониторинг ощущения «схемы тела», самоощущения, самочувствия, проприоцептивного, стато-кинетического, стереогностического, тактильного, волюмо- и тензиоцепторных, других афферентных систем, заточенных именно под перцепцию паттернов «тяжести» - внутренних и внешних. И не принимаем в расчет, что в основе всех прочих афферентных систем – от слуха, зрения, вкуса и обоняния до хемо-, термо- и интероцепции - лежит калибрующая механорецепция – вплоть до конформационных подвижек рецепторных белков и динамики мембранных агрегатов. И что все наше пестренькое поле афферентных приемников нацелено на мониторинг динамических шаблонов гравитационного партнера, точнее – на одну его ипостась – «притяжение». А все отражающие наши системы – эфферентные (двигательные, исполнительные), заточены под другую, имплицитную ипостась «силы тяжести» - «отталкивание». И это касается всего спектра «моторной компетенции» организма - от эмоционального аффекта до произвольной,

но вовсе не «сознательной» реакции типа «левой пяткой в правый глаз», от коллективного порыва миоэпителиальных клеток в стенке пузырька секреторного отдела экзокринной железы, до перистальтической червеобразной моторики миоидных клеток в стенке извитых семенных канальцев. И весьма грациозно эта наша личная «ведомая» приемо-передающая «антенна» вальсирует на пространственно-временном танцполе с необъятно-деликатным своим незримым «кавалером». Еще А.С. Пресман (1968) сформулировал эмпирическое обобщение (в терминологии В.И. Вернадского) о том, что дистантный рецептор воспринимает электромагнитные волны данного частотного диапазона только потому, что способен излучать и излучает именно в аналогичном диапазоне. Верно и обратное. И всегда двусторонний процесс этот сопровождается конформационными перестройками архитектуры рецептора. И, надо полагать, эти конформационные подвижки инспирированы не давлением потока фотонов, но отражают миниатюрные обертона локального изгиба пространственно-временного полотна в точке дислокации рецептора под действием гравитационного пакета сигналов. С другой стороны, вальсируя, наша приемо-передающая (притяжение/отталкивание) живая система неустанно преобразует самое себя во всех мельчайших деталях, в том числе, - инструментами физиологической и репаративной регенерации.

Показатель гравитационно-левитационного баланса – реципрокность, то есть соразмерность и функциональная конгруэнтность противоположных по знаку импульсов движения. Например, сгибание/разгибание, вдох/выдох, отведение/приведение, экзоцитоз/эндоцитоз, сокращение/расслабление и т.д. Ее системный гарант – механизм обратной отрицательной связи. Но это – внешние проявления отражения «ведомым» перманентных императивов «ведущего» в этом танце. Отражения, мимикрирующие гравитационные сигналы не только в поведенческой сфере, но и в материальных скрижалях нашего тела. Мы в этом танце бессознательно, но виртуозно каждое мгновение жизни ваяем собственное тело во всех его мельчайших деталях. Аналогично «танцуют» и животные. Человеческая прерогатива – Слово и абстрактное мышление. Членораздельная речь возникла в процессе отражения и преломления

внешних движений Природы и социума - в формат пантомимики и жестов. Этот формат закреплялся ритуальным мультипликатором и социальными императивами. Затем язык пантомимики и жестов энергетически и масштабно оптимизировался. Высокоамплитудная зеркальная копия паттерна движений внешней среды («ужимки, жесты и прыжки») была делегирована компактному аппарату вокализации. Позднее речь стала использоваться и как симулякр более «грубой» физической мышечной деятельности. Так возникло искушение, соблазн искажений и лжи. Теперь – об абстрактном мышлении, которое по наблюдениям Л.С. Выготского (1999) и, отчасти, Жана Пиаже, - формируется в раннем детстве путем автодиалога с виртуальным собеседником («тихо сам с собою я веду беседу»). А чтобы такового заполучить, в социогенезе нашим предметно (образно, аналогово) мыслящим предкам понадобилось расквартировать и угнездить модель «тяги толкая» в личном наделе мира форм и фантомов. Причем полюс притяжения этого «гравитационного третейского судьи» заняла безусловная любовь, а полюс отталкивания – страх. Полюса эти оснащаются эмоциональным акселератором соответствующего знака. Тем самым реакции страха и любви потенцируются, генерализуются и пролонгируются в формат состояний организма. И да, прав Макиавелли, выставлявший антиподом любви именно страх, но не ненависть. Этот лукавый полюс - ненависть - закрепился в европейской культуре, отчасти, подвижничеством трубадуров (менестрелей), странствующих рыцарей, вагантов,...но это - отдельная история. Каждая фонема внутренней речи – мышления - в низкоамплитудном режиме копирует и воспроизводит паттерн сократительной активности голосовых и вспомогательных артикулирующих мышц, обслуживающих звучание этой фонемы в режиме вокализации. Эмоциональный акселератор помогает мобилизовать в столь же низкоамплитудном режиме частотный паттерн вегетативной аранжировки данной конкретной фонемы с учетом анналов биографического и не только опыта (все формы памяти). Так точечная фонема разворачивает спиральной волной свой семантико-семиотический потенциал. Это похоже на танец внутри танца, рефлексию отражения в отражении. И этот рефлексирующий внутренний экран - человеческая прерогатива - дар свободы выбора и креативного потенциала мысли.

Да ладно – «цари природы»! Вот история про двух лягушек, попавших в кринку с молоком. Одна смирилась и утонула, другая барахталась, «пахтала воды», почти как Дух Святой витал над водами, сотворяя твердь, - и таки сбила масло! Жанр притчи семантически многослоен. «Имеющие уши» слышат каждый свое, по закону резонансных частот. Одни снимают с этой «луковки» внешний слой – мол «идти и не сдаваться». Другие слышат гимн движению. Третьи, сквозь вуаль иных слоев, просматривают «неисповедимый промысел» гравитационного демиурга. Сие – приглашение решить для себя теорему о знании и понимании.

Иллюстрации тотальной аганжированности, в частности, ЦНС гравитационному «ментору» содержат уже вузовские учебники анатомии. Ретроспективно, - практически все центры мозга, так или иначе, завязаны на приемо-передачу и выработку оперативных инструкций по перемещению, перекомпановке, передислокации, локомоции - и себя-любимого, и всего внутреннего своего скарба. Наиболее очевидно это для пирамидной, экстрапирамидной, парапирамидной и ретикулярной систем мозга. Менее очевидно - для нейрогуморальной (гомеостатической) и лимбической систем. Именно эти эфферентные системы обеспечивают скромное меню произвольных движений, а также - широкий ассортимент непроизвольных движений и все аспекты неосознаваемой моторной деятельности. Ассортимент включающий: мышечный тонус или физиологический тремор с характерной частотой 8-13 Гц (Загускин, 2012), взаимную координацию ансамблей мышц, пластичность движений, поддержание равновесия, реципрокный баланс мышц-антагонистов, двигательные стереотипы (включая сложные профессиональные, связанные с хореографической, спортивной и иной деятельностью), навязчивые движения (включая «слова-паразиты») и движения в «парадоксальной» фазе сна, сердечный и дыхательный ритм, вазомоторику и сосудистый тонус, моторику и перистальтику полых внутренних органов, вербальную моторику и ментальные ее слепки, жевательные и глотательные движения, глазодвигательные и идеомоторные акты, рвотные и икотные эксцессы, чихательные и зевотные моторные алгоритмы, - далее по сугубо интимному списку. И вся эта многомерная, синхронно развертывающаяся моторная вакханалия

сводится к элементарным сократительным актам - игре на мириадах «белых» клавиш мышечных волокон и «черных» клавиш гладкомышечных клеток. Причем при «игре» заглубляются эти «клавиши» не более чем на 20% от исходного уровня. Другими словами, при максимальном продольном сокращении скелетного мышечного волокна, как и саркомеров в составе его рабочих органелл – миофибрилл, и при спирально-скручивающем сокращении гладкомышечной клетки - их длина уменьшается не более чем на 1/5 исходной. И эта универсальная для сократительного аппарата организма мера «деформации» - линейный люфт в 20% - явно не случаен. Он должен корреспондировать с геометрией орбит ключевых для Земли и землян - гравитационных «менторов» – Луны и Солнца. Как и с функциональной геометрией пинеального интерпретатора мелодического строя пространственно-временного полотна.

В контексте последовательной аргументации гипотезы А.М. Оловникова (2005) о лунасенсорной функции эпифиза, ранее нами обсуждались субстраты, маркеры, механизмы и мишени этой функции (Иванов, 2007 и др.), ее геронтологические преломления (Ivanov, Kostoglodov, 2011 и др.), предложена гипотеза анкерной модели спускового механизма гравитационного маятника биологических часов (Иванов, 2012). В результате, на уровне статистической, но не причинной связи, - констатирована значимая корреляция временного паттерна линейных и объемных пульсаций (деформаций) эпифиза, а также ядер его резидентных клеток - пинеалоцитов, с циклами солнечной и сизигийной лунной активности у трех изученных видов – человека, домашней кошки и белой крысы – в возрастном и гендерном аспектах, прижизненно (КТ- и МРТ-мониторинг) и post mortem (секционный и экспериментальный материал). Однако лунные сизигии не всегда точно совпадают по времени с максимумами и минимумами гравитационных лунных экстремумов. Более точно лунные гравитационные экстремумы проявляются в периоды регулярных апогеев и перигеев лунной эллиптической волны Mm с периодом аномалистического месяца 27,55455 суток. А солнечная гравитационная компонента наиболее контрастно проявляется в годовых экстремумах - афелии и перигелии солнечной эллиптической волны Sa с

периодом аномалистического года 365,25964 суток. В сети выложены таблицы тех и других гравитационно-критических событий для Земли и землян. В обоих случаях – это апоцентры и перицентры эллиптических орбит. Поскольку семантически более доступный стереометрический «коэффициент эллиптичности» (КЭ) - как количественная мера отличия формы объекта от округлости или шарообразности - эквивалентен принятому в небесной механике показателю эксцентриситета эллиптической орбиты планеты или спутника. И именно КЭ органично конвертируется в линейный почти 20-процентный люфт элементарного сократительного акта – от уровня саркомеры (нанометры), до уровня мышечного волокна (дециметры) длиной в скелетную мышцу. Потому извинительны терминологические вольности последующего изложения. Итак, КЭ количественно документирует меру утраты исходной шаровидности или округленности, как в абсолютных величинах ($\geq 1,0$), так и в более наглядных относительных пропорциях – процентах.

Таким образом, максимальный КЭ солярной орбиты Земли (между афелием и перигелием) – 1,034 или 3,4%, тогда как предел орбитального люфта Луны (между апогеем и перигеем) составляет 1,141 или 14%. Существенно большая эллиптичность лунной орбиты по сравнению с почти круговой солярной траекторией движения Земли, связана с земным гравитационным императивом, адресованным партнеру в объективно бинарной планетарной системе Земля-Луна с общим барицентром в мантийной зоне Земли. За более чем 30 лет, нами собраны и обработаны 3 морфометрические базы данных по эпифизу крысы, кошки и человека. Ретроспективная оценка КЭ по материалам этих регистров – цель настоящего исследования.

3-суточный мониторинг (07-10 июня 1987 г., ближайший перигей 13 июня 1987 г., вблизи афелия 4-6 июля) кариометрического показателя клеток органов эпиталамуса, как и размеров органов, его слагающих в группах молодых (1-месячных, $n=32$), зрелых (6-месячных, $n=32$) и 2-х летних белых крыс-самцов ($n=32$), позволил установить восходящий возрастной тренд КЭ для органа и нисходящий – для КЭ ядер его резидентных клеток. Другими словами, процесс возрастной утраты «округлости» эпифиза, - на цитологическом уровне сопровождается ростом меры округлости ядер

клеток, его слагающих. Аналогичны, но менее рельефны полярные макро-микроскопические тренды КЭ для правых и левых, медиальных и латеральных ядер уздечки эпителиума и субкомиссурального органа. Надо полагать, что основная мишень «приливного-отливного» гравитационного императива для клеток – процессы дегидратации/регидратации и сопряженные с ними ионные токи. Основная мишень этого гравитационного ментора для целого органа – его микроциркуляторное русло и система пинеальных канальцев, связанных с общей системой ликворотока. А также мозаичные вкрапления внеклеточных агрегатов «мозгового песка». В пожилом возрасте рост эллиптичности органа фиксируется все менее эластичным коллагеновым компонентом стромы, удельный вес которой прогрессивно растет с возрастом. При том, что циркадианные синхронные, ковариантные и пропорциональные пульсации эпифиза и ядер составляющих его пинеалоцитов, установленные в предыдущих исследованиях, – результат сложной интеграции суммарного лунно-солнечного гравитационного деформирующего императива.

Вторая база данных по кошкам ($n=843$) собиралась с 1979 по 1986 гг. И в этом хронологически емком регистре нашлись случаи совпадений дат взятия материала с лунно-солнечными экстремумами. Для дат гравитационно-активных событий перигея характерны более низкие показатели КЭ ядер пинеалоцитов ($1,12 \pm 0,07$; $n=47 \times 100$ замеров в каждом случае), в даты апогеев КЭ значительно возрастает ($1,22 \pm 0,08$; $n=36 \times 100$ замеров в каждом случае). Заметим, что динамика деформаций ядер клеток эпифиза при наложении на лунный гравитационный график, оказывается не только ковариантной, но и пропорциональной. Напомню, что предел КЭ лунной орбиты – 14%, КЭ ядер пинеалоцитов – варьирует между 12 и 22%, что коррелирует также и с 20-процентным элементарным актом мышечного сокращения. В даты совпадений афелиев (3-7 июля) и перигелиев (3-7 января) с лунными гравитационными экстремумами, оказалось недостаточно наблюдений в этой нашей базе данных.

Но только ли ядра клеток эпифиза лунный гравитационный фактор форматирует сообразно «клише» эллиптичности лунной орбиты? Третий

регистр по прижизненному КТ- и МРТ-мониторингу эпифиза здоровых людей собранный в течение 2004-2007 гг. ($n=411$), позволил прояснить этот вопрос. Оказалось, что КЭ эпифиза человека, как и ядра его слагающих клеток пропорционально и ковариантно отражает «лунный орбитальный паттерн». В даты событий перигея КЭ эпифиза минимален ($1,23 \pm 0,11$; $n=25$), а в периоды апогея – максимального отдаления Земли от Луны – он максимален ($1,38 \pm 0,13$; $n=21$). Другими словами, а перигее, когда лунный гравитационный императив максимален, - и ядра пинеалоцитов, и сам эпифиз приобретают более округлую форму, а на высоте апогея их форма становится менее округлой, более эллипсовидной. Причем, почти с полным копированием 14-процентного люфта эллиптичности лунного гравитационного ментора.

Литература:

1. Бернштейн Н.А. Физиология движений и активность. М.: Наука, 1990.
2. Выготский Л.С. Мышление и речь. Изд. 5, испр. М.: Лабиринт, 1999.
3. Загускин С.Л. Ритмы клетки и здоровье человека. Ростов-на-Дону: Изд-во ЮФУ, 2012.
4. Иванов С.В. Субстраты и возможные механизмы лунасенсорной функции эпифиза в контексте редусомной гипотезы старения и контроля биологического времени в онтогенезе// Усп. геронт. 2008. Т. 21, № 3. С. 488-490.
5. Ivanov S.V., Kostoglodov Yu.K. Morphological and Chronoepidemiological Basis for Lunasensory Pineal Gland Function in the Context of the Redumer Hypothesis of Aging// Advances in Gerontology. 2011. Vol. 1, No. 3. P. 220–222.
6. Иванов С.В. Pineal gland, moon and anchor model trigger mechanism of gravity pendulum biological clock// Вестник РУДН, сер. Медицина. 2012. № 7. С. 112-113.
7. Лейбниц Г.В. Сочинения в четырех томах. Т. 3. М.: Мысль, 1982.
8. Olovnikov A.M. Lunasensor, infradian rhythms, telomeres and chromomere program of aging // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2005.Vol. 1057. P. 112–132.
9. Сажин М., Шульгин В. Загадки космических струн// Наука и жизнь. 1998. № 4. С.59-64.
10. Пресман А.С. Электромагнитные поля и живая природа. М.: Наука, 1968.
11. Тамм И.Е., Смородинский Я.А., Кузнецов Б.Г. (ред.) Собрание научных трудов: Работы по теории относительности, 1905-1920. М.: Наука, 1966.
12. Bouché N., Murphy M.T., Kacprzak G.G., Péroux C., Contini T., Martin C., Dessauges-Zavadsky M. Signatures of Cool Gas Fueling a Star-Forming Galaxy at Redshift 2.3// Cosmology and Extragalactic Astrophysics (astro-ph.CO) (Submitted on 1 Jun 2013) arXiv:1306.0134 [astro-ph.CO] or arXiv:1306.0134v1 [astro-ph.CO] for this version).
13. Мельхиор П. Земные приливы. М.: Мир, 1968.
14. Motohashi H., Suyama T. Detecting cosmic string passage through the Earth by consequent global earthquake// Cosmology and Extragalactic Astrophysics

(Submitted on 29 May 2013) YITP-13-38, RESCEU-10/13 arXiv:1305.6676
or arXiv:1305.6676v1.

СВЕТОВОЙ РЕЖИМ В ПРЕНАТАЛЬНЫЙ И ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОДЫ: ВЛИЯНИЕ НА АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ И ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ⁸

Ильина Т.Н.¹, Баишникова И.В.¹, Виноградова И.А.²

¹ Россия, Институт биологии Карельского научного центра Российской Академии наук, Петрозаводск

² Россия, Петрозаводский государственный университет

ILYINA@BIO.KRC.KARELIA.RU

Циклические изменения общего уровня жизнедеятельности связаны с физиологическими процессами в организме. Нарушение световых условий значительно влияет на интенсивность синтеза мелатонина, обладающего, кроме основной функции ключевого координатора биологических ритмов, широким спектром физиологических эффектов и тем самым активно участвующего в механизмах адаптационных и патологических процессов.

У млекопитающих отношения организма с внешней средой устанавливаются уже в пренатальный период, информацию о котором несут эндогенные сигналы матери. При этом внешние изменения биотического и абиотического окружения, воспринимаемые материнским

⁸ Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП ГК № 02.11 8050 и в рамках Программы стратегического развития 2012-2016 г. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития».

организмом (например, длительность светового периода), способны генерировать фенотипические вариации в раннем онтогенезе и влиять на траекторию развития потомства (Назарова, Евсиков, 2011).

Мелатонин может рассматриваться как гормональный мессенджер, модулирующий активность репродуктивной и других систем организма в зависимости от фотопериода (Edmonds, Stetson, 1995). Так, изменение светового режима отражается как на уровне отдельных антиоксидантов, так и на состоянии всей антиоксидантной системы организма. Действие постоянного света увеличивает перекисное окисление липидов (ПОЛ) в тканях животных и снижает общую антиокислительную активность, в то время как применение мелатонина вызывает снижение ПОЛ (Анисимов, 2008). Сдерживают процесс окисления липидов и тем самым противодействуют токсическому влиянию гидроперекисей витамины Е и А, которые представляют неферментативное звено антиоксидантной системы. В то же время мелатонин, обладающий способностью проникать через плацентарный барьер, предохраняет от окислительного стресса как сам плод, так и материнские ткани и плаценту (Reiter, et al., 2009).

Целью настоящего **исследования** явилось изучение влияния длительного воздействия различных режимов освещения на содержание в тканях низкомолекулярных антиоксидантов – витаминов Е и А, и половое созревание самцов крыс в периоды пре- и постнатального развития.

Материалы и методы. Исследования выполнены с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования КарНЦ РАН. Эксперимент проведен на самцах крыс линии ЛИО, матери которых в период беременности находились в разных световых условиях – при естественном (NL), постоянном (LL) и стандартном (12:12, LD) освещении. После рождения потомство от самок последней группы были разделены на две подгруппы и находились при постоянном (LD/LL) и стандартном (LD/LD) освещении. Потомство от самок двух первых групп содержали в тех же световых режимах, что и их матери во время беременности при естественном (NL/NL) и постоянном освещении (LL/LL), соответственно.

При естественных световых условиях учитывались особенности годовой фотопериодичности северо-запада России, когда освещенность зависит от

сезона года – зимой минимальная продолжительность светового дня составляет 4,5 часа, в то время как летом достигает 24 часов («белые ночи»). Крысы в группе NL/NL родились в конце осени и исследовались до 3-месячного возраста (декабрь). В течение этого времени на северо-западе России продолжительность светового дня убывала (от 12,2 часов в сентябре до 4,5 часов в декабре). При постоянном освещении (LL/ LL) использовали люминесцентные лампы (750 лк на уровне клеток). Животные, содержащиеся в условиях стандартного режима освещения (LD), находились 12 часов при свете 750 лк и 12 часов в темноте.

В 3-месячном возрасте по 5 крыс из каждой группы декапитировали, брали образцы крови и тканей (печень, почки, сердечная и скелетная мышцы), которые замораживали и хранили при температуре -25°C до проведения анализов. Концентрацию витаминов Е и А определяли методом ВЭЖХ. Для контроля за физиологическим состоянием в крови определяли гемоглобин и эритроциты, а также регистрировали сроки полового созревания крыс. Полученные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики, сравнение проводили с применением непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение. В результате исследования влияния модифицированного фотопериода на беременных крыс и их потомство выявлены сдвиги со стороны неферментативного звена антиоксидантной системы, что согласуется с представлениями о том, что подавление функции образования мелатонина эпифизом отражается на уровне антиоксидантов, преимущественно работающих в комплексе. Наибольшие изменения концентрации витамина Е под влиянием постоянного освещения обнаружены в сердце крыс группы LL/LL (рис.), которые заключались в существенном увеличении содержания токоферола по сравнению с другими группами, а по отношению к естественному освещению оказались достоверными. Ранее была выявлена достаточно высокая степень устойчивости миокарда молодых животных к влиянию факторов среды (Ильина и др., 2005, Виноградова и др., 2007). Однако в данном эксперименте длительный дефицит мелатонина в организме крыс, подвергавшихся световой экспозиции как в пренатальном, так и в

постнатальном периоде, приводит к значительным изменениям уровня витамина Е в сердце уже в молодом возрасте. При этом, вероятно, перераспределение токоферола идет за счет других тканей и, в частности, печени, где концентрация витамина в группе LL/LL была достоверно ниже по сравнению с остальными группами. В свою очередь, это сопровождалось увеличением концентрации в печени другого низкомолекулярного антиоксиданта – витамина А, так как различные вещества антиоксидантной системы находятся во взаимокompенсаторных отношениях (Меньщикова и др., 2006). Наиболее отчетливо такие отношения между токоферолом и ретинолом проявились в печени животных исследованных групп. В то же время печень, как и другие органы, работает в строго определенном ритме. Ранее было установлено, что круглосуточное освещение вызывает состояние десинхроноза, структурный след которого проявляется изменением суточных вариаций морфометрических показателей печени, нарушением крово- и лимфообращения, разрушением мембран клеток (Мичурина и др., 2005; Бондаренко, Бабенко, 2006).

Особо следует отметить изменения концентрации витамина Е в группе LD/LL. Если в печени содержание токоферола было практически одинаковым с группой LD/LD, – матери этих двух групп крыс во время беременности содержались при стандартном освещении, – то в почках, сердце и скелетной мышце концентрация витамина Е была самой низкой по сравнению с другими группами. У крыс LD/LL также было обнаружено наиболее низкое содержание витамина А в печени и почках. Очевидно, что перевод крыс после рождения на другой тип освещения по сравнению с их матерями выразился в значительном снижении уровня низкомолекулярных антиоксидантов. Причем, вероятно, большое значение имеет факт смены режима освещения, так как наблюдалась разнонаправленность изменений уровня токоферола и ретинола в тканях по сравнению с крысами LL/LL, которые также содержались при постоянном освещении, но это условие по отношению к их матерям оставалось неизменным.

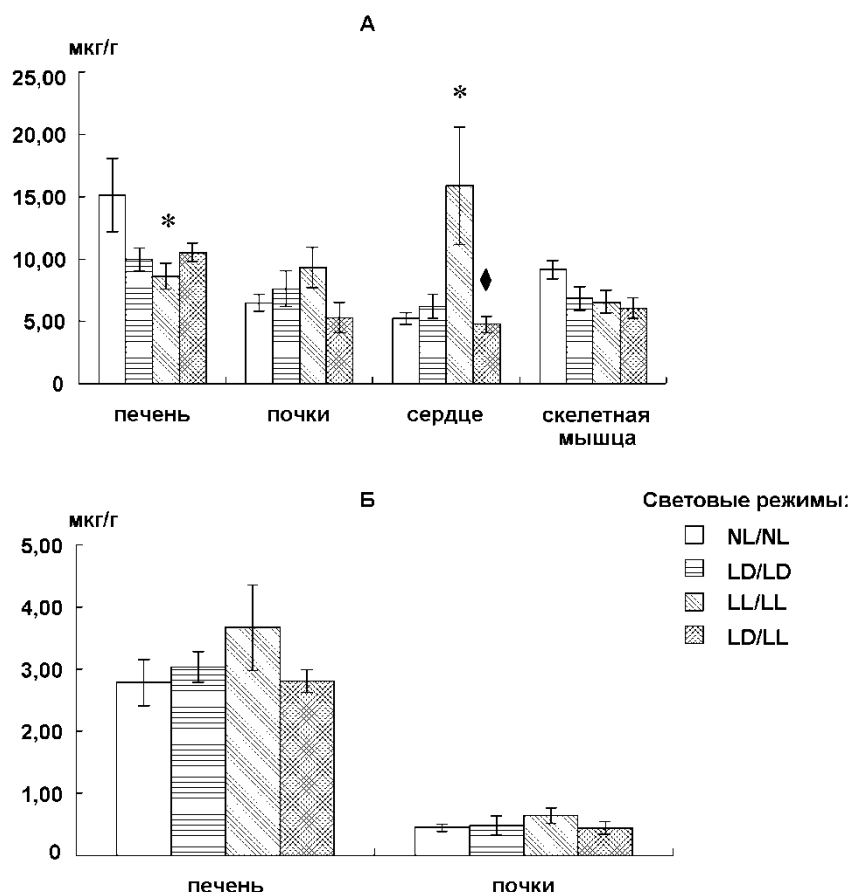


Рис. 1. Содержание α -токоферола (А) и ретинола (Б) в органах 3-месячных крыс, содержащихся при разных световых режимах.

Условные обозначения: * – различия достоверны по отношению к группе NL/NL ($P < 0,05$); ♦ – различия достоверны по сравнению с группой LL/LL ($p < 0,05$).

Также было установлено, что постоянное освещение в пренатальный и постнатальный периоды приводит к отчетливому сдвигу гемопоэза, который выразился в увеличении количества эритроцитов и гемоглобина в группах при постоянном освещении (LL/LL и LD/LL) по сравнению с крысами LD/LD и NL/NL, у которых, вероятно, синтезируемый в организме мелатонин в значительной степени определяет ослабление свободнорадикальных процессов. Активные формы кислорода принимают непосредственное участие в повреждении и разрушении эритроцитов под влиянием неблагоприятных факторов, вследствие чего происходит усиление ПОЛ мембран эритроцитов и страдает естественная система антиоксидантной защиты.

Полученные в исследовании результаты подтверждаются изучением сроков полового созревания крыс, использованных в данном эксперименте. Так, у самцов, содержащихся в условиях LD/LD, половое созревание начиналось на 33-34 день, а наступало в среднем на 39-й день жизни, что соответствует физиологическим нормам. При постоянном освещении с периода беременности (LL/LL) и с момента рождения (LD/LL) половое созревание начиналось несколько позже – на 35-36 день жизни, но заканчивалось к 39-40 суткам, как и в группе контроля. Сроки полового созревания в режимах LL/LL и LD/LL достоверно не отличались от физиологической нормы. Вместе с тем, время опускания семенников у крыс в группах сдвигалось как в сторону сокращения – при постоянном освещении, так и в сторону удлинения в режиме естественного осеннего освещения (NL/NL), при котором половое созревание у самцов задерживалось и наступало в среднем на 41-й день жизни. Необходимо учесть, что период отбора проб приходился на декабрь, когда на северо-западе России наблюдается минимальная продолжительность светлого и максимальная – темного времени суток. Как у человека, так и у животных помимо суточного существует и сезонный ритм пинеальной секреции мелатонина, поэтому в зимнее время удлинение темной фазы фотопериода сопровождается усилением синтеза гормона, уровень которого в организме увеличивается по сравнению с летним периодом (Simonneaux, Ribelayga, 2003). Отметим, что по нашим наблюдениям у рождавшихся весной крыс половое созревание наступает в среднем на 34-й день жизни.

От условий пренатального и постнатального фотопериода зависит половое развитие самцов у разных видов животных (Edmonds, Stetson, 1995). В нашем эксперименте крысы оказались более чувствительными к изменениям светового режима в постнатальном онтогенезе.

Таким образом, исследования показали, что влияние постоянного освещения на крыс в период беременности или с момента их рождения, приводит к изменениям состояния антиоксидантной системы организма, хотя их выраженность различается в зависимости от времени начала воздействия, с которым связан уровень эндогенного мелатонина. Известно, что при окислительном стрессе мелатонин эффективно

конкурирует с другими антиоксидантами (Reiter, 2000). Так, плацента плохо проницаема для жирорастворимых соединений, в том числе для обладающего выраженными антиоксидантными свойствами токоферола, вследствие чего у новорожденных часто наблюдается гиповитаминоз Е (Меньщикова, 2006). Поэтому раннее снижение эффективности систем утилизации активных форм кислорода, важным компонентом которых являются неферментативные антиоксиданты, может вызывать значительное ограничение функциональных возможностей органов, характерное для более поздних стадий онтогенеза, ускорять начало дегенеративных изменений и явления преждевременного старения. В то же время постнатальное развитие потомства связано с лабильностью физического состояния матери в период беременности. Хотя скорость полового созревания напрямую зависит от условий материнской среды в период внутриутробного развития (Назарова, Евсиков, 2011), в нашем исследовании крысы оказались более чувствительными к изменению режимов освещения в постнатальный период.

Литература:

1. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2 т. // Т.1. СПб. Наука. 2008.
2. *Бондаренко Л.А., Бабенко Н.А.* Влияние длительного круглосуточного освещения на спектр фосфолипидов в сыворотке кроликов. Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 92 (3) : 318–323. 2006.
3. *Виноградова И.А., Илюха В.А., Федорова А.С. и др.* Возрастные изменения физической работоспособности и некоторых биохимических показателей мышц крыс под влияние световых режимов и препаратов элифиза. Успехи геронтологии. 20 (1) : 66–73. 2007.
4. *Ильина Т.Н., Руоколайнен Т.Р., Баишникова И.В.* Возрастные изменения содержания витаминов А и Е в печени и сердце крыс при различных режимах освещенности и влиянии геропротекторов. Мед. академ. журнал. 5 (3) : 27-29. 2005.
5. *Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др.* Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М. Слово. 2006.
6. *Мичурина С.В., Шурлыгина А.В., Белкин А.Д., и др.* Изменения печени и некоторых органов иммунной системы животных в условиях круглосуточного освещения. Морфология. 128 (4) : 65 68. 2005.
7. *Назарова Г.Г., Евсиков В.И.* Эволюционная экология плодовитости животных: адаптивные возможности потомков предопределяются условиями их

- пренатального развития (на примере водяной полевки, *Arvicola terrestris* L.). Вавиловский журнал генетики и селекции. 15 (3) : 485–492. 2011.
8. *Edmonds K.E., Stetson M.H.* Effects of Prenatal and Postnatal Photoperiods and of the Pineal Gland on Early Testicular Development in the Marsh Rice Rat (*Oryzomys palustris*). *Biology of reproduction*. 52 : 989–996. 1995.
 9. *Reiter R.J.* Melatonin: Lowering the High Price of Free Radicals. *News of Physiological Science*. 15 (5) : 246–250. 2000.
 10. *Reiter R.J., Tan D-X., Manchester L.C., et al.* Melatonin and Reproduction Revisited. *Biol. Reprod.* 81 (3) : 445–456. 2009.
 11. *Simonneaux V., Ribelayga C.* Generation of the Melatonin Endocrine Message in Mammals: A Review of the Complex Regulation of Melatonin Synthesis by Norepinephrine, Peptides, and Other Pineal Transmitters. *Pharmacol. Rev.* 55: 325–395. 2003.

О НЕОБХОДИМОСТИ ИЗУЧЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ НА СЕВЕРНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ⁹

КАРАПЕТЯН Т.А., ДОРШАКОВА Н.В., НИКИФОРОВА Н.А.

РОССИЯ, ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

KARA@KARELIA.RU

Россия относится к числу немногих государств, которые можно считать северными странами: более 2/3 ее территории, на которой полностью или частично расположены 6 республик, 3 края, 10 областей и 8 автономных округов, относится к зоне экстремальных природно-климатических условий с повышенным риском для ведения хозяйственной деятельности (Сидоров, Гудков 2004). Большие территории Севера различаются весьма существенно, в связи с чем располагающиеся в европейской части России северные регионы получили название «Европейский Север». К нему относятся площади таких субъектов Российской Федерации, как Мурманская, Архангельская и Вологодская области, Республика Карелия, Республика Коми и Ненецкий автономный округ. Здесь на 1,6 млн км² проживает около 5 млн человек, что свидетельствует о большей степени освоенности по сравнению другими северными регионами.

Европейский Север играет важнейшую роль в экономическом потенциале страны, а его геополитическое значение неуклонно возрастает. Здесь сосредоточено порядка 50% всех топливных ресурсов Европейской части

⁹ Выполнено в рамках Программы стратегического развития 2012-2016 гг. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития».

России, это крупнейшая энергетическая база, где добывают природный газ, нефть, каменный уголь, торф, горючие сланцы, а также работает Кольская атомная станция. Важное промышленное значение имеют запасы руд черных и цветных металлов, химического сырья. Имеющиеся лесные и водные ресурсы оцениваются в размере 40% от существующих в европейской части страны. Промышленность Европейского Севера представлена крупнейшими в России предприятиями в металлургии, химической, лесодобывающей и перерабатывающей, целлюлозно-бумажной и других отраслях.

Помимо богатых природно-сырьевых ресурсов в качестве предпосылок для дальнейшего развития необходимо учитывать выгодное географическое положение по отношению к центральным районам России и большую протяженность границы с зарубежными странами; наличие незамерзающих морских портов, железнодорожной и автотранспортной сети; функционирование крупных промышленных предприятий; а также исторически сформировавшееся постоянное население региона (Дороговцева, 2005).

К настоящему времени Север России достаточно хорошо изучен в различных аспектах: географическом, геологическом, физическом, климатическом, этнологическом, геополитическом и пр., однако особый интерес для медицины представляет изучение Севера с позиции факторов, формирующих здоровье населения.

Проживание человека на Севере сопряжено с воздействием на его организм неуправляемых природно-климатических условий, свойственных этому региону, ряд из которых является уникальным. Так, на Севере существует своя особенная светопериодика, заключающаяся в чередовании полярного дня и полярной ночи, а на части территорий – в так называемых «белых ночах» – удлинении светового дня в весенне-летний период (особенно с середины мая до середины июля) и короткой продолжительности дня в осенне-зимний период.

Из многообразия внешних периодических факторов только колебания освещенности, температуры, геомагнитного поля и влажности действительно влияют на собственные ритмы хроноперIODической

системы человека, но лишь фотопериодизм (длительность суточной или сезонной освещенности) является внешним синхронизирующим фактором и основным датчиком времени (Заморский, Пишак 2003).

Световой режим и фаза суток определяют секреторную активность эпифиза и количество образующегося в нем нейрогормона мелатонина (Анисимов, 2007). В норме его синтез подчинен четкому циркадному ритму: максимум образования приходится на темную, а минимум – на светлую фазу суток, так как его продукция угнетается импульсами, поступающими из сетчатки глаза, реагирующей на свет. Существует сезонность в изменении синтеза мелатонина: его уровень в крови у человека минимален в период с мая по июль, то есть в период максимальной длительности светового дня и освещенности. В эти же месяцы наибольшего значения достигает амплитуда между минимальным (дневным) и максимальным (ночным) уровнями гормона в течение суток. Предшественником мелатонина является аминокислота триптофан, которая захватывается клетками шишковидной железы и с помощью витаминов и микроэлементов (В6, С, фолиевой кислоты, Zn) проходит путь трансформации в серотонин и далее – в мелатонин, вот почему достаточная витаминно-минеральная обеспеченность организма тоже имеет определенное значение.

Учитывая, что мелатонин принимает участие в регуляции деятельности нервной, иммунной, эндокринной систем (а по сути – реализуя свои эффекты через эти системы – и всех остальных систем организма человека) (Анисимов, 2007; Mills и соавт, 2005) нарушения его образования будут способствовать формированию разнообразной патологии, среди которой – сердечно-сосудистая и онкологическая (Bartsch 2002; Bartsch 2006) имеют особое значение в связи с тем, что именно эти заболевания являются ведущей причиной смертности населения на Севере и в России в целом. Интересен тот факт, что большинство лекарственных препаратов, назначаемых при диагностике сердечно-сосудистых заболеваний (бета-блокаторы – пропраналол, атенолол, метопролол; блокаторы кальциевых каналов – нифедипин, исрадипин, дилтиазем, фелодипин, нимодипин, нитрендипин; ингибиторы симпатической нервной системы – клонидин, резерпин) способен еще больше подавлять синтез мелатонина в

организме, тем самым замыкая возможный порочный круг. Наоборот, витаминно-минеральные комплексы, содержащие в своем составе витамины B3 и B6, C, а также Zn, Ca и Mg повышают выработку эндогенного мелатонина.

Хронобиологическая концепция формирования аффективных расстройств у человека трактует их как проявление десинхроноза ритмов организма между собой и по отношению к ритму фотопериодизма (Кочетков, 2007). Особенностью так называемого сезонного аффективного расстройства (Симуткин, 2005; Winkler и соавт., 2007), часто встречающегося на Севере, является наличие таких клинических признаков, как гиперсомния (у 70-90% пациентов), увеличенный аппетит (у 70-80%) и стремление к употреблению углеводистой пищи, преимущественно сладкой (у 80-90%) и увеличение массы тела (у 70-80%) (Свердлов, Скорик, 1991; Зимина 2009). Современные исследования демонстрируют, что некоренное население, проживающее в условиях особого фотопериодизма высоких широтах, подвержено ускоренному старению и развитию ассоциированных с возрастом заболеваний, что требует дальнейшего изучения в силу важности вопроса.

Климатическая суровость Севера усиливается биогеохимическими факторами (Авцын, 1985). Взаимосвязь среды обитания, и в частности ее химического состава с показателями здоровья хорошо известна (Агаджанян, 2001). Стабильность химического состава организма является одним из важнейших и обязательных условий его нормального функционирования, поэтому отклонения в содержании химических элементов могут приводить к широкому спектру нарушений в состоянии здоровья человека (Авцын, 1991).

Важность роли микроэлементов в организме человека объясняется их жизненной необходимостью для нормального функционирования внутриклеточных структур, клеток, тканей и органов. Микроэлементы участвуют во всех видах обменных процессов, выступая в качестве акцептора или донора электронов, входя в состав молекул ферментов, гормонов, будучи коферментами. Минералы обеспечивают витальные константы организма – осмотическое давление и кислотно-основное

равновесие, а также антиоксидантную и противоопухолевую защиту, процессы синтеза и обмена нейромедиаторов, остеогенеза, гемопоэза и свертывания крови, всасывания и пр. Без них невозможны деление и дифференцировка клеток, внутриклеточное дыхание, транспорт кислорода, проведение импульсов, мышечное сокращение. Кроме того, существует необходимость присутствия одних микроэлементов для полноценного функционирования других (Тутельян, 2001).

Северные территории, имея особенности распределения химических элементов в природных средах, представляют собой определенные биогеохимические провинции (Горбачев и соавт., 2007).

Существующий избыток или недостаток микроэлементов способствует формированию специфической для данной территории патологии у человека, так как известно, что в его организм химические элементы поступают исключительно извне – с питьевой водой, с пищей по пищевым цепям и в меньшей степени – с вдыхаемым воздухом. Почти для всех северных территорий страны характерны слабоминерализованные (общая минерализация до 100 мг/л) мягкие (содержат мало катионов Ca^{2+} и Mg^{2+} , поэтому жесткость до 4 мг+экв/л), бедные F, Se и I поверхностные питьевые воды. Причиной этого является их ледниковое происхождение, а также твердость и малая растворимость подстилающих минеральных пород и бедность микроэлементного состава почв с недостаточным содержанием в них Ca, Co, K, P, Cu, Zn, I, Mo, Se и др. Отсутствие или низкая фильтрующая способность почв в северных регионах приводит к закислению водоемов при выпадении кислотных осадков, причиной формирования которых является деятельность специфических промышленных предприятий целлюлозно-бумажной, горно-обогатительной и перерабатывающей промышленности. Кислые воды потенцирует «выщелачивание» неактивных тяжелых металлов (особенно Hg) и повышение их концентрации в воде озер и рек. Следует упомянуть и о том, что в мягкой воде тяжелые металлы растворяются легче, что может представлять угрозу для здоровья человека.

Бедность микроэлементного состава почв на Севере отражается и в особенностях минерального состава выращиваемых местных пищевых

продуктов, что наряду со сниженным количеством микроэлементов в продуктах, доставляемых из других регионов и подвергающихся длительному хранению, ухудшает качественный состав питания.

Существенный дефицит целого ряда микроэлементов на Севере повышает риск развития многих заболеваний, типичных для его жителей: иммунодефицитные состояния (дефицит селена, йода, цинка); северные анемии (дефицит Fe, Co, Mg, Ca и др.); патология щитовидной железы (дисбаланс I, Se, Mn, Co, Ca, Mg и др.); артрозы (дефицит или избыток Ca, S, Sr и др.); мочекаменная болезнь (избыток Ca, Si); гипертоническая болезнь (дефицит Mg, Ca); болезни зубов (дисбаланс Ca, F). Особое значение это имеет для лица пожилого возраста, так как при старении нарушается поступление многих эссенциальных микроэлементов (и прежде всего – значимых для северян Se, Ca, Mg, Zn вплоть до появления «элементных дыр») и происходит накопление токсичных (Cd, Pb, Hg, Al, As и пр.). Кроме того, в организме пожилого человека утрачивается эффективный контроль поддержания микроэлементного гомеостаза (Горбачев, Луговая 2010). Существенную роль для жителей северных территорий может играть и наличие колебаний в элементном статусе у человека в зависимости от времени года, что рассматривается как дополнительный фактор риска в сезонном развитии некоторых острых и обострении ряда хронических заболеваний (Агаджанян и соавт., 2005).

Немаловажное значение в условиях малой экологической емкости природной среды, хрупкости и медленной возобновляемости северной биоты играет антропогенное загрязнение окружающей среды Севера. Оно приводит к формированию искусственных биогеохимических провинций, что в свою очередь способствует формированию уже новой патологии человека.

К сожалению роль микроэлементов в этиопатогенезе многих заболеваний до сих пор остается недооцененной, тогда как по данным UNICEF еще в 1998 г. дефицит микроэлементов стоил странам в среднем до 5% от валового национального продукта (снижение производительности труда, инвалидность, потерянные жизни).

Освоение северных территорий сопряжено с присутствием человека в дискомфортных условиях среды, поэтому уровень здоровья населения следует рассматривать как один из важных лимитирующих факторов. (Сидоров, 2004). Продолжающийся отток населения и пока еще существующий отрицательный естественный прирост на северных территориях остро ставит вопросы сохранения человеческого потенциала, поэтому пристального внимания требуют проблемы упреждающей и текущей профилактики, а также ранней диагностики и лечения заболеваний у северян.

Литература:

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г. Патология человека на Севере. М.: Медицина, 1985.
2. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991.
3. Агаджанян Н.А., Скальный А.В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. М.: Изд-во КМК, 2001.
4. Агаджанян Н.А. и соавт. Здоровье человека и биосферы: комплексный медико-экологический мониторинг // Экология человека. 2005. №5 С. 3-9.
5. Анисимов В.Н. Мелатонин роль в организме, применение в клинике. СПб.: Система. 2007.
6. Горбачев А.Л., Добродеева Л.К., Теддер Ю.Р., Шацова Е.Н. Биогеохимическая характеристика северных регионов. Микроэлементный статус населения Архангельской области и прогноз развития эндемических заболеваний// Экология человека. 2007. №1. С. 4–11.
7. Горбачев А.Л., Луговая Е.А. Возрастные перестройки микроэлементной системы человека как биохимический механизм старения // Северо-Восточный научный журнал. 2010. №1. С. 54-62
8. Дороговцева А.А. Стратегия управления природопользованием и охраной окружающей среды в регионе: на примере регионов Европейского Севера России: диссертация ... доктора экономических наук: 08.00.05 Санкт-Петербург, 2005.
9. Заморский И.И., Пишак В.П. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга // Успехи физиол наук. 2003. № 34. Т.4. С. 37-53.
10. Зими́на С.В. Аффективные расстройства и периодические процессы в организме человека // Журнал неврологии и психиатрии. 2009. Т.109. №10. С.67-72.
11. Кочетков Я.А. Мелатонин и депрессия // Журнал неврологии и психиатрии. 2007. Т.107. №6. С. 79-83.
12. Свердлов Л.С., Скорик А.И. Механизмы развития рецидивов при эндогенных психозах, длительность ремиссий при аффективных психозах // Журнал неврологии и психиатрии. 1991. Т.91. №4. С.65-69.

13. *Сидоров П.И., Гудков А.Б.* Экология человека на Европейском Севере России // Экология человека. 2004. №6. С.15-21.
14. *Симуткин Г.Г.* Сезонные аффективные расстройства (клинико-конституциональные и хронобиологические аспекты). Томск: Изд-во Томского университета. 2005.
15. *Тутельян В.А., Кукес В.Г., Фисенко В.П.* Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. М.: Палея-М, 2001. 354 с.
16. *Bartsch C., Bartsch H.* The anti-tumor activity of pineal melatonin and cancer enhancing life styles in industrialized societies // Cancer causes control. 2006. V. 17. P.559-571.
17. *Bartsch C., Bartsch H., Karasek M.* Melatonin in clinical oncology // Neuroendocrinol. Lett. 2002. V. 23, S.1. P 30-38.
18. *Mills E., Wu P., Seely D., Guyatt G.* Melatonin in the treatment of cancer: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis // J. Pineal Res. 2005. V. 39. №4. P. 360-366.
19. *Winkler D., Pjrek E., Kasper S.* Seasonal affective disorder: a disorder associated with endogenous rhythms // Medicographia. 2007. V.29. №1. P. 44-49.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРЕИНВАЗИВНОГО И ИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ¹⁰

Ковчур П.И.^{1,2,3}, Бахлаев И.Е.¹, Тумашевич А.А.^{1,2}, Михетько А.А.², Корнилова Т.С.³, Белоярова В.С.³.

Россия, ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ¹, РЕСПУБЛИКАНСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР², ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ РОДИЛЬНОГО ДОМА им.
К.А. Гуткина³, ПЕТРОЗАВОДСК

PKOVCHUR@MAIL.RU

Опухоли шейки матки – одна из немногих локализаций, где усилия медицинских работников, направленные на первичную и вторичную профилактику, раннюю диагностику и лечение, могут на ранних этапах развития опухоли существенно повлиять на показатели заболеваемости (Ашрафян, 2009; Козаченко В.П., 2007; Давыдов и соавт., 2011). В структуре заболеваемости злокачественными заболеваниями у женщин в Республике Карелия (РК) рак шейки матки (РШМ) занимает 2-ое место, уступая лишь раку молочной железы (Бахлаев и соавт., 2011; Ковчур и соавт., 2012). Общеизвестно, что принципы профилактики и ранней диагностики РШМ в отечественном здравоохранении ориентированы на женские консультации (ЖК). В тенденциях заболеваемости и смертности от РШМ в определенном смысле отражается уровень готовности ЖК решать эти проблемы. Необходимо признать, что на современном этапе сохраняющаяся высокая частота РШМ в РК в большей степени связана с недостаточной обращаемостью женщин, и, в меньшей мере, с трудностями лабораторной диагностики.

10 Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития 2012-2016 г. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития»

Цель. Оценить возрастные особенности и возможности проведения вторичной профилактики преинвазивного и инвазивного РШМ в РК за период 1998-2012гг.

Материал и методы исследования. Проведен анализ (n=1800) больных, проходивших обследование, лечение в Карельском республиканском онкологическом диспансере (РОД) (1998-2012гг). В процессе обследования у 552 (30,7%) больных установлен рак in situ, у 602 (33,4%) – РШМ I стадии, у 311 (17,3%) – РШМ II стадии, у 271 (15,1%) – РШМ III стадии, у 64 (3,6%) – РШМ IV стадии. С целью оценки вторичной профилактики РШМ, проведен сравнительный анализ 295 случаев РШМ, выявленных в ЖК родильного дома им. К.А. Гуткина за 1998 – 2012 гг., группой сравнения были 150 женщин с впервые установленным диагнозом РШМ в РОД. Для решения поставленных задач были оценены клинические, кольпоскопические, цитологические, вирусологические и морфологические методы выявления РШМ в условиях ЖК.

Результаты и обсуждение. Диагностика рака in situ у женщин в Карелии за 1998-2012 гг. составила 30,7% (552), в I и II стадии РШМ – 50,7% (913), в III–IV стадии – 18,7% (335). Структура РШМ в ЖК за этот же период: рак in situ – 53,6% (158), I – II стадия – 39,0% (115), III стадия – 6,8% (20) и IV стадия – 0,7% (2). Следует обратить внимание на высокий процент выявления преинвазивного рака шейки матки в условиях ЖК (53,6%) в сравнении с частотой рака in situ в РК (30,7%). Известно, что концепция диагностики преинвазивного РШМ построена на взаимодействии четырех специалистов: гинеколога, врача-цитолога, врача-гистолога и онколога. При этом следует отметить, что анализ данных больных с преинвазивным раком позволяет оценить, прежде всего, уровень РД РШМ в условиях ЖК (Ашрафян, 2009). В среднем по России на 100 больных с инвазивной формой РШМ приходится 17 преинвазивных форм опухолей (Мерабишвили и соавт., 2012), при этом этот показатель значительно выше в Финляндии – 121 на 100 больных (Cancer in Finland 2005). Выживаемость больных, прежде всего, зависит от уровня ранней диагностики (рак in situ, I–II стадии) (Мерабишвили и соавт., 2012; Бахидзе и соавт., 2012). Так, в Карелии за период 1998–2000 гг. наблюдалось увеличение этого показателя с 59,6% до 91,3%, в 2001–2007 гг. с 53,1% до 74,5%, 2008–2012

гг. 83,6-86,6%. При этом показатель наблюдаемой пятилетней выживаемости больных РШМ в среднем по РФ составлял 67,9–70,8%, в РК 57,7–80,3% (Новик, 2010). При анализе отмечено, что диагностика преинвазивного рака шейки матки (абс. числа) увеличилась с $12,2 \pm 5,2$ случаев до $64,5 \pm 10,6$ случаев в 2012 году, также выявлено повышение диагностики РШМ I-II стадии до $118 \pm 8,5$ случаев. При этом частота РШМ III-IV стадии (абс. числа) также имеет тенденцию к увеличению с $17,5 \pm 7,2$ до $32,5 \pm 4,9$ случаев ($p < 0,05$). Рассматривая заболеваемость РШМ у женщин в исследуемых группах, выявлены определенные закономерности. Из числа обратившихся в ЖК ($n = 295$) в возрасте до 40 лет было у 196 (66,4%), до 50 лет – 33 (11,2%), и от 50 до 77 лет – 66 (22,4%), в РОД ($n = 150$) – 20%, 24% и 56% соответственно.

Анализ заболеваемости за период 1998-2012г в РК показал, что среди пациенток с раком *in situ* шейки матки преобладали женщины в возрасте от 18 до 35 лет – 327 (59,2%) из 552 больных (табл.1).

Рассматривая распределение больных по возрасту с РШМ и Ca *in situ* в Карелии за период 1998-2012гг можно видеть, что среди пациенток преобладают женщины детородного, трудоспособного возраста. Так, Ca *in situ* чаще диагностируется у пациенток в возрасте от 18 до 50 лет – 514 (93,1%) от всех поставленных на учет женщин с Ca *in situ* шейки матки, из них 208 (37,7%) пациенток в возрасте до 30 лет. После 50 лет Ca *in situ* диагностируется всего в 6,9% случаев (табл.1). Распределение Ca *in situ* шейки матки по возрастам у больных с преинвазивным и инвазивным РШМ дает возможность сопоставить частоту диагностики ранних форм в РК (Бахлаев и соавт., 2011; Ковчур и соавт., 2012). Общая частота преинвазивного и инвазивного РШМ у женщин в возрасте 18-25 лет составляет 9,5% (171), из них 5,7% (103) – Ca *in situ*; в 26 до 30 лет – 12,9% (233), из них Ca *in situ* – 5,8%; в 31 до 40 лет – 27,6% (497), из них 10,2% (183); в 41 до 50 лет – 23,8% (428), из них 6,8%. В возрасте 51 до 55 лет – 7,7% (139), из них Ca *in situ* 0,6%; 56 до 60 лет – 6,6% (119), из них 0,5%; 61 до 70 лет – 6,1% (110) и 0,6%; 71 до 80 лет – 4,3% (78) и 0,2%; 80 и более – 1,4% (25) и 0,2%.

Таблица 1

Распределение больных раком in situ и РШМ по возрастным группам в Карелии (1998 – 2012 гг.) (продолжение на следующей странице)

Возраст	Количество больных раком in situ (абс.)	Количество больных раком in situ (% ± m)	Количество больных РШМ (абс.)	Количество больных РШМ (% ± m)	Количество больных раком in situ + РШМ (абс.)
18 – 25 лет	103	18,7±1,9	68	5,4±0,7	404
26 – 30 лет	105	19,0±1,9	128	10,3±1,0	
31 – 35 лет	119	21,6±2,0	151	12,1±1,1	497
36 – 40 лет	64	11,6±1,6	163	13,1±1,1	
41 – 45 лет	67	12,1±1,6	154	12,3±1,1	428
46 – 50 лет	56	10,1±1,5	151	12,1±1,1	
51 – 55 лет	12	2,2±0,7	127	10,2±1,0	258
56 – 60 лет	9	1,6±0,6	110	8,8±0,9	
61 – 65 лет	9	1,6±0,6	52	4,2±0,6	110
66 – 70 лет	1	0,2±0,2	48	3,8±0,6	
71 – 75 лет	3	0,5±0,3	42	3,4±0,6	78
76 – 80 лет	1	0,2±0,2	32	2,56±0,5	
Старше 80 лет	3	0,5±0,3	22	1,76±0,4	25
Всего больных	552	100 %	1248	100 %	1800

Из представленного анализа совершенно очевидно, что большинство женщин после 50 лет не обращаются в ЖК. Из общего числа заболевших, женщины в возрасте до 50 лет составляют 73,8% (1329). В возрасте до 30 лет 22,4% (404) больных, из них с Ca in situ шейки матки – 208 (11,6%). После 80 лет РШМ выявляется сравнительно редко, составляя всего 1,4 % от всех заболевших. К сожалению, в последние годы в РК отмечается неблагоприятная тенденция к росту заболеваемости у молодых женщин, в возрасте до 30 лет с 9 (12%) в 2003г. до 53 (28,0%) случаев (2012г). Причем у 404 (22,4%) из 1800 больных, рак диагностирован в возрасте от 17 до 30 лет, что показывает низкий уровень медико-просветительской работы, проводимой среди молодого населения. С другой стороны указывает на недостаточное внимание, уделяемое лечению фоновых и предраковых заболеваний шейки матки у пациенток указанных групп. В рамках исследования проведен анализ 404 амбулаторных карт пациентов до 30 лет с РШМ, состоящих на диспансерном наблюдении в течение 15 лет. У

208 (51,5%) – выявлен рак *in situ*, у 159 (39,4%) – I стадия РШМ (2 погибли), у 23 (5,7%) – II стадия РШМ (6 погибли), у 11 (2,7%) – III стадия (9 погибли), у 3 (0,7%) – IV стадия РШМ (2 погибли). Преинвазивный РШМ у женщин в возрасте от 19 до 25 лет составил 25,4% (103), от 26 до 30 лет – 25,9% (105) случаев. Инвазивный РШМ соответственно по 15,8% (64) и 32,7% (132) случаев в каждой возрастной группе. В одном случае у пациентки в 17-летнем возрасте был выявлен РШМ I стадии. Пятнадцатилетняя выживаемость больных до 30 лет с РШМ составила 95,3% (19 больных погибли). Таким образом, по данным Карельского популяционного ракового регистра, среди женщин, относящихся к возрастной группе 17–30 лет, у одной второй диагностирован рак *in situ* и только 14 случаев III–IV стадии РШМ. У женщин, в возрастной группе 51–60 лет, превалирует III стадия РШМ (2/3) и практически не встречается рак *in situ*. При этом частота РШМ у женщин в Карелии, наиболее высока в перименопаузе и постменопаузе (пик приходится на возраст 51–60 лет) при так называемом «неорганизованном скрининге». При «организованном скрининге» в ЖК пик заболеваемости РШМ приходится на возраст 21–40 лет, когда отмечается наибольшая частота фоновых и предраковых заболеваний (65,6%). При этом процент ранней диагностики РШМ в ЖК составил 92,9%. Следует отметить, что в 73,9% (215 из 295) случаев у пациентов жалобы отсутствовали, у 9,5% (28) – были контактные кровотечения, у 10,2% (30) – болевой синдром, у 5,8% (17) – бели, у 1,7% (5) – их сочетание. Соответственно у женщин с впервые установленным диагнозом РШМ в РОД (n=150), жалоб не было в 10% случаев, контактные кровотечения отмечены в 18%, бели – в 30%, болевой синдром – в 10%, комплекс симптомов – в 32%, что совпадает с данными литературы (Бохман, 1989; Козаченко, 2007). У больных с РШМ (n= 1800) выявлено, что в 73,9% случаях с раком *in situ* (n= 552) и в 61,3% с РШМ I стадии (n= 602) – жалоб не предъявляли; в 8,5% и 4,3% соответственно отмечали контактные кровотечения; 10,1% и 13,1% – болевой синдром; 1,6% и 10,1% – их сочетание. При II стадии (n= 311) жалоб не отмечали в 16,7% случаев, контактные кровотечения – в 37,9% случаях, болевой синдром – в 15,4% и их сочетание – в 10,1%. При III и IV стадиях РШМ жалобы предъявляли практически все. Таким образом, на ранних этапах РШМ протекает бессимптомно. Появление же клинической симптоматики, указывает на

инвазивные формы рака и наиболее часто первыми признаками РШМ являются бели, контактные кровотечения и боли внизу живота. Вот почему основное положение диагностики «раннего» РШМ – комплексное использование онкоцитологии, кольпоскопии и биопсия (Бохман, 1989).

Цитологический скрининг в группе больных с РШМ в ЖК (n= 295) показал, что мазок класса 1 отмечен у 17 (5,8%) женщин, класса 2 (ASC) – 95 (32,2%), класса 3 (LSIL) – у 85 (28,8%), класса 4 и 5 (HSIL) – у 98 (33,2%) женщин. Таким образом, чувствительность ЦС в ЖК составила 62%, что послужило показанием для биопсии, соответственно у 38% пациентов основанием для постановки гистологического диагноза преинвазивного и микроинвазивного рака было кольпоскопическое исследование. Так, при кольпоскопии у женщин с РШМ (n= 295) в ЖК выявлено 85,8% (253) случаев аномальной картины в виде шиповидных выростов эпителия, мозаики, пунктуации, йод негативных зон, атипических сосудов. Кроме того, при расширенной кольпоскопии выявляется зона трансформации шейки матки у женщин, которая является мишенью для воздействия ВПЧ–инфекции (Nagai, 2000).

Среди обследованных пациенток с РШМ (n=295) в 90,2% (266) выявлен ВПЧ: тип 16 – у 225 (76,3%), тип 18 – у 13 (4,4%), типы 31 и 33 – у 28 (9,5%) женщин. В 9,8% (29) случаев вирус папилломы выявлен не был. С 2005 года в ЖК родильного дома им. К.А. Гуткина внедрено ДНК–типирование на ВПЧ–инфекцию, как наиболее экономичного, эффективного и перспективного скрининга для выявления группы риска больных с РШМ. С целью скрининга ВПЧ-инфекции комплексно обследовано 1742 женщин с заболеваниями шейки матки, которое включало сбор анамнестических данных, цитологическое, кольпоскопическое и гистологическое исследования, диагностику инфекций передаваемых половым путем, определение ВПЧ–инфекции с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) (Ершов и соавт., 2009). При скрининге общей инфицированности ВПЧ среди женщин с различной патологией шейки матки отмечено, что из 1742 обследованных ДНК вируса папилломы выявлен у 654 (37,5%) в возрасте от 20 до 61 года (средний возраст составил $31,8 \pm 3,7$). Среди обследованных пациенток 68,9% (451) составили молодые женщины в возрасте 20-30 лет, при этом 37,5% (245) - пациентки в возрастном

диапазоне от 20 до 25 лет, и 31,5% (206) - пациентки от 26 до 30 лет включительно. Пациентки в возрасте от 31 до 40 лет в группе составили 19,1% (125), от 41 до 49 лет – 7,5% (49), старше 50 лет составили 4,4% (29). При этом забор материала с экзо- и эндоцервикса при взятии онкоцитологии проводился цитощетками (cervex-brush) с применением ВПЧ-тестирования. Следует учесть, что выявление ВПЧ высокого канцерогенного риска часто служит «пусковым механизмом» тщательного обследования инфицированных женщин и своевременной диагностики CIN, пре- и микроинвазивного рака (Короленкова, 2010). Среди них у 248 (37,9%) женщин при расширенной кольпоскопии отмечены аномальные кольпоскопические картины, в виде шиповидных выростов эпителия, мозаики, пунктуации, йод негативных зон, атипических сосудов. В этих зонах выполнена прицельная биопсия, выявлено 67 (10,2%) случаев цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN): 14 – CIN I степени, 10 – CIN II, 43 – CIN III степени (11 – дисплазий 3 степени и 32 случая – рака in situ). Фоновые заболевания шейки матки (ФЗШМ) у женщин с ВПЧ-инфекцией составили 89,8% случаев. Трансформация в дисплазию 3 степени и рак in situ в группе обследования произошла в 43 наблюдениях (6,6%).

Проведенный клинико-эпидемиологический анализ 1800 женщин с РШМ за 1998-2012 гг. показал, что пик заболевания отмечен в возрасте 31-40 лет и 41-50 лет. В тоже время, пик уровня инфицированности ВПЧ у женщин РК наблюдается в 18-25 и 26-30 лет, а затем падает до 2%, что согласуется с данными F.X. Bosch et al. (2002). В группе с фоновыми патологиями шейки матки количество ВПЧ положительных лиц составляет 33,7% (587) на 1742 обследованных пациентов. При этом больные с CIN (67) шейки матки в группе обследованных женщин (n=1742) составляют всего 3,8% (по данным скрининга). Генотипы вируса папилломы среди ВПЧ-позитивных женщин были представлены: 16 тип – 44,9% случаев, 33 – 15,6%, 18 – 13,3%, 31 – 11,8%, 33+74 тип – 1,2%, 31+74 тип – 1,1%, сочетание 31+33 типа – 6,1% и другие 6,0%, что согласуется с данными литературы (Dunne et al., 2008; Lazarczyk et al., 2009).

Заключение. Таким образом, соотношение уровня инфицированности вирусом папилломы и заболеваемостью РШМ у женщин разного возраста

дает врачу информацию, прежде всего, о возможности проведения мер первичной и вторичной профилактики. С другой стороны проведенное исследование показало, что только комплексный подход позволит снизить частоту заболеваемости и смертности от РШМ, при этом важной задачей является внедрение скрининговой программы по выявлению ВПЧ–инфекции. В качестве основного метода диагностики РШМ следует применять кольпоскопию в сочетании с цитологическим исследованием соскобов с поверхности шейки матки и из цервикального канала. При выявлении атипичного эпителия выполнять прицельную биопсию с последующим морфологическим исследованием полученных образцов. Комплексное использование этих методов в условиях ЖК позволяет иметь раннюю диагностику 92,9% из числа обратившихся женщин и дает возможность практического исключения запущенных вариантов РШМ при условии «охвата» данным алгоритмом не менее 70-80% женщин в РК. Решающим фактором, непосредственно влияющим на эффективность цитологического скрининга, является широта охвата скринингом женского населения, что диктует необходимость формирования государственной системы программы профилактики РШМ.

Литература:

1. *Ашрафян Л.А., Киселев В.И.* Современные возможности профилактики и ранней диагностики предрака и рака репродуктивных органов // Акушерство и гинекология. 2009. № 4. С. 24–29.
2. *Бахидзе Е.В., Аршавская И.Л.* Роль вируса папилломы человека в диагностике, мониторинге и прогнозе рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 3 (51). С. 34–40.
3. *Бахлаев И.Е., Ковчур П.И., Михетько А.А., и др.* Рак шейки матки в Карелии // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22, № 1. С. 22–28.
4. *Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии. М.: Медицина, 1989. С. 173–464.
5. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т.22. № 3, прил. 1. С. 54–92.
6. *Ершов Ф.И., Ковчур П.И., Бахлаев И.Е.* Применение аллокина-альфа в комплексной терапии папилломавирусной инфекции шейки матки // Акушерство и гинекология. 2009. № 2. С. 67–70.
7. *Ковчур П.И., Бахлаев И.Е., Тумашевич А.А., и др.* Диагностика преинвазивного рака шейки матки у женщин, проживающих в Республике Карелия // Известия Самарского научного центра РАН. 2012. Т. 14. № 5(2). С. 369–372.

8. *Козаченко В.П.* Современные возможности предупреждения рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2007. № 3. С. 47–48.
9. *Короленкова Л.И.* Ассоциированные с инфекцией вируса папилломы человека маркеры возникновения и прогрессии цервикальных интраэпителиальных неоплазий: от научных разработок к клинической практике // Опухоли женской репродуктивной системы. 2010. № 4. С. 64–70.
10. *Мерабишвили В.М., Лалианци Э.И., Субботина О.Ю.* Рак шейки матки: заболеваемость, смертность (популяционное исследование) // Вопросы онкологии. 2012. Т. 58. № 1. С. 41–44.
11. *Новик В.И.* Скрининг рака шейки матки // Практическая онкология. 2010. Т. 11. № 2. С. 66–73.
12. *Bosch F.X., Lorinz A., Munoz N., et al.* The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J. Clin. Pathol. 2002. Vol. 55. № 4. P. 244–265.
13. Cancer in Finland 2002 and 2003. Cancer Society of Finland. Helsinki, 2005. №66. P.11– 57.
14. *Dunne E.F., Datta S.D., E. Markowitz L.* A review of prophylactic human papillomavirus vaccines: recommendations and monitoring in the US //Cancer. 2008. Vol. 113. P. 2995-3003.
15. *Lazarczyk M., Cassonet P., Pons C., et al.* The EVER proteins as natural barrier against papillomavirus: a new insight into the pathogenesis of human papillomavirus infections //Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2009. Vol. 73. P. 348-370.
16. *Nagai Y., Maehama T., Asato T., et al.* Persistence of HPV-infection after therapeutic conization for CIN3. Persistence of HPV-infection after therapeutic conization for CIN3 // Gynecol. Oncol. 2000. Vol. 79. № 2. P. 294–299.

СУТОЧНЫЕ РИТМЫ БИОГЕННЫХ АМИНОВ В ГИПОТАЛАМУСЕ САМОК КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ, ВЫЗВАННОГО ВВЕДЕНИЕМ КАНЦЕРОГЕНА 1,2- ДИМЕТИЛГИДРАЗИНА, И ИХ КОРРЕКЦИЯ МЕЛАТОНИНОМ И ПЕПТИДНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПИНЕАЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КОРЕНЕВСКИЙ А.В., МИЛЮТИНА Ю.П., ЗАЛОЗНЯЯ И.В., КЕРКЕШКО Г.О., АРУТЮНЯН А.В.

РОССИЯ, НИИ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ ИМ. Д.О. ОТТА СЗО РАМН, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

A.KORENEVSKY@YANDEX.RU

Активность многих физиологических и биохимических процессов у млекопитающих претерпевает суточные или циркадианные изменения. Центральными биологическими часами, осуществляющими контроль над циркадианными ритмами организма, являются супрахиазматические ядра (СХЯ) гипоталамуса. В этой структуре обнаружены эндогенные, обусловленные генетическими механизмами, изменения ряда показателей (уровень нейромедиаторов, электрическая и метаболическая

активность), которые протекают с периодом, приблизительно равным 24 ч. Основным стимулом, позволяющим СХЯ синхронизировать свои эндогенные ритмы с 24-часовым геофизическим дневным циклом, является уровень освещенности, информацию о котором СХЯ получают от сетчатки глаза через ретиногипоталамический тракт. Изменение светового режима (например, смещение темного времени суток на несколько часов) приводит к соответствующим фазовым сдвигам циркадианных ритмов в нейронах СХЯ (van Esseveldt et al., 2000). Среди функций организма, регулируемых СХЯ, находится суточный ритм синтеза и секреции мелатонина в пинеальной железе с повышением уровня этого гормона в крови в темное время суток (Foulkes et al., 1997). В свою очередь мелатонин через свои рецепторы в СХЯ способен оказывать модулирующее влияние на эндогенные биоритмы в этих структурах (Gillette, McArthur, 1996). Установлена критическая роль СХЯ как для суточных ритмов секреции гонадотропинов, так и для преовуляторного повышения их содержания в крови (Horvath et al., 1998). Обнаружен моносинаптический путь, связывающий нейроны СХЯ с гонадолиберинергическими нейронами медиальной преоптической области (МПО) гипоталамуса (van Esseveldt et al., 2000). Предполагается также наличие мультисинаптического пути между СХЯ и срединным возвышением (СВ) гипоталамуса – основным нейрогемальным органом, выделяющим гонадолиберин (гонадотропин-релизинггормон, ГнРГ) в портальную кровеносную систему гипофиза (Horvath, 1997). Характерно, что в МПО и СВ, также как и в СХЯ, наблюдаются циркадианные колебания различных показателей. Так, ранее нами было обнаружено наличие суточных изменений содержания ГнРГ и контролирующих его секрецию нейромедиаторов – норадреналина (НА) в МПО и дофамина (ДА) в СВ с аркуатными ядрами (Арк) гипоталамуса (Арутюнян и соавт., 1998; Разыграев и соавт., 2010).

В последние годы интенсивно изучается связь циркадианной системы организма и процесса канцерогенеза, причем в большинстве работ исследуются нарушения циркадианных ритмов на поздних сроках канцерогенеза. Собрано большое количество сведений, касающихся изменений в процессе канцерогенеза различных суточных ритмов у

животных и человека. Однако в литературе на сегодняшний день содержится достаточно скудный массив данных, свидетельствующих о воздействии канцерогенеза на суточные ритмы различных нейромедиаторов в основном их водителе – СХЯ и связанных с этими ядрами гипофизотропных гипоталамических областях, таких как МПО и СВ. Все большее внимание исследователей привлекают сведения о важной роли пинеальной железы и продуцируемого ею мелатонина в развитии злокачественных новообразований. Пинеалэктомия способствует развитию опухолей, тогда как введение мелатонина тормозит их возникновение и рост. Исследования прошлых лет показали, что мелатонин тормозит канцерогенез, вызванный 1,2-диметилгидразином (ДМГ) – агентом, избирательно и с высокой частотой вызывающим опухоли кишечника у крыс (Анисимов и соавт., 2000). Однако экзогенно введенный мелатонин способен вызывать ряд негативных эффектов у экспериментальных животных, в частности, при применении его на фоне нормального синтеза эндогенного мелатонина (Арутюнян и соавт., 2003). В связи с этим в настоящем исследовании представлялось целесообразным использовать соединения, которые способны стимулировать синтез и (или) синхронизировать секрецию эндогенного мелатонина, не оказывая при этом побочного действия. К ним, в частности, относится полипептидный препарат из пинеальной железы крупного рогатого скота эпیتالамин и синтезированный на основании исследования его аминокислотного состава тетрапептид эпیتالон (Ala-Glu-Asp-Gly), которые обладают геропротекторными и антиоксидантными свойствами.

Целью настоящей **работы** явилось изучение в экспериментах на половозрелых самках крыс влияния однократного введения обладающего канцерогенными свойствами ксенобиотика ДМГ на суточные ритмы содержания НА и ДА в МПО и СВ-Арк (модель преждевременного старения репродуктивной функции), а также возможности, в случае проявления канцерогеном нейротоксичных свойств, последующей коррекции выявленных нарушений с помощью мелатонина и двух препаратов пинеальной железы – эпیتالамина и эпیتالона.

Материалы и методы. Экспериментальная работа была проведена на 240 половозрелых самках крыс линии Wistar с массой тела 180-220 г (возраст

6-7 месяцев) и четырехдневным эстральным циклом (питомник «Рапполово» РАМН, Санкт-Петербург, Россия). Лабораторные животные содержались в стандартных помещениях вивария с искусственной вентиляцией, оборудованного в соответствии с санитарными требованиями №1045-73 от 06.04.73 (Белоусов, 2005), в клетках размером 62х44х25 см по 5 животных при температуре окружающего воздуха 22 ± 2 °С. Световой режим содержания животных в виварии – циклическое освещение. Крысы получали стандартный готовый лабораторный корм (ЗАО «Волосовский комбикормовый завод», г. Волосово, Ленинградская обл., Россия) и имели неограниченный доступ к отстоянной водопроводной воде. Все опыты на лабораторных животных выполнялись в соответствии с принципами гуманности, изложенными в директиве Европейского Сообщества №86/609 ЕС. Все экспериментальные животные были разделены на 8 групп по 30 животных в каждой группе. Контрольным животным (первая группа) вводили физиологический раствор. Вторую группу составили животные, подвергшиеся однократному введению ДМГ (Sigma, США). Мелатонин, эпیتالон и эпیتالамин вводили как отдельно (третья, четвертая и пятая группы), в течение четырех дней, так и на фоне введения канцерогена (шестая, седьмая и восьмая группы). Канцероген, растворенный *ex tempore* в физиологическом растворе, вводили подкожно, утром (в 3 ч циркадианного времени, отсчитываемого от начала дневной фазы искусственных суток, поддерживаемых в виварии, далее – ЦВ), накануне дня проэструса, в дозе 21 мг/кг массы (в расчете на основание). Мелатонин вводили вечером (в 10 ч ЦВ) в дозе 1 мг/кг массы. Эпیتالон и эпیتالамин вводили в дневное время (в 6 ч ЦВ) в дозе 2 мкг/кг массы и 1 мг/кг массы, соответственно. Все препараты вводили внутрибрюшинно, в объеме 0,25 мл. Декапитацию экспериментальных животных осуществляли на стадии проэструса с началом в 5, 9:30 и 11 ч ЦВ. Стадии эстрального цикла животных в день декапитации определяли по соотношению клеток трех типов, присутствующих во влагалищных мазках (Marcondes et al., 2002). Правильность определения стадий эстрального цикла подтверждали *post mortem*, измеряя массу яичников и визуально оценивая степень обводненности матки. Дополнительно в сыворотке крови определяли уровень половых стероидов (эстрадиол, прогестерон) с использованием радиоиммунного метода (Jurjens et al.,

1975; Smith et al., 1975). Из мозга декапитированных животных выделяли гипоталамические структуры (МПО, СВ-Арк). Топографическая идентификация анатомических образований осуществлялась с использованием атласов анатомии головного мозга крыс (Paxinos, Watson, 1982). После выделения структуры замораживали в жидком азоте и хранили при температуре -70°C до начала анализа. Количественный анализ биогенных аминов в исследуемых областях гипоталамуса проводили методом обращеннофазовой ВЭЖХ с электрохимическим детектированием, как описано в (Arutjunyan et al., 2012). Статистическую обработку данных выполняли с использованием однофакторного дисперсионного анализа и t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. В исследованных областях гипоталамуса 6-7-месячных самок крыс в норме было подтверждено наличие суточных ритмов содержания НА и ДА. Так, в МПО уровень НА претерпевал суточные изменения с отмеченным нами ранее (Корневский и сотр., 2007) повышением содержания этого нейромедиатора в дневное время ($24,3 \pm 1,5$ нг/мг белка) по сравнению с его утренним значением ($20,4 \pm 1,4$ нг/мг белка) и последующим достоверным ($p < 0,05$) снижением этого показателя в вечернее время ($20,9 \pm 0,9$ нг/мг белка). В СВ-Арк наблюдалась достоверная суточная динамика содержания ДА. Уровень нейромедиатора составил: $5,2 \pm 0,4$ нг/мг белка в 5 ч ЦВ, $8,4 \pm 0,8$ нг/мг белка в 9:30 ч ЦВ ($p < 0,01$) и $8,2 \pm 1,1$ нг/мг белка в 11 ч ЦВ ($p < 0,05$), то есть минимальное значение уровня нейромедиатора отмечалось в утреннее время, что также согласуется с данными, полученными нами ранее (Корневский и сотр., 2007).

При введении канцерогена ДМГ нормальная суточная динамика содержания НА в МПО нарушалась, при этом уровень нейромедиатора сохранялся практически одинаковым во всех трех исследованных временных точках. Так, в 5 ч, 9:30 ч и 11 ч ЦВ содержание этого биогенного амина составило: $18,7 \pm 1,2$ нг/мг белка, $18,4 \pm 2,1$ нг/мг белка и $20,3 \pm 1,6$ нг/мг белка, соответственно. Необходимо отметить, что в утреннее и вечернее время содержание НА при введении канцерогена достоверно не отличалось от такового в группе контроля, тогда как в 9:30 ч ЦВ отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания этого биогенного амина в

опытной группе по сравнению с контрольной. В СВ-Арк под воздействием ДМГ отмечался сходный эффект нарушения суточных ритмов содержания другого нейромедиатора – ДА. Так, уровень этого биогенного амина в 5 ч ЦВ составил $13,8 \pm 1,1$ нг/мг белка, что существенно не отличалось от данных, полученных в 9:30 ч и 11 ч ЦВ, где уровень нейромедиатора был равен $13,2 \pm 1,5$ нг/мг белка и $14,0 \pm 1,6$ нг/мг белка, соответственно.

При введении животным мелатонина были обнаружены суточные ритмы содержания НА в МПО и ДА в СВ-Арк, сходные с таковыми в группе контроля. Так, были отмечены резкий подъем уровня НА в интервале времени с 5 ч ($19,1 \pm 1,8$ нг/мг белка) до 9:30 ч ЦВ ($25,8 \pm 1,7$ нг/мг белка) ($p < 0,05$) и характерный для контрольных животных выраженный спад содержания этого нейромедиатора к 11 ч ЦВ ($20,0 \pm 1,4$ нг/мг белка) ($p < 0,05$). Также как и в контрольной группе животных, было отмечено достоверное ($p < 0,001$) повышение содержания ДА в интервале времени с 5 ч ($7,7 \pm 0,5$ нг/мг белка) до 9:30 ч ЦВ ($12,3 \pm 0,8$ нг/мг белка) с сохранением ($p < 0,01$) этого уровня вплоть до 11 ч ЦВ ($11,5 \pm 1,0$ нг/мг белка). При сочетанном введении ДМГ и мелатонина нами была выявлена суточная динамика содержания НА в МПО, практически не отличающаяся от суточного ритма содержания нейромедиатора в группе животных, получавших только инъекции мелатонина. Так, уровень этого биогенного амина составил: $19,1 \pm 1,9$ нг/мг белка в 5 ч ЦВ, $24,6 \pm 2,0$ нг/мг белка в 9:30 ч ЦВ и $19,0 \pm 2,1$ нг/мг белка в 11 ч ЦВ. При анализе динамики содержания ДА в СВ-Арк в тех же условиях также был отмечен суточный ритм, сходный с таковым в группе контрольных животных и группе животных, получавших только инъекции мелатонина. Уровень нейромедиатора в 5 ч, 9:30 ч и 11 ч ЦВ составил, соответственно, $6,5 \pm 0,4$ нг/мг белка, $9,5 \pm 0,4$ нг/мг белка и $10,0 \pm 0,2$ нг/мг белка. Подобный же положительный эффект отмечался при сочетанном введении ДМГ и эпителина, который в МПО оказался более эффективным по сравнению с эпителином. Изучение эффекта последнего препарата выявило наличие у него прогонадотропного эффекта на уровне СВ-Арк, который выражался в восстановлении характера суточного ритма содержания другого нейромедиатора – ДА, нарушенного под воздействием канцерогена, при этом эпителин сохранял низким уровень этого нейромедиатора в 5 ч ЦВ ($12,4 \pm 0,6$ нг/мг белка) с характерным

($p < 0,05$) повышением его содержания к 9:30 ч ЦВ ($16,5 \pm 1,3$ нг/мг белка) и к 11 ч ЦВ ($17,5 \pm 2,0$ нг/мг белка).

Полученные результаты свидетельствуют о нарушении под действием канцерогена ДМГ суточных ритмов содержания нейромедиаторов НА и ДА в гипоталамических областях, ответственных за синтез и секрецию ГнРГ. Этот эффект ДМГ может являться либо следствием его непосредственного воздействия на исследуемые гипоталамические зоны, либо быть опосредованным влиянием на нервные и эндокринные механизмы, регулирующие уровень нейромедиаторов и их суточную ритмику в указанных гипоталамических областях. Ранее в опытах на крысах было показано, что ДМГ обладает антигонадотропным эффектом, который может быть обусловлен воздействием канцерогена как непосредственно на половые железы, так и на гипоталамо-гипофизарное звено регуляции репродуктивной системы (Анисимов и сотр., 2000). Рассматривая зависимость суточной динамики содержания биогенных аминов, участвующих в процессах синтеза и секреции ГнРГ, от различных факторов, таких как фон половых стероидов в крови, работа циркадианного осциллятора и уровень освещенности, необходимо отметить, что значительную роль в гипоталамо-гипофизарной регуляции репродуктивной функции играет гормон пинеальной железы мелатонин. Так, например, он влияет на порог чувствительности гипоталамических структур к эстрогенам. Кроме того, хорошо известно, что мелатонин играет важную роль в формировании суточных и сезонных биоритмов (Pandi-Perumal et al., 2005). Мелатонин способен корректировать эндогенные ритмы, генерируемые СХЯ, в соответствии с ритмами, существующими во внешней среде. Воздействуя на СХЯ и через них на нейромедиаторные системы, участвующие в процессах синтеза и секреции ГнРГ, мелатонин, вероятно, участвует в синхронизации преовуляторного пика секреции ГнРГ и гонадотропинов с 24-часовым дневным циклом (Chiba et al., 1994; Rasmussen, 1993). Можно полагать, что подобным действием обладают также и исследованные нами эпителин и эпителин, способные стимулировать синтез и (или) синхронизировать секрецию эндогенного мелатонина (Арутюнян и сотр., 2003). Как показывают результаты данного исследования, применение мелатонина и препаратов пинеальной железы

в той или иной степени замедляло преждевременное старение репродуктивной системы, вызванное однократной инъекцией канцерогена ДМГ и проявляющееся в нарушении характерной для молодого организма суточной динамики содержания нейромедиаторов в гипоталамических областях, ответственных за синтез и секрецию ГнРГ. Снижение уровня мелатонина в пинеальной железе в ночные часы, вызванное однократным введением ДМГ, сходно с его естественным снижением в процессе старения (Арутюнян и сотр., 2001; Arutjunyan et al., 2001).

В настоящей работе не ставилась задача изучения конкретных механизмов, посредством которых пинеальная железа в норме влияет на катехоламинергические системы гипоталамуса, принимающие участие в реализации преовуляторного пика секреции ГнРГ, так как для этого более правильным методическим подходом явилось бы проведение исследования с использованием пинеалэктомированных животных. Однако достаточно интересным представлялось изучение влияния экзогенно введенного мелатонина, а также соединений, способных стимулировать синтез и (или) синхронизировать секрецию эндогенного мелатонина при предполагаемом снижении функциональной активности пинеальной железы, что наблюдается, например, при старении или при канцерогенезе.

Литература:

1. Анисимов В. Н., Забежинский М. А., Попович И. Г. Мелатонин угнетает канцерогенез толстой кишки, индуцируемый 1,2-диметилгидразином у крыс: эффекты и возможные механизмы // *Вопр. онкол.* 2000. Т. 46. № 2. С. 136-148.
2. Арутюнян А. В., Керкешко Г. О., Анисимов В. Н. и др. Нарушение циркадианных ритмов биогенных аминов в гипоталамусе крыс при введении 1,2-диметилгидразина // *Вопр. онкол.* 2001. Т. 47. №5. С. 608-615.
3. Арутюнян А. В., Степанов М. Г., Керкешко Г. О., Айламазян Э. К. Нарушение гипоталамической регуляции репродуктивной функции при воздействии нейротоксических соединений и мелатонина // *Журн. акуш. и женск. бол.* 2003. Т. 52. №2. С. 77-85.
4. Арутюнян А. В., Степанов М. Г., Корневский А. В. Нарушение нейромедиаторного звена гипоталамической регуляции репродуктивной функции под влиянием нейротоксических ксенобиотиков // *Нейрохимия.* 1998. Т. 15. № 4. С. 264-270.

5. Белоусов Ю. Б. Этическая экспертиза биомедицинских исследований: Практические рекомендации. М.: ОКИ. 2005.
6. Корневский А. В., Милютин Ю. П., Степанов М. Г. и др. О взаимосвязи циркадианных и овариальных циклов в гипоталамической регуляции репродукции (экспериментальное исследование) // Журн. акуш. и женск. бол. 2007. Т. 56. №4. С. 24-30.
7. Разыграев А. В., Милютин Ю. П., Корневский А. В. и др. Динамика содержания катехоламинов в гипоталамических структурах самок крыс в преовуляторный период // Журн. акуш. и женск. бол. 2010. Т. 59. №4. С. 76-80.
8. Arutjunyan A. V., Kerkeshko G. O., Anisimov V. N. et al. Disturbances of diurnal rhythms of biogenic amines contents in hypothalamic nuclei as an evidence of neurotropic effects of enterotropic carcinogen 1,2-dimethylhydrazine // Neuroendocrinol. Lett. 2001. Vol. 22. No. 4. P. 229-237.
9. Arutjunyan A., Kozina L., Milyutina Yu. et al. Melatonin and pineal gland peptides are able to correct the impairment of reproductive cycles in rats // Curr. Aging Sci. 2012. Vol. 5. No. 3. P. 178-185.
10. Chiba A., Akema T., Toyoda J. Effects of pinealectomy and melatonin on the timing of the proestrous luteinizing hormone surge in the rat // Neuroendocrinology. 1994. Vol. 59. No. 2. P. 163-168.
11. Foulkes N. S., Borjigin J., Snyder S. H., Sassone-Corsi P. Rhythmic transcription: the molecular basis of circadian melatonin synthesis // Trends Neurosci. 1997. Vol. 20. P. 487-492.
12. Gillette M. U., McArthur A. J. Circadian actions of melatonin at the suprachiasmatic nucleus // Behav. Brain Res. 1996. Vol. 73. P. 135-139.
13. Horvath T. L. Suprachiasmatic efferents avoid phenestrated capillaries but innervate neuroendocrine cells, including those producing dopamine // Endocrinology. 1997. Vol. 138. No. 3. P. 1312-1320.
14. Horvath T. L., Cela V., van der Beek E. M. Gender-specific apposition between vasoactive intestinal peptide-containing axons and gonadotrophin-releasing hormone-producing neurons in the rat // Brain Res. 1998. Vol. 795. No. 1-2. P. 277-281.
15. van Esseveldt K. E., Lehman M. N., Boer G. J. The suprachiasmatic nucleus and the circadian time-keeping system revisited // Brain Res. Rev. 2000. Vol. 33. No. 1. P. 34-77.
16. Jurjens H., Pratt J. J., Woldring M. G. Radioimmunoassay of plasma estradiol without extraction and chromatography // J. Clin. Endocrinol. Metabolism. 1975. Vol. 40. P. 19-25.
17. Marcondes F. K., Bianchi F. J., Tanno A. P. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations // Braz. J. Biol. [online]. 2002. Vol.62, No. 4a [cited 2013-05-27]. P. 609-614.
18. Pandi-Perumal S. R., Zisapel N., Srinivasan V., Cardinali D. P. Melatonin and sleep in aging population // Exp. Gerontol. 2005. Vol. 40. No. 12. P. 911-925.
19. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Sydney: Academic Press, 1982.
20. Rasmussen D. D. Diurnal modulation of rat hypothalamic gonadotropine-releasing hormone release by melatonin in vitro // J. Endocrinol. Invest. 1993. Vol. 16. No. 1. P. 1-7.

21. *Smith A. R., Pévet P., van de Kar L., van Oostrom R.* Effect of gonadotropic hormones on the rat pineal gland. A fluorescence histochemical and biochemical study // *J. Neural Transm.* 1975. Vol. 36. P. 217-226.

НЕЛИНЕЙНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЭЛЕКТРОМИОГРАММЫ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ¹¹

Кузьмина А.П., Мирошниченко Г.Г., Мейгал А.Ю.

Россия, Петрозаводский государственный университет

MEIGAL@PETSU.RU

Введение. Шизофрения на сегодняшний день является одним из наиболее социально-значимых хронических заболеваний. Шизофренией страдает 1 % населения, вне зависимости от степени развития страны. Согласно наиболее распространенной на настоящий момент гипотезе, в основе симптомов шизофрении лежит повышенная продукция дофамина в мезокортикальном и мезолимбическом тракте и повышение плотности D2-рецепторов. Так как дофаминовые рецепторы играют важную роль в регуляции мышечного тонуса (Double, Crocker, 1995), мы предположили, что гиперпродукция дофамина и повышение чувствительности рецепторов к нему при шизофрении может, помимо психических процессов, также влиять на электромиограмму (ЭМГ).

Ранее отмечалось, что у больных шизофренией есть моторные нарушения в виде общего моторного недоразвития и снижения мышечного тонуса у детей с высоким риском развития шизофрении (Fish, 1977), атаксия, экстрапирамидные нарушения, патологические локомоторные феномены (Горюнова, 1994), дискинезии (Puri et al., 1999), асимметрия возбудимости моторных нейронов (Goode, Manning, 1988), ослабленная моторная реорганизация и недостаточная пластичность ЦНС (Daskalakis et al., 2008).

11 Исследование проведено при поддержке Программы стратегического развития на 2012-2016 годы «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития».

Whatmore и Ellits (1958) на основании ЭМГ-обследования продемонстрировали более высокий уровень двигательной активности у больных шизофренией, который обозначили как "hyperponesis". Crayton et al. (1977) выявили повышение плотности волокон и количества единичных мышечных потенциалов на одну двигательную единицу (ДЕ) и сделали вывод о наличии у больных психозами процессов деиннервации-реиннервации (спраутинга). У детей, больных шизофренией, снижена как фаза опоры, так и фаза переноса при ходьбе (Bannon et al, 1981). Flyct et al. (2000) при помощи ЭМГ и биопсии мышц выявили у части пациентов «патологическую макро-ЭМГ», что выражалось в виде повышенной амплитуды потенциалов ДЕ, что однако не коррелировало с изменениями, выявленными при биопсии мышц.

Интересно, что у больных паркинсонизмом (с дефицитом дофамина) наблюдаются специфические изменения на ЭМГ в виде ее кластеризации. Выявлено, что это приводит к изменению многих нелинейных параметров ЭМГ (снижение энтропии и корреляционной размерности, росту процента детерминизма). В определенном смысле, ЭМГ при болезни Паркинсона более предсказуема, менее сложна и более регулярна (Meigal et al., 2019, 2012). Таким образом, нам представлялось принципиально важным исследовать нейромышечный статус у больных шизофренией при помощи современных нелинейных параметров ЭМГ. Гипотеза заключается в том, что избыток дофамина у больных шизофренией может привести к изменениям, противоположным таковым у больных паркинсонизмом. Также, нам представлялось важным исследовать внутригрупповые различия среди больных. В этой связи, мы разделили всю популяцию больных на подгруппы больных с ремиссией (SR, schizophrenia/remission), с острым психозом (SAP, schizophrenia/acute psychosis), в которой в свою очередь были выделены подгруппы пациентов с кататонией (SAP-K), никогда не получавших антипсихотики (SAP-APN, antipsychotic naïve).

Методика. Группа SAP (n=61, для SAP-APN n=10, для SAP-K n=8) были обследованы в условиях Республиканской психиатрической больницы (пос. Матросы, Республика Карелия). Группа SR (n=11) обследованы в Республиканском психоневрологическом диспансере (г. Петрозаводск). У всех пациентов с психотическим обострением наблюдались психотические

симптомы, такие как бред, галлюцинации, психомоторный ступор или возбуждение, дезорганизация поведения, отсутствие критики к болезненным переживаниям. Длительность психотического ухудшения на момент обследования составляла от нескольких дней до нескольких недель. В группе SAP выделены две подгруппы – больные шизофренией с психотическим обострением, никогда не получавшие антипсихотики - SAP-APN (n=9) и больные с кататоническим синдромом - SAP-K (n=7).

Кататонический синдром в основном проявлялся субступором с заторможенностью, каталепсией («восковой гибкостью»), элементами мутизма и обычно сочетался с бредовыми и/или галлюцинаторными переживаниями. Обследование больных шизофренией, никогда ранее не получавших антипсихотики и отнесение их в отдельную подгруппу представляется нам целесообразным для того чтобы иметь возможность оценить чем обусловлены выявляемые изменения - собственно заболеванием или проводимой антипсихотической терапией.

В группу больных шизофренией в ремиссии нами включались пациенты вне психотического ухудшения, чье стабильное состояние сохранялось как минимум 6 месяцев. В обследуемую популяцию больных шизофренией мы не включали пациентов, у которых наряду с шизофренией имели место те или иные органические поражения головного мозга в анамнезе – черепно-мозговые травмы, нейроинфекции, алкоголизм, наркомании, сосудистые заболевания головного мозга. Также мы не включали пациентов, которые принимали психотропные препараты кроме антипсихотиков (антидепрессанты, тимостабилизаторы) или корректоры лекарственного паркинсонизма, такие как циклодол. Прием транквилизаторов бензодиазепинового ряда допускался не менее чем за 15 часов до обследования.

Была сформирована контрольная группа (n=43, возраст 18-58 лет) без психических заболеваний. Распределение по возрасту не подчинялось нормальному закону, поэтому для больных мужского и женского пола были построены отдельные гистограммы распределения по возрасту: диапазон от 16 до 60 лет был разбит на 9 отрезков длиной 5 лет, и для каждого отрезка было подсчитано количество больных, попадающих в

данный отрезок. Контрольная группа была подобрана таким образом, чтобы гистограммы для испытуемых каждого пола максимально совпадали с гистограммами для больных.

ЭМГ записывалась с помощью прибора Нейро-МВП 4 (ООО НейроСофт, Иваново, РФ) с частотой оцифровки 20 кГц и с включенным режекторным фильтром на частоте 50 Гц. Длина записи составляла 1 секунду (20001 отсчёт). Вся обработка и анализ данных, кроме расчета взаимной информации, производились в программе Matlab (MathWorks Inc., Natic, USA). Для расчета взаимной информации была использована программа E. Weeks.

Предварительно был проведён визуальный анализ спектра ЭМГ, и на спектрах некоторых записей были обнаружены резкие пики на частотах, кратных 50 Гц (гармоники). Такая особенность спектра означает наличие наводки от сети питания здания. Для минимизации влияния наводки для каждой записи была определена доля мощности колебаний с частотами, кратными 50 Гц, относительно полной мощности ЭМГ. Записи, для которых гармоники составили более 6,8 % от полной мощности, были исключены из исследования (2 из С и 8 из SAP, из них 1 из SAP-K и 1 из SAP-APN). Критическое значение 6,8 % было получено в результате аналогичного анализа спектра ЭМГ, измеренных ранее у 20 здоровых испытуемых, не вошедших в контрольную группу. Максимальная доля мощности гармоник составила для них 6,8 %. Кроме того, для оставшихся записей была выполнена интерполяция спектра и исключение из него колебаний частотой более 399 Гц: 1) прямым Фурье-преобразованием из сигналов были получены амплитудно-частотная и фазо-частотная характеристики; 2) амплитуды и фазы, соответствующие гармоникам, были заменены значениями, полученными линейной интерполяцией значений слева и справа от них; 3) амплитуды, соответствующие частотам, большим 399 Гц, были заменены нулями; 4) обратным Фурье-преобразованием из преобразованных спектров были получены сигналы. Затем был выполнен детрендинг сигналов (удаление низкочастотных колебаний, связанных с движением конечности) по методу smoothness priors ($\lambda = 10^5$) (Tarvainen et al, 2002).

Для дальнейшего анализа нелинейными методами над сигналами была выполнена операция восстановления (реконструкции) фазового пространства. Значения сигнала $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ были заменены векторами в пространстве размерности m вида $X_i = (x_i, x_{i+T}, x_{i+2T}, \dots, x_{i+(m-1)T})$. Число T называется задержкой (лагом). При верном выборе чисел m и L значения X_i составляют гладкую траекторию в пространстве $\mathbb{R}^m$, соответствующую динамике исследуемой системы. Математическим обоснованием данной процедуры является теорема о вложении Takens-Маñé (Takens, 1980, Маñé, 1980). Также она была пересмотрена Noakes (1991) и Sauer, Yorke и Casdagli (1991). Для определения оптимальной задержки T была использована функция $I(\tau)$, значение которой равно взаимной информации между сигналом и им же, но сдвинутым назад во времени на τ периодов оцифровки (Fraser, Swinney, 1986, Martinerie et al, 1992, Celucci et al., 2003). Для расчёта данной функции была использована программа E. Weeks. В качестве L было выбрано округленное среднее значение первого минимума функции $I(\tau)$ ($T=45$). Для выбора размерности m был использован метод ложных соседей (Celucci et al., 2003, Kennel et al, 1992). Для каждой записи было определено, какую долю f в процентах составляет количество ложных соседей при m от 2 до 15 от количества ложных соседей при $m=1$, затем для каждого m была определена максимальная по всем записям доля f . Минимальное значение m , для которого f не превышала 1 %, было выбрано в качестве размерности фазового пространства ($m=5$).

Полученные траектории были проанализированы с помощью графиков рекуррентности (Marwan et al., 2007). График рекуррентности R - это квадратная матрица размером $N \times N$, где N - количество точек траектории. Элемент матрицы на пересечении строки и столбца равен 1 (черная точка), если точки, соответствующие этим строке и столбцу, удалены друг от друга не более, чем на расстояние ε , и равен 0 (белая точка) в противном случае: $R_{i,j} = \Theta(\varepsilon - \|X_i - X_j\|)$, где $i, j = 1 \dots N$, $\Theta(x)$ — функция Хевисайда, $\|x\|$ — евклидова норма. График рекуррентности позволяет проанализировать, как часто и насколько надолго система возвращается к своим предыдущим состояниям. Поскольку последовательные точки траектории почти всегда

расположены рядом, их близость неинформативна, поэтому нужно рассматривать только пары точек, для которых разность индексов составляет не менее W . При $W > 0$ график рекуррентности имеет вдоль главной диагонали белую полосу шириной $1+2(W-1)$. Для выбора разности W при заданном ε для каждого графика рекуррентности определялась максимальная ширина центральной черной полосы и соответствующее ей значение W_k , где k — номер записи. В качестве W выбиралось удвоенное усредненное по всем записям значение W_k . Пара взаимосвязанных параметров ε и W подбиралась таким образом, чтобы для 95 % записей частота рекуррентности (доля черных точек на графике R) составила не менее 1 % ($\varepsilon \approx 0,117$, $W=375$). Над полученным графиком рекуррентности были выполнен количественный анализ. Были определены частота рекуррентности RR , детерминизм DET , ламинарность LAM , отношение $RATIO=DET/RR$, средняя длина диагональных линий L , время застревания TT , максимальная длина диагональной линии L_{max} , максимальная длина вертикальной линии V_{max} , дивергенция DIV , энтропия $ENTR$, тренд $TREND$ [10]. Для расчета L и TT необходимо было выбрать минимальные учитываемые длины диагональных и вертикальных линий l_{min} и v_{min} . Эти параметры были подобраны таким образом, чтобы дисперсия показателей DET и LAM была максимальна ($l_{min}=25$, $v_{min}=50$). Параметр $\tilde{N}$, необходимый для расчёта показателя $TREND$, был выбран равным $N-50$.

Результаты. Основной результат заключается в том, что группа здоровых испытуемых в целом отличается от группы больных шизофренией. Так, ЭМГ здоровых характеризовалась меньшими, по сравнению с группой SP , значениями большинства (8 из 12, $p < 0,05$) нелинейных параметров (Табл. 1), что свидетельствует о меньшем (примерно 35%) детерминизме (предопределенности) сигнала у здоровых людей по сравнению с больными в состоянии шизофренического психоза (примерно 45 %). Интересно, что группа SR , которая состоит из больных в фазе ремиссии, находится, по данным RQA , между здоровыми и больными в фазе обострения, создавая, таким образом, некий «континуум» переходных состояний между нормальным состоянием и шизофренией. Можно сделать предварительный вывод о чувствительности метода RQA к тяжести нервно-мышечных изменений при шизофрении.

Таблица 1

Параметры RQA в исследованных группах.

Параметр	Группа						
	C	SR	SAP	SAP-O	SAP_A PN	SAP_K	S
T	39,8	49,7**	46,6**	47,6**	40,8	48,7	47,1 ***
RR	0,049	0,048	0,061	0,062	0,068	0,047	0,059
DET	0,350	0,402	0,470**	0,475 **	0,456	0,459	0,458**
LAM	0,244	0,272	0,358**	0,357*	0,338	0,390*	0,344*
RATIO	10,9	14,4	11,9	12,6	10,1	10,9	12,4
L	52,5	57,9	60,8*	61,7*	59,9	57,6	60,3*
TT	75,5	79,4	85,4*	85,9	82,9	86,3*	84,4
LMAX	422	465	544*	552	558	481	530*
VMAX	351	377	520**	522*	492	545*	495*
DIV	2,85 E-03	2,63 E-03	2,36 E-03*	2,39 E-03	2,30 E-03	2,23 E-03	2,40 E-03*
ENTR	4,05	4,14	4,24*	4,25*	4,21	4,23	4,23*
TREND	-2,53 E-08	-1,86 E-07	-1,41 E-07	5,00 E-09	-6,87 E-07	-2,07 E-07	-1,48 E-07

Примечание: группа S - все больные шизофренией, SAP-O - SAP, кроме SAP-APN и SAP-K.
* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля (C). Значения SD не показаны.

Было бы логично предположить, что увеличение содержания дофамина (при шизофрении) вызывает изменения на ЭМГ, противоположные таковым при его дефиците (при паркинсонизме), то есть снижение детерминизма ЭМГ-сигнала. Нами, напротив, показано, что значения нелинейных параметров, по-разному оценивающих детерминизм, увеличиваются у больных шизофренией. Это может быть связано с терапией антипсихотиками, основное фармакологическое действие которых связано с блокадой дофаминовых рецепторов, что может привести к лекарственному паркинсонизму (drug induced parkinsonism). Вероятно, основной эффект шизофрении на ЭМГ проявляется на уровне отдельных двигательных единиц в виде денервации/реиннервации мышечных волокон (спраутинга), что приводят к появлению "гигантских" потенциалов ДЕ (до 1000 мкВ), которые могут приводить к появлению большей ритмичности на ЭМГ. С другой стороны, сильный детерминизм

ЭМГ-сигнала может свидетельствовать о повышенной синхронизации активности ДЕ. В этой связи, требуется проведение исследования двигательной системы у больных шизофренией на уровне отдельных ДЕ.

Известно, что симптоматика шизофрении зависит от сезона года. Было бы интересно исследовать, меняется ли и временная структура ЭМГ при смене сезона (весной, осенью). Также, необходимо проследить изменения потенциалов отдельных ДЕ в тех же группах больных шизофренией при селективной ЭМГ.

Литература:

1. Горюнова А.В. Двигательные нарушения и их коррекция у детей из группы высокого риска по развитию шизофрении в раннем возрасте // Журнал невропатологии и психиатрии. 1994. Т. 94. №4. С.72-76.
2. Bannon M., Quanbury A., Cantor S., The gait of hypotonic schizophrenic children // Dev. Med. Child Neurol. 1981. V. 23. №6. P. 770-777.
3. Celucci C. J., Albano A. M., Rapp P. E., Comparative Study of Embedding Methods // Physical Review. 2003. V.E67. №6. 66210.
4. Crayton J. W., Stålberg E., Hilton-Brown P., The motor unit in psychotic patients: a single fibre EMG study // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1977. V.40. №5. P. 455-463.
5. Daskalakis Z. J., Christensen B. K., Fitzgerald P. B., Chen R., Dysfunctional neural plasticity in patients with schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. 2008. V.65. №4. P. 378-385.
6. Double K. L., Crocker A. D., Dopamine receptors in the substantia nigra are involved in the regulation of muscle tone // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1995. V.92. №5. P. 1669-1673.
7. Fish B., Neurobiologic antecedents of schizophrenia in children. Evidence for an inherited, congenital neurointegrative defect // Arch. Gen. Psychiatry. 1977. V.34. №11. P. 1297-1313.
8. Flyckt L., Borg J., Borg K., Ansved T., Edman G., Bjerkenstedt L., Wiesel F. A., Muscle biopsy, macro EMG, and clinical characteristics in patients with schizophrenia // Biol. Psychiatry. 2000. V.47 №11. P. 991-999.
9. Fraser A. M., Swinney H. L., Independent coordinates for strange attractors from mutual information // Physical Review. 1986. V.33, P. 1134.
10. Goode D. J., Manning A. A., Specific imbalance of right and left sided motor neuron excitability in schizophrenia // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1988. V.51. №5. P. 626-629.
11. Kennel M. B., Brown R., Abarbanel H. D. I., Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction // Physical Review 1992. V.45. P. 3403.
12. Mañé R., Dynamical Systems and Turbulence, Lecture Notes in Mathematics V. 898. Springer-Verlag: New York, 1980. P. 230-242.

13. *Martinerie J. M., Albano A. M., Mees A. I., Rapp P. E.*, Mutual Information, Strange Attractors, and the Optimal Estimation of Dimension // *Physical Review*. 1992. V.45. P. 7058.
14. *Marwan N., Romano M. C., Thiel M., Kurths J.* Recurrence plots for the analysis of complex systems // *Physics Reports*. 2007. V. 438 №№ 5-6. P. 237-329.
15. *Meigal A., Rissanen S., Kankaanpaa M., Tarvainen M., Nuutinen J., Tarkka I., Vassel I.A., Airaksinen O., Kajalainen P.A.* Novel parameters of surface EMG in patients with Parkinson's disease and healthy young and old controls // *Journal of Electromyography and Kinesiology*. 2009. V.19. №3. P. 206-213.
16. *Meigal A.Yu., Rissanen S., Tarvainen M., Georgiadis S.D., Karjalainen P.A., Airaksinen O., Kankaanpaa M.* Linear and nonlinear tremor acceleration characteristics in patients with Parkinson's disease // *Physiological Measurement*. 2009. V.33. №3. P. 395-412.
17. *Noakes L.*, The Takens embedding theorem // *International Journal of Bifurcation and Chaos in Applied Sciences and Engineering* 1991. V.1. P. 867-872.
18. *Puri B. K., Barnes T. R., Chapman M. J., Hutton S. B., Joyce E. M.*, Spontaneous dyskinesia in first episode schizophrenia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1999. V. 66. №1. P. 76-78.
19. *Sauer T., Yorke J. A., Casdagli M.* Embedology // *Journal of Statistical Physics*. 1991. V. 65 P. 579.
20. *Takens F.*, *Dynamical Systems and Turbulence*, *Lecture Notes in Mathematics* V. 898. Springer-Verlag: New York, 1980. P.366-381.
21. *Tarvainen M. P., Ranta-aho P. O., Karjalainen P. A.*, An Advanced Detrending Method With Application to HRV Analysis // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2002. V.49, P. 172-175.
22. *Weeks E.*, Software for calculating mutual information from a time series, персональная страница Е. Weeks, Университет Атланты, URL: <http://www.physics.emory.edu/~weeks/software/minfo.html> (дата обращения: 24.04.2013)
23. *Whatmore G. B., Ellits R. M.*, Some motor aspects of schizophrenia: an EMG study // *Am. J. Psychiatry*. 1958. V.114 P. 882-889.

ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ СВЕТОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ НА ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЭНДОКРИННЫХ ВЗАМООТНОШЕНИЙ У МЫШЕЙ

ЛАБУНЕЦ И.Ф.^{1,2}

¹ УКРАИНА, ИНСТИТУТ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ НАМН
УКРАИНЫ, КИЕВ

² УКРАИНА, ИНСТИТУТ ГЕРОНТОЛОГИИ ИМ. Д. Ф. ЧЕБОТАРЕВА НАМН УКРАИНЫ,
КИЕВ

IRINA_LABUNETS@UKR.NET

Известно, что изменение фотопериода, связанное с усилением воздействия света на организм, приводит к снижению продолжительности жизни и повышению частоты развития злокачественных новообразований (Анисимов, 2008). В то же время имеющиеся экспериментально-клинические данные убедительно свидетельствуют о тормозящем влиянии световой депривации на темп старения и канцерогенез (Виноградова и соавт., 2007; Lehrer, 1981; Verkasalo et al., 1999). Так, после ослепления крысы живут дольше зрячих, а у трансгенных HER-2/neu мышей максимальная продолжительность жизни увеличивается на 21%. Содержание крыс в условиях постоянной темноты снижает частоту развития у них спонтанных и перевиваемых новообразований. У первично слепых женщин риск развития рака молочной железы оказался в 2 раза меньшим по сравнению со зрячими пациентками.

Механизмы подобных изменений продолжительности жизни и частоты развития новообразований в условиях световой депривации исследователи связывают с активацией функции эпифиза и влиянием мелатонина на метаболические процессы, биоритмы функционального состояния эндокринной системы (Виноградова и соавт., 2007; Анисимов, 2008; Arendt, 2005). Мелатонин также замедляет развитие возрастных нарушений иммунных реакций, которые, в свою очередь, сопряжены с повышением при старении частоты возникновения новообразований (Бутенко, 1998; Cardinali et al., 2008). По нашим данным, действие факторов эпифиза на возрастные изменения функционирования иммунной системы в значительной степени реализуется на уровне эндокринной функции тимуса (Лабунец и соавт., 2004).

Установлено, что в механизме снижения иммунной реактивности при старении важное значение принадлежит не только возрастной дисфункции тимуса, но и системным факторам старого организма, иммуносупрессивное влияние которых носит активный характер (Бутенко, 1998; Hirokawa et al., 2006). Факторы супрессии функций иммунной системы циркулируют в крови и имеют гуморальную или клеточную природу. Однако, возможность влияния эпифиза на механизмы, которые контролируют появление и/или активность системных факторов иммуносупрессии при старении, как и вовлечение тимуса в подобное влияние эпифиза, остаются недостаточно исследованными. Представляет также интерес изучение влияния активации эпифиза на взаимоотношение ритмичности функций коры надпочечников и тимуса, в секреторном компоненте которого есть рецепторы к глюкокортикоидам (Savino, Dardenne, 2000).

Цель – исследовать в эксперименте влияние гиперфункции эпифиза на возрастные изменения состояния тимуса, периферического звена иммунной системы и глюкокортикоидной функции коры надпочечников.

Материал и методы. Исследования проводили на мышах линии СВА разного возраста из питомников Института генетической и регенеративной медицины НАМН Украины, а также Института геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины.

У животных гиперфункцию эпифиза моделировали с помощью хирургической световой депривации (энуклеация под гексеналовым наркозом) – подопытные группы. Подобная модель позволяет уже через 2 недели достичь устойчивого повышения концентрации мелатонина в эпифизах и крови экспериментальных животных (Reiter, 1995). Контроль – ложнооперированные мыши.

Для изучения возможности влияния эпифиза на системные факторы иммуносупрессии в опытах с гиперфункцией эпифиза использовали модель гетерохронного парабиоза (Губрий и соавт., 1987; Бутенко, 1998). С этой целью мышей ослепляли или ложнооперировали в возрасте 13-14 мес. В возрасте 21-22 мес. мышей этих групп сшивали в гетерохронные пары со взрослыми 5-месячными мышами. Для оценки влияния самой операции по парабиозу на изменения иммунологических показателей у взрослых мышей последних сшивали в гомохронные парабиотические пары. Через 2 мес. после операции парабионтов всех пар, а также одиночных взрослых (7 мес.) и старых ложнооперированных или ослепленных мышей (23-24 мес) забивали под эфирным наркозом. Часть мышей экспериментальных групп иммунизировали Т-зависимым антигеном (3% суспензия эритроцитов барана) и исследовали через 4 суток после иммунизации.

Для исследования влияния гиперфункции эпифиза на ритмичность концентрации в крови кортикостерона, а также значения тимуса в таком влиянии взрослых (4-5 мес.) и старых (23-24 мес.) мышей ослепляли и одновременно тимэктомировали в разные сезоны года (лето, зима). Контроль – ложнооперированные животные. Исследование проводили через 1 мес после операций.

Эндокринную функцию тимуса оценивали по титру тимического сывороточного фактора (ТСФ) или тимулина (Bach et al., 1973). Сыворотку пропускали через ультрафильтр CF-25 фирмы "Amicon" (США) для удаления высокомолекулярного ингибитора ТСФ. Результаты выражали в виде $\log_2$ титра гормона.

Общее количество Т-лимфоцитов и Т-клеток хелперной группы определяли в селезенке с помощью моноклональных антител к Thy1.2 и

CD4 антигенам мыши, соответственно, в тесте комплементзависимого цитолиза; число В-клеток – прямым иммунофлюоресцентным методом с использованием меченых флюоресцеином кроличьих антител к иммуноглобулинам мыши (Иммунол. методы, 1987). Силу иммунного ответа на введение эритроцитов барана оценивали по титру в крови ($\log_2$) гемолизинов (McGregor, Gowans, 1963).

Функцию коры надпочечников исследовали радиоиммунологическим методом с использованием кортикостероидсвязывающего глобулина, выделенного из сыворотки крови самок крыс (Henning, 1980).

Все работы с экспериментальными животными проводили с соблюдением законодательства и принципов биоэтики (Этическая..., 2005). Результаты статистически обрабатывали с помощью t -критерия Стьюдента (Лакин, 1990).

Результаты и их обсуждение. Влияние световой депривации на состояние иммунной системы мышей-парабионтов разного возраста. Нами установлено, что у взрослых мышей, сшитых со старыми ложноперирированными животными, титр ТСФ существенно снижается по сравнению со взрослыми одиночными мышами ($p < 0,05$); напротив, у взрослых мышей, образовавших пары со старыми ослепленными животными, его значения практически не отличаются от возрастного контроля (табл.).

В селезенке взрослых мышей из парабиотических пар со старыми ложноперирированными животными наблюдается некоторое снижение числа Thy1.2+-клеток и существенное снижение числа CD4+-клеток по сравнению с одиночными взрослыми мышами (табл.). Вместе с тем, у взрослых мышей, сшитых в пару с ослепленными старыми животными, в селезенке регистрируется такое же число Thy1.2+ и CD4+-лимфоцитов, как и у одиночных мышей. У взрослых мышей, образовавших пары со старыми ложноперирированными животными, титр гемолизинов после иммунизации становится ниже, чем у иммунизированных взрослых одиночных мышей, тогда как у взрослых иммунизированных мышей, сшитых со старыми ослепленными животными, значения показателя от них не отличаются (табл.)

По нашим данным, у взрослых одиночных мышей и гомохронных парабионтов существенная разница между исследованными показателями отсутствовала, что позволило нам в последующем исключить влияние самой операции на изменение показателей у взрослых мышей при образовании ими гетерохронных пар со старыми животными.

Таблица

Влияние ослепления на показатели состояния иммунной системы у одиночных мышей, а также парабионтов разного возраста, $M \pm m$

Группа	ТСФ, log2	Селезенка, %			Гемолизины, log2
		Thy1,2+	CD4+	Ig+	
Одиночные мыши					
Взрослые (5)	3,5±0,1	38,2±1,6	21,3±1,2	52,4±1,7	11,2±0,9
Старые (7)	1,5±0,2*	28,2±1,7*	15,6±1,7*	57,8±1,5	5,0±0,7*
Старые ослепленные (9)	4,0±0,3#	34,8±1,1#	20,7±3,8	50,6±2,9#	10,8±0,5
Парабиотические пары мышей					
Взрослые +	1,1±0,4*	32,0±3,1	15,2±2,3*	53,5±0,9	6,9±1,5*
Старые л/оп (6)	1,7±0,3	34,8±1,9	17,2±3,4	51,7±3,9	7,2±1,8
Взрослые +	4,2±0,3	40,7±3,7	22,0±3,7	48,2±3,1#	10,2±1,4
Старые ослепленные (5)	3,8±0,2#	39,9±2,1#	19,6±3,1	43,5±2,9*	9,3±0,8

Примечание: в скобках – количество одиночных животных или пар парабионтов; $p < 0,05$ по сравнению с ложнооперированными мышами: * – одиночными взрослыми, # – одиночными старыми.

Итак, нами установлено, что у взрослых партнеров по гетерохронному парабиозу со старыми ложнооперированными мышами значения показателей функционального состояния тимуса и периферического звена иммунной системы изменяются до уровня старого организма. Поскольку гормоны тимуса влияют на количество регуляторных Т-лимфоцитов, а также кооперативное взаимодействие Т- и В-лимфоцитов в динамике иммунного ответа (Ярилин и соавт., 1991; Lunin, Novoselova, 2010), можно считать, что у взрослых мышей-парабионтов снижение числа CD4+-лимфоцитов в селезенке и уровня антител в крови в значительной степени связано со снижением у них уровня тимического гормона.

Напротив, у взрослых парабионтов, образовавших пары со старыми ослепленными мышами, уровень в крови ТСФ и гемолизинов, число CD4⁺-лимфоцитов в селезенке соответствуют значениям, которые регистрируются у взрослых одиночных мышей.

Таким образом, у взрослых мышей, сшитых в парабиотические пары со старыми, наблюдаются признаки ускоренных возрастных изменений эндокринной функции тимуса, регуляторных Т-клеток и антителообразования. В этих исследованиях мы подтвердили существование активных механизмов супрессии функций иммунной системы при старении. Ранее в опытах на гетерохронных парабионтах было показано, что продолжительность жизни старого партнера невозможно увеличить с помощью подшивания к нему молодого, а в организме последнего наблюдались признаки ускоренного старения системы иммунитета, печени, коллагена, кроветворения и половых желез (Бутенко, 1998). Кроме того, полученные нами данные свидетельствуют о существовании контролирующего влияния эпифиза на формирование и/или действие факторов иммуносупрессии, которое может быть связано с улучшением функционального состояния не только тимуса, но и надпочечниковых желез в стареющем организме (Бутенко и соавт., 2003). Хорошо известно об угнетающем влиянии глюкокортикоидов на функционирование иммунной системы (Корнева, Шхинек, 1988).

Влияние световой депривации на сезонные колебания уровня кортикостерона в крови тимэктомированных мышей разного возраста. По нашим данным, у взрослых мышей с интактным тимусом уровень в крови кортикостерона зимой выше, чем летом ($p < 0,05$). Через 1 мес. после ослепления значения показателя не изменяются летом и существенно снижаются зимой ($p < 0,05$). У взрослых мышей с удаленным тимусом после проведения световой депривации сезонная разница между концентрацией в крови кортикостерона увеличивается до 3,4 раз против 2 раз у ослепленных мышей с интактным тимусом. Показано, что не только снижение амплитуды ритмов биологических функций организма, но и ее повышение свидетельствуют о нарушении адаптационных возможностей организма (Комаров, Рапопорт, 2000).

У старых мышей после световой депривации в зимний период года концентрация в крови кортикостерона уменьшается, как и у взрослых ослепленных животных.

Следовательно, модуляция мелатонинообразующей функции эпифиза влияет на активность надпочечниковых желез мышей независимо от их возраста. Наличие сезонной разницы между концентрацией кортикостерона в крови взрослых ослепленных мышей с интактным тимусом и ее изменение после удаления последнего свидетельствует о значении тимуса во влиянии эпифиза на адаптивные изменения глюкокортикоидной функции надпочечниковых желез в отдельные сезоны года. Нами ранее на модели хронического эмоционально-болевого стресса показано, что у взрослых мышей циркадные отношения между функционированием эпифиза, тимуса и коры надпочечников важны для формирования изменений функций периферического звена иммунной системы, которые адекватны соответствующему сезону года (Лабунець, Магдич, 2012). В то же время, нарушение у старых мышей взаимодействий указанных органов способствует формированию возрастного сезонного десинхронизма функций иммунной системы.

Закключение. Таким образом, активация функционального состояния эпифиза замедляет развитие возрастных изменений внутриммунных и иммуноэндокринных взаимодействий. Подобное влияние эпифиза реализуется с участием тимуса и может иметь значение для снижения частоты развития злокачественных новообразований (Anisimov et al., 1995).

Литература:

1. *Анисимов В. Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения: в 2 т., 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Наука, 2008.
2. *Бутенко Г. М.* Старение иммунной системы // Пробл. старения и долголетия. 1998. Т. 7. № 3. С. 100–108.
3. *Бутенко Г. М., Лабунець І. Ф., Магдич Л. В. та ін.* Вплив гіперфункції епіфіза на стан імунної та ендокринної систем при старінні // Журн. АМН України. 2003. Т. 9. № 3. С. 438–451.
4. *Виноградова И. А., Букалев А. В., Забежинский М. А. и др.* Влияние светового режима и мелатонина на гомеостаз, продолжительность жизни и развитие

- спонтанных опухолей у самок крыс // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 4. С. 40–47.
5. Губрий И. Б., Резников А. Г., Демченко В. Н., Бутенко Г. М. Прекращение овариальной цикличности у молодой мыши при парабиозе со старой // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1987. № 2. С. 205–208.
 6. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля. М.: Мир, 1987.
 7. Комаров Ф. И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. М.:Триада-Х, 2000.
 8. Корнева Е. А., Шхинек Э. К. Гормоны и иммунная система. Л.: Наука, 1988.
 9. Лабунец И. Ф., Бутенко Г. М., Хавинсон В. Х. Влияние биологически активных факторов эпифиза на функцию тимуса и клеточный состав костного мозга и селезенки у мышей разного возраста // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2004. Т. 137. № 5. С. 581–583.
 10. Лабунець І. Ф., Магдич Л. В. Вікові особливості імуноендокринної взаємодії при впливах стресових чинників // Пробл. старения и долголетия. 2012. Т. 21. № 4. С. 444–454.
 11. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990.
 12. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации / Под общ. ред. Ю. Б. Белоусова М.: Российское общество клинических исследователей, 2005.
 13. Ярилин А. А., Пинчук В. Г., Гриневич Ю. А. Структура тимуса и дифференцировка Т-лимфоцитов. К. : Наукова думка, 1991.
 14. Anisimov V. N., Zhukova O. V., Labunets I. F. et al. The inhibitory effect of light deprivation on N-nitrosomethylurea-induced carcinogenesis and on the growth of transplanted tumors in rodents: possible involvement of the pineal gland and the immune system // Exp. Oncology. 1995. Vol. 17. № 1. P. 47–54.
 15. Arendt J. Melatonin: Characteristics, concerns, and prospects // J. Biol. Rhythms. 2005. Vol. 20. P. 291–303.
 16. Bach J. F., Dardenne M., Bach M. A. Demonstration of a circulation thymic hormone in mouse and in man // Transplant. Proc. 1973. Vol. 1. № 1. P. 99–104.
 17. Cardinali D. P., Esquifino A. J., Srinivasan V., Pandi-Perumal S. R. Melatonin and the immune system in aging // Neuroimmunomodulation. 2008. Vol. 15. № 4-6. P. 272–278.
 18. Henning S. G. A sensitive and convenient method for measurement of corticosterone in rat serum // Steroids. 1980. Vol. 35. № 6. P. 673–683.
 19. Hirokawa K., Utsuyama M., Makinodan T. Immunity and aging // Principles and Practice of Geriatric Medicine. Ed. Pathy, M.S.J. Wiley, New York, 2006. Vol. 2. P. 19–37.
 20. Lehrer S. Blindness increases life span of male rats // J. Chron. Dis. 1981. Vol. 34. P. 427–429.
 21. Lunin S. M., Novoselova E. G. Thymus hormones as a prospective anti-inflammatory agents // Expert. Opin. Ther. Targets. 2010. Vol. 14. № 8. P. 775–786.
 22. McGregor, Gowans J. L.. The antibody respons of rats depleted of lymphocytes by chronic drainage from the thoracic duct // J. Exp. Med. 1963. Vol. 118. № 2. P. 303–320.
 23. Reiter R. J. The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories and of the data // Exp. Gerontol. 1995. Vol. 30. P. 199–212.

24. *Savino W., Dardenne M.* Neuroendocrine control of thymus physiology // *Endocr. Rev.* 2000. Vol. 21. № 4. P. 412–443.
25. *Verkasalo P. K., Pukkala E., Stevens R. G. et al.* Inverse association between breast cancer incidence and degree of visual impairment in Finland // *Br. J. Cancer.* 1999. Vol. 80. P. 1459–1460.

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО КРУГЛОСУТОЧНОГО ОСВЕЩЕНИЯ НА СУТОЧНЫЙ РИТМ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ТИМУСА У КРОЛИКОВ

ЛАБУНЕЦ И.Ф.¹, БОНДАРЕНКО Л.А.²

¹ УКРАИНА, ИНСТИТУТ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ НАМН
УКРАИНЫ, КИЕВ

² УКРАИНА, ИНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ
ИМ.В.Я. ДАНИЛЕВСКОГО НАМН УКРАИНЫ, ХАРЬКОВ

IRINA_LABUNETS@UKR.NET

Известно, что фотопериод является основным синхронизирующим фактором для функционирования многих систем организма, в том числе и иммунной системы (Труфакин и соавт., 1999; Комаров, Рапопорт, 2000; Arendt, 2005). В свою очередь, нарушение светового режима существенно влияет на биоритмы биологических функций организма, темп его старения и частоту развития ряда заболеваний (Анисимов, 2008, 2008а). Так, в условиях постоянного освещения у грызунов нарушается цикличность репродуктивной функции, ритмичность уровня в крови многих гормонов, показателей липидного обмена, состояния иммунной системы и одновременно повышается частота возникновения спонтанных и химически индуцированных новообразований (Литвиненко и соавт., 2005; Виноградова и соавт., 2007; Анисимов, 2008). У людей, работающих в ночные смены, наблюдается рост риска развития злокачественных

новообразований (рак молочной железы, простаты, толстой и прямой кишки, злокачественные лимфомы).

Центральным органом, обеспечивающим влияние освещенности на организм, является пинеальная железа (эпифиз) и ее гормон мелатонин (Анисимов, 2008, 2008a; Reiter, 1999; Arendt, 2005). Установлено, что круглосуточное освещение приводит к нивелированию формирования ночного пика мелатонина в пинеальной железе, развитию нейроэндокринных и биохимических нарушений (Виноградова и соавт., 2007; Анисимов, 2008; Пишак, Булик, 2009). В наших предыдущих исследованиях показано, что у молодых половозрелых кроликов под влиянием длительного круглосуточного освещения (1-5 мес.) в пинеальной железе развиваются гормональные и морфофункциональные изменения, свидетельствующие не только о резком уменьшении биосинтеза мелатонина как ночью, так и днем, но и о глубоких деструктивных изменениях паренхимы органа (Бондаренко и соавт., 2005; Губина-Вакулик и соавт., 2007), что указывает на развитие гипопинеализма в этих условиях.

Во влиянии мелатонина на функционирование иммунной системы особое место занимает ее центральный орган тимус (вилочковая железа) (Cardinali et al., 2008; Lunin, Novoselova, 2010). Показано, что его гормоны влияют на дифференцировку Т-лимфоцитов в тимусе, регулируют активность функционирующих Т-клеток, взаимодействуют с нейроэндокринной системой. Дефицит гормонов тимуса определяет темп возрастных изменений функций периферического звена иммунной системы и формирование ассоциированной с возрастом патологии (рак, сердечно-сосудистые заболевания и т. д.). Ранее нами в экспериментально-клинических условиях установлено, что с возрастом и при развитии онкологических заболеваний нарушается циркадианный ритм эндокринной функции тимуса, а также взаимодействие тимуса с функционированием пинеальной железы (Лабунец и соавт., 2004, 2004a, 2007). В то же время введение мелатонина животным с гипофункцией пинеальной железы, вызванной круглосуточным освещением, в значительной степени восстанавливает клеточный состав тимуса,

измененные иммунологические показатели и снижает частоту развития у них новообразований (Литвиненко и соавт., 2005; Анисимов, 2008).

Цель – исследовать в эксперименте суточные биоритмы эндокринной функции тимуса в норме и в динамике длительного круглосуточного освещения.

Материал и методы. Работа выполнена на 16 молодых половозрелых кроликах-самцах (4-5 мес.) породы «шиншилла», которых содержали в стандартных условиях вивария. Животных разделили на 2 группы: контрольных (8 особей) содержали в условиях естественной смены дня и ночи, подопытных (8 особей) – в условиях длительного (6 мес.) круглосуточного освещения (днем – естественный солнечный свет, ночью – электрический). Интенсивность освещения в клетках составляла 30-40 люкс. Такая модель эксперимента позволяет приблизить условия освещенности к тем, которые наблюдаются при деятельности человека в ночной период суток (свет ночника, неяркий свет в ночных клубах, казино и т. д.). Продолжительность эксперимента – 6 месяцев. У всех животных в исходном состоянии, а затем в ближайшие (1-2 мес.) и отдаленные (5-6 мес.) сроки после начала световой экспозиции в полдень и полночь из краевой вены уха производили забор крови для исследований. Взятие крови днем производили при естественном освещении, а ночью – при красном свете, который практически не подавляет мелатонинообразующую функцию pineальной железы.

Эндокринную функцию тимуса оценивали по титру тимического сывороточного фактора (ТСФ) или тимулина, являющегося истинным и высокоактивным гормоном тимуса (Bach et al., 1973). Метод основан на восстановлении чувствительности спонтанных розеткообразующих клеток селезенки тимэктомированных мышей к азотиоприну. Сыворотку животных пропускали через ультрафильтр CF-25 фирмы “Amicon” (США) для удаления высокомолекулярного ингибитора ТСФ. Результаты выражали в виде $\log 2$ титра гормона.

Все работы с экспериментальными животными проводили с соблюдением законодательства и принципов биоэтики (Этическая..., 2005). Результаты

статистически обрабатывали с помощью t-критерия Стьюдента (Лакин, 1990).

Результаты и их обсуждение. Результаты исследований свидетельствуют о том, что у контрольных кроликов, содержащихся в условиях естественной смены дня и ночи, обнаруживается суточный ритм эндокринной функции тимуса с минимумом днем и максимумом ночью, который сохраняется в течение всего периода наблюдений (табл.).

Из данных, представленных в таблице, следует, что у животных подопытной группы через 1 мес. содержания в условиях круглосуточного освещения наблюдается повышение уровня ТСФ в полдень (в 4 раза), что приводит к нивелированию суточного ритма гормона. Приведенные данные указывают на то, что в этот срок наблюдения под влиянием круглосуточного освещения происходит активация гормональной функции тимуса на фоне нивелирования ее суточного ритма.

Таблица

Суточный ритм уровня тимического сывороточного фактора в крови молодых кроликов контрольной группы и в динамике круглосуточного освещения, log2

Сроки наблюдения	Контрольная группа		Круглосуточное освещение	
	12.00	24.00	12.00	24.00
Исходное состояние	5,3±0,5 (n=8)	7,6±0,4* (n=8)	5,8±0,4 (n=8)	7,3±0,5 * (n=8)
Через 1 мес	5,3±0,4 (n=6)	9,0±0,4 * ** (n=6)	8,1±0,3 **& (n=7)	8,3±0,3 (n=8)
Через 2 мес	7,5±0,2 **# (n=6)	9,3±0,2 *,** (n=6)	6,7±0,5 # (n=7)	6,7±0,9 & (n=7)
Через 5 мес	4,7±0,7 ## (n=6)	9,0±0,6 * (n=6)	6,3±0,4 #& (n=7)	7,9±0,3 (n=7)
Через 6 мес	5,5±0,5 ## (n=6)	8,5±0,4 * (n=6)	4,9±0,5 # ## (n=6)	5,2±0,5**#&^ (n=5)

Примечание: в скобках – количество мышей; p<0,05 по сравнению с: * – 12.00, ** – исходными значениями, # – 1 мес., ## – 2 мес., ^ – 5 мес., & – контрольной группой.

Через 2 мес. после начала световой экспозиции нивелирование ритма ТСФ сохраняется, но на более низком уровне, что указывает на снижение

гормональной активности тимуса по сравнению с предыдущим сроком наблюдения.

Через 5 мес. после начала эксперимента уровень ТСФ в полдень и полночь практически не отличается от значений показателя в исходном состоянии.

И лишь через 6 мес. после начала моделирования гипопинеализма мы наблюдали значительное угнетение гормональной активности тимуса, на что указывает снижение уровня ТСФ в крови и днем, и ночью (соответственно в 2 и 4 раза относительно показателей в исходном состоянии).

Полученные данные позволяют констатировать, что после круглосуточного освещения в течение 2, 5 и 5 мес. монотонность суточного ритма уровня ТСФ сохраняется; при этом его значения постепенно снижаются в динамике наблюдений, а через 6 мес. становятся ниже не только по сравнению с предыдущими сроками исследований, но и показателями контрольной группы животных. Необходимо подчеркнуть, что после шестимесячного круглосуточного освещения уровень ТСФ уменьшался выраженнее ночью, чем днем по сравнению с исходными значениями.

Таким образом, у молодых половозрелых кроликов под влиянием круглосуточного освещения наблюдается нарушение эндокринной функции тимуса, которое проявляется не только десинхронозом уже в ранние сроки светового воздействия, но и угнетением функционирования органа после длительной световой нагрузки.

Мы полагаем, что одним из основных механизмов развития десинхроноза эндокринной функции тимуса у молодых половозрелых кроликов в условиях длительного круглосуточного освещения является нарушение ее взаимоотношений, с одной стороны, с ритмичностью мелатонинообразующей функции пинеальной железы, с другой – с биоритмами глюкокортикоидной функции коры надпочечников.

Так, по нашим данным, у молодых половозрелых кроликов уже через 1 мес. после круглосуточного освещения резко снижается суточная амплитуда уровня в крови мелатонина (Бондаренко и соавт., 2005).

Хорошо известно, что мелатонин оказывает влияние на эндокринную функцию тимуса непосредственно, через свои рецепторы в его эпителиальном компоненте (Savino, Dardenne, 2000). Нами также установлена возможность прямого активирующего влияния мелатонина на строму тимуса молодых животных, что приводит к повышению титра ТСФ в тимическом супернатанте и в периферической крови (Лабунец и соавт., 2003). В связи с этим логично было предположить, что на фоне длительного дефицита мелатонина в организме в тимусе будут обнаружены признаки угнетения функциональной активности, чего на самом деле, как было показано выше (по крайней мере в течение 5 мес. после начала эксперимента) не произошло. И только через 6 мес. круглосуточного освещения мы наблюдали значительное снижение уровня ТСФ, что отчасти может быть связано с прогрессирующим уменьшением количества пинеалоцитов и уровня мелатонина в крови таких животных (Губина-Вакулик и соавт., 2007).

В то же время нами установлено, что у молодых половозрелых кроликов после первоначального (в течение 2 недель) усиления глюкокортикоидной функции коры надпочечников в ответ на круглосуточное освещение далее – через 1, 2, 3, 4 и 5 мес. отмечается прогрессирующее снижение концентрации кортикостерона в крови на фоне значительного нарушения структуры пучковой зоны коры, что свидетельствует о развитии гипокортицизма. Поскольку указанные изменения возникали вследствие прогрессирующего уменьшения количества адренокортикотропоцитов гипофиза – клеток, синтезирующих кортикотропин, мы считаем, что на фоне гипопинеализма, индуцированного длительным круглосуточным освещением, развивается гипокортицизм нейроэндокринного генеза (Бондаренко и соавт., 2012). Дальнейшие хронобиологические исследования указывают на развитие выраженного десинхроноза функции надпочечниковых желез у подопытных кроликов, подтверждением чему является резкое снижение глюкокортикоидов в крови в светлое время суток и повышение ночью.

Из литературы известно, что в эпителиальных клетках тимуса есть рецепторы к глюкокортикоидам, ритмичность экспрессии которых в тимусе регулирует мелатонин (Saintz et al., 1999; Savino, Dardenne, 2000).

Нами установлена модуляция мелатонином ритмичности изменений чувствительности стромы тимуса молодых животных к прямому ингибирующему влиянию физиологических доз кортикостерона (Лабунец, Бутенко, 2007). Возможность повышения уровня ТСФ утром, а не вечером, как одно из проявлений суточного десинхроноза эндокринной функции тимуса, нами также выявлено у старых животных, пожилых людей и у онкологических больных (Лабунец и соавт., 2004, 2004а, 2007).

Учитывая, что глюкокортикоиды обладают ингибирующим действием на функционирование тимуса, а также тот факт, что на фоне усугубляющихся во времени проявлений гипокортицизма у подопытных животных в течение длительного времени (в течение 5 мес.) сохраняется достаточная гормональная тимическая активность, мы полагаем, что в условиях проводимого эксперимента для организма важнее как можно дольше сохранить функционирование центрального органа иммунной системы даже за счет подавления функционального состояния гипотизарно-адренокортикальной системы. Вместе с тем, начиная с 6 мес. после начала световой экспозиции, несмотря на тяжелый гипокортицизм у подопытных животных, отмечаются выраженные признаки начинающегося истощения гормональной активности тимуса. В свою очередь, дисфункция тимуса в условиях круглосуточного освещения может быть одним из патогенетических звеньев нарушений ритмичности клеточного состава тимуса, селезенки, а также активности лимфоцитов (Литвиненко и соавт., 2005).

Закключение. Таким образом, десинхроноз эндокринной функции тимуса, развивающийся как результат длительного круглосуточного освещения, может быть результатом нарушений нейроэндокринных взаимодействий в таких условиях и, в свою очередь, предрасполагать к ускоренному старению и преждевременной смерти, что мы и наблюдали у кроликов, срок световой экспозиции которым был продлен до 10 месяцев. Круглосуточное освещение может быть одним из подходов моделирования возрастного нарушения ритмичности эндокринной функции тимуса и изучения возрастных особенностей взаимоотношений функционирования этого органа и пинеальной железы.

Литература:

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: в 2 т. 2-е изд., перераб. и доп. СПб. : Наука, 2008.
2. Анисимов В. Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма // Успехи физиол. наук. 2008а. Т. 39. № 4. С. 40–64.
3. Бондаренко Л. А., Губина-Вакулик Г. И., Сотник Н. Н., Геворкян А. Р. Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру пинеальной железы у кроликов // Пробл. эндокрин. патології. 2005. № 4. С. 38–45.
4. Бондаренко Л. О., Губіна-Вакулик Г. І., Сергієнко Л. Ю. та ін. Динаміка змін функціонування гіпофізарно-адренкортикальної системи при гіпопінеалізмі, індукованому тривалим цілодобовим освітленням // Ендокринологія. 2012. Т. 17. № 1. С. 10.
5. Виноградова И. А., Букалев А. В., Забежинский М. А. и др. Влияние светового режима и мелатонина на гомеостаз, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самок крыс // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 4. С. 40–47.
6. Губина-Вакулик Г.И., Бондаренко Л.А., Сотник Н.Н. Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения пинеальной железы // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 1. С. 92–95.
7. Комаров Ф. И., Рапопорт С. И. Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х, 2000.
8. Лабунец И. Ф., Бутенко Г. М., Драгунова В. А., Азарскова М. В. Влияние *in vitro* факторов эпифиза на способность тимуса к секреции гормонов и клеточный состав костного мозга взрослых и старых мышей линии СВА // Пробл. старения и долголетия. 2003. Т. 12. № 4. С. 343–348.
9. Лабунец І. Ф., Шатило В. Б., Магдич Л. В. Циркадіанні взаємовідносини функцій тимуса, епіфіза та гіпофізарно-надниркової системи у молодих людей і людей похилого віку // Ендокринологія. 2004. Т. 9. № 1. С. 70–77.
10. Лабунец И. Ф., Бутенко Г. М., Драгунова В. А. и др. Пептидные факторы эпифиза и ритмы функций тимуса и костного мозга у животных при старении // Успехи геронтол. 2004а. № 13. С. 81–89.
11. Лабунец И. Ф., Бутенко Г. М. Влияние пептидных факторов эпифиза на возрастные изменения цирканнуальных ритмов функционального состояния тимуса, иммунной системы и коры надпочечников у животных // Иммунология. 2007. Т. 28. № 4. С. 183–186.
12. Лабунец И. Ф., Гриневич Ю. А., Киркилевский С. И. и др. Циркадианный ритм мелатонинообразующей функции эпифиза при опухолевых заболеваниях: связь с ритмичностью функционального состояния тимуса и коры надпочечников // Онкология. 2007. Т. 19. № 1. С. 17–20.
13. Лакин Г. Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990.
14. Литвиненко Г. И., Шурлыгина А. В., Вербицкая Л. В. и др. Суточная динамика клеточного состава тимуса и лимфатических узлов мышей в норме, при постоянном освещении и при введении мелатонина // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2005. Т. 140. № 8. С. 181–185.
15. Пішак В. П., Булик Р. Є. Центральні механізми циркадіанних ритмів ссавців. Чернівці: Медуніверситет, 2009.

16. Труфакин В. А., Шурлыгина А. В., Дергачева Т. И. и др. Хронобиология иммунной системы // Вестник РАМН. 1999. № 4. С. 40–43.
17. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации / Под общ. ред. Ю. Б. Белоусова. М.: Российское общество клинических исследователей, 2005.
18. Arendt J. Melatonin: Characteristics, concerns, and prospects // J. Biol. Rhythms. 2005. Vol. 20. P. 291–303.
19. Bach J. F., Dardenne M., Bach M. A. Demonstration of a circulation thymic hormone in mouse and in man // Transplant. Proc. 1973. Vol. 1. № 1. P. 99–104.
20. Cardinali D. P., Esquifino A. J., Srinivasan V., Pandi-Perumal S. R. Melatonin and the immune system in aging // Neuroimmunomodulation. 2008. Vol. 15. № 4-6. P. 272–278.
21. Lunin S. M., Novoselova E. G. Thymus hormones as a prospective anti-inflammatory agents // Expert. Opin. Ther. Targets. 2010. Vol. 14. № 8. P. 775–786.
22. Reiter R. J. Experimental observations related to the utility of melatonin in attenuating age-related diseases // Adv. Gerontol. 1999. № 3. P. 121–132..
23. Saintz R. M., Mayo J. C., Reiter R. J. et al. Melatonin regulates glucocorticoids receptor an answer to its antiapoptotic action in thymus // FASEB J. 1999. Vol. 13. № 12. P. 1547–1556.
24. Savino W., Dardenne M. Neuroendocrine control of thymus physiology // Endocr. Rev. 2000. Vol. 21. № 4. P. 412–443.

ИНВОЛЮТИВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ КОСТНО-СУСТАВНОГО АППАРАТА ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)¹²

ЛАВРУКОВА О.С.

РОССИЯ, ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

OLGALAVRUKOVA@YANDEX.RU

Системы тканей органов опоры и движения в процессе жизнедеятельности претерпевают существенные изменения. Они являются отражением весьма сложных структурных и функциональных преобразований в организме на различных уровнях и в различные периоды жизни. Изменения в костной и хрящевой тканях конечностей проявляются чаще всего различными дистрофически-деструктивными изменениями с преобладанием остеопоротических или гиперпластических процессов; параллельно развиваются процессы адаптации, приспособления, направленные на восстановление функции и структуры. Но те же изменения, появляющиеся в более ранние сроки, называют дегенеративно-дистрофическими поражениями (патологическим старением). Они отличаются не только слишком ранним возникновением изменений, но и бурной их динамикой (Майкова-Строганова и соавт., 1957; Подрушняк, 1984).

Дегенеративно-дистрофические изменения костей.

¹² Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития ПетрГУ на 2012-2016 гг.

Наиболее существенное и четко регистрируемое явление в развитии скелета человека во вторую половину жизни - разрежение костной ткани, нарастающее с каждым десятилетием. Возрастной остеопороз - биологически обусловленное в процессе старения индивидуума разрежение костной ткани с уменьшением количества костного вещества в единице объема без существенных изменений соотношения органического и минерального компонентов. Остеопороз (по мнению экспертов ВОЗ)- группа метаболических заболеваний, которая постоянно пополняется и для нее характерно снижение массы кости с нарушением ее микроархитектоники. П.А. Ревелл (1993) считает, что остеопороз - неудачное название, это (скорее всего) симптом глубоких, порой скрыто протекающих обменных нарушений; на 1 этапе - остеопения, затем остеопороз, затем остеодистрофия (Подрушняк; 1984; Ревелл, 1993; Чернов и соавт., 2000; Лоренс Риггс и соавт., 2000; Зулкарнеев и соавт., 2001).

Более 50% случаев остеопороза протекают бессимптомно. Естественная и метаболическая остеопения могут предшествовать выраженному остеопорозу, переходящему в остеомалацию (дистрофию). Если остеопороз связан с климаксом, то поражается в основном трабекулярная часть костной ткани; при синильном остеопорозе поражается кортикальная часть костной ткани. К остеопорозу может приводить прием некоторых лекарств, например, кортикостероидов. Выявлены также препараты, препятствующие резорбции костной ткани (Зулкарнеев и соавт., 2002; Arnold, 1999; Offer et al., 2001).

В общей популяции у 18% женщин наблюдается остеопороз и у 50% - остеопения; у 6% мужчин - остеопороз и у 47% - остеопения (Вартанян, 2002). Р.Тхел (1999) приводит данные о том, что в возрастной группе 60-70 лет остеопороз поражает более 30% женщин, в 80 лет - около 70%.

По мнению П.А. Ревелл (1993), инволюционный (постклимактерический) остеопороз развивается у 30-40% женщин в возрасте свыше 40 лет в результате комбинации нескольких патогенетических факторов: угасание активности яичников, нарушение метаболизма кальция, изменение продукции гормонов, регулирующих метаболизм костной ткани, факторы

питания. Так же появились данные об участии интерлейкина-6 и ряда других факторов в развитии постклимактерического остеопороза у женщин (Бухман и соавт., 1988; Rodriguez et al., 1999).

Из всех мужчин, страдающих остеопорозом, у 8,8% наблюдается синильный остеопороз, у 12,5% мужчин остеопороз вызван умеренной идиопатической дисфункцией проксимальных канальцев почек, 19,4% - принимали глюкокортикоиды. В 28,1% случаев выявлен идиопатический остеопороз, возникший, вероятно, в результате сочетания нескольких факторов (Legroux-Gerot et al., 1999).

Определены и в достаточной мере исследованы и другие заболевания и состояния, способные приводить к развитию остеопении и остеопороза (Ревелл, 1993; Марова и соавт., 1999; Сыч 1999; Чечурин и соавт., 1999; Мкратумян, 2000; Mustalanti et al., 1999; Arnold, 1999; Eastelle, 1999; Parrot et al., 2000; Corazza et al., 2000; Redlich et al., 2000).

Остеопороз - это наиболее распространенное заболевание, частота которого имеет тенденцию к увеличению с возрастом. Клинические исследования показали, что при снижении плотности минеральных веществ на $0,1\text{г/см}^3$ (потеря за 10 лет) риск переломов костей увеличивается на 44%. Р. Orcel считает, что с возрастом происходит постепенная потеря костной ткани, обусловленная нарушением пролиферации предшественников остеобластов и с нарушением функции последних. У представителей обеих полов ежегодная потеря костной ткани - 0,5%, после 65-70 лет скорость потери костной ткани возрастает. У женщин в менопаузе ежегодная потеря составляет 2-3% костной ткани за 5-10 лет. Автор считает, что при этом преимущественно страдает губчатая ткань (Цейтлин, 2002; Orcel, 1999).

Изменения кости при старении приводят к уменьшению ширины диафизов и эпифизов, истончению компактного слоя и расширению костномозговой полости, и субхондральному склерозу. В данной группе признаков старения кости преобладают преимущественно остеопоротические изменения. Остеопоротические изменения костей верхних конечностей затрагивают преимущественно область большого бугра плечевой кости и фаланги кисти. В области проксимального эпиметафиза бедренной кости

остеопороз обнаруживается у 75% обследованных, отмечается преимущественно в области шейки бедренной кости, вертела и межвертельной области. Выраженность разрежения кости настолько демонстративна, что по ней можно определить биологический возраст людей. Остеопороз при старении кости равномерный, системный, изредка с мелкими, округлой формы ячейками, которые чаще встречаются в костях кисти, головке бедренной кости и в пяточных костях. Системный остеопороз приводит к значительной убыли костного вещества со значительным снижением прочности кости и выносливости ее при испытании на сжатие, растяжение, скручивание и изгиб. Возрастной остеопороз является результатом филогенетически обусловленных влияний генетических и экстремальных факторов в ходе онтогенетического развития человека. Некоторые авторы не исключают, что остеопороз может иметь и адаптационно-приспособительное значение (Подрушняк, 1984; Лучихина, 2000; Осипенкова-Вичтомова, 2000; Bruno et al., 1999; Stewart et al., 1999).

Частота выявляемости остеопороза различается в зависимости от локализации и возраста людей. Для диагностики остеопороза предложено большое количество инструментальных методов исследования: УЗИ, эмиссионная фотонная компьютерная абсорбциометрия, двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия, компьютерная и количественная рентгено-компьютерная томографии, определение активности щелочной фосфатазы в крови, экскреции гидроксипролина, кальция и фрагментов коллагена с мочой (Свешников и соавт., 1985; Лазарев и соавт., 1999; Stewart et al., 1999; Lambert, 2000; Offer et al., 2001; Xiao et al., 2002).

На рентгенограммах остеопороз проявляется повышением прозрачности кости, истончением кортикального слоя и расширением костномозгового канала, подчеркнутостью контуров кортикального слоя вокруг всей кости. В губчатом веществе эпифизов и метафизов и в плоских костях наблюдается крупноячеистая костная структура. По протяженности выделяют 4 его формы: местный - ограниченный участок разрежения костной структуры; регионарный - захватывает целую анатомическую область; распространенный - захватывает все кости одной конечности; системный - поражает весь скелет (Линденбратен и соавт., 1993).

Т.К. Осипенкова-Вичтомова, наряду с остеопорозом, обнаружила ранее не описанные микроскопические изменения костной ткани в виде исчезновения остеоцитов в отдельных участках костных балок с появлением микротрещин в этих зонах. Кроме того, выявлены микропереломы костных балок разной давности с формированием микромозолей разной структуры, в зависимости от срока их перелома и т.д. (Осипенкова-Вичтомова, 2000).

Дегенеративно-дистрофические изменения суставов.

Выделяют три формы дегенеративно-дистрофических поражений плечевого и бедренного суставов: наиболее частое поражение - деформирующий артроз, затем - дегенеративно-дистрофическое поражение суставов с кистовидной перестройкой сочленяющихся костей, редко - асептический остеонекроз. Изменения в процессе старения возникают в качестве дегенеративно-дистрофических, а у молодых - уже как патологический процесс.

В течение деформирующего артроза выделяют три стадии. Старческие изменения обычно незначительны, но поражают многие суставы, чаще мелкие суставы кисти. Поражения суставов у молодых встречаются чаще в отдельных суставах, обычно крупных. Деформирующий артроз начинается с дегенерации суставных хрящей, которые размягчаются, разволокняются, утрачивают свою гладкую, блестящую поверхность, в них появляются трещины и они подвергаются хондроклазии. В отдельных участках хрящевая ткань прорывается в субхондрально расположенную костную ткань и образует в ней своеобразные узлы. Постепенно хрящ разрушается, кости соприкасаются, трутся и отшлифовываются. В ответ на постоянную травматизацию возникают компенсаторные явления в костях в виде костных краевых разрастаний (чем более нарушена функция, тем более выражены краевые костные разрастания). По мере разрушения суставных хрящей происходит перестройка субхондральных отделов костной ткани, и головка кости оказывается покрытой таким же толстым слоем компактной кости, как и суставная впадина, кроме того, развивается склероз смежной костной ткани. Деформирующий артроз чаще поражает один из тазобедренных суставов (особенно вследствие причин снизивших

полноценность суставной или костной ткани данного сустава). Артроз вследствие суммирования микротравм поражает оба сустава и быстрее прогрессирует (Майкова-Строганова и соавт., 1957; Косинская, 1961; Рохлин, 1965; Суслова, 1989; Colin, 1999).

В течение дегенеративно-дистрофического поражения суставов с кистовидной перестройкой выделяют две стадии процесса. Основная характерная черта - развитие кистовидных образований в суставных концах сочленяющихся костей. Данная форма поражения часто возникает, как и деформирующий артроз, вследствие дегенерации суставных хрящей, если компенсаторные явления оказываются недостаточными. При этом рентгенологически выявляется резкое снижение высоты суставов, незначительные костные разрастания, непропорциональные степени разрушения суставных хрящей, кистовидная перестройка наиболее нагружаемых отделов суставных концов, подвергающихся постоянной травматизации (Косинская, 1961; Суслова, 1989).

Асептическому остеонекрозу подвергаются наиболее нагружаемые, субхондрально расположенные участки суставных концов кости, принимающие на себя основную нагрузку, падающую на сустав. Таким образом, данное заболевание возникает в результате суммирования множественных микротравм. Часто у взрослых поражается тазобедренный сустав (болезнь Легг-Кальве-Пертесса). Заболевание начинается с некроза субхондрально расположенного участка эпифиза или окостеневшего участка губчатой кости с компенсаторным утолщением слоя хрящевой ткани, окружающей этот участок. На рентгенограммах данный участок кости становится интенсивнее нормальной кости, высота рентгеновской суставной щели увеличивается. Затем некротизированный участок кости разделяется на фрагменты, которые затем рассасываются. У детей заболевание чаще всего протекает с восстановительным процессом, т.е. в виде остеохондропатии. У взрослых этот процесс протекает без восстановления, состояние некроза может сохраняться в течение многих лет, иногда приводя к обширному разрушению сустава, изменениям головки и шейки бедренных костей. Между тем, гиперплазия суставных хрящей, типичная для этого заболевания, длительно предохраняет их от дегенерации. Более легкий вариант заболевания - ограниченный

асептический остеонекроз. Развивается он в результате хронической перегрузки соответствующего сустава. Характеризуется поражением незначительного субхондрального участка суставного конца (как правило, суставной головки) с последующим отторжением его в полость сустава и превращением в так называемую суставную мышь (Косинская, 1961; Сулова, 1989).

Таким образом, при изменениях возрастного характера в суставах преобладают явления деструкции хряща и остеопороз костной ткани, при этом костно-хрящевые разрастания в области перихондральной зоны сустава незначительно выражены. Так же выявляется распространенный остеопороз костей, образующих сустав, и незначительно выраженный субхондральный склероз замыкающих пластинок и прилегающей компактной кости на этом участке. Суставная впадина у пожилых уплощается. Суставной хрящ разрушается из-за несоответствия между механической нагрузкой и способностью хряща сопротивляться ей, происходит дегградация матрикса хряща. По перихондральной линии появляется выраженный субхондральный склероз и костно-хрящевые разрастания. В суставах содержится небольшое количество синовиальной жидкости, вязко-эластические свойства которой нарушаются, прилегающая к полости сустава поверхность капсулы становится гиперемированной. Синовиальная оболочка из тонкой, мягкой и подвижной становится огрубевшей, малоподвижной, что отражается на ее пластичности, образовании синовиальных складок и ворсин, а так же на составе синовиальной жидкости, питании хряща и функции сустава в целом (Подрушняк, 1984; Лучихина, 2000; Bruno et al., 1999; Stewart et al., 1999).

Литература:

1. Бухман А.И., Зарубина Н.А., Дорохова И.И. и др. Инволюционные остеопатии: клинико-рентгенологические, биохимические и гормональные аспекты диагностики // Проблемы эндокринологии. 1988. 19. №4. С.3-7.
2. Вартамян К.Ф. Остеопороз у мужчин // Российские медицинские вести. 2002. 7. №1. С.36-40.
3. Зулкарнеев Р.А., Ахтямов И.Ф., Зулкарнеев Р.Р. Диагностика остеопороза различного генеза // Казанский медицинский журнал. 2002 83. №1. С.75-76.
4. Зулкарнеев Р.А., Зулкарнеев Р.Р. Остеопороз // Казанский медицинский журнал. 2001. 82. №1. С.61-63.

5. *Косинская Н.С.* Дегенеративно-дистрофические поражения костно-суставного аппарата. Л.: Медгиз, 1961.
6. *Лазарев А.Ф., Николаев А.П., Солод Э.И., Берестовая Н.А.* Клиническое значение рентгеновской абсорбциометрии при лечении остеопороза у пациентов с переломами шейки бедренной кости // *Кремлевская медицина: клинический вестник.* 1999. №4. С.79-80.
7. *Линденбратен Л.Д., Королук И.П.* Медицинская радиология и рентгенология (основы лучевой диагностики и лучевой терапии). М.: Медицина, 1993.
8. *Лоренс Риггз Б., Джозеф Мелтонн III.* Остеопороз: этиология, диагностика, лечение: Пер. с англ. И.А. Скрипниковой, Н.В. Бунчук, Т.Н. Барковой; под общ. ред. Е.А. Лепарского. СПб.: БИНОМ: Нев. диалект, 2000.
9. *Лучихина, Л.В.* Этиология и патогенез остеоартроза: Современные представления // *Российский медицинский журнал.* 2000. №1. С.44-48.
10. *Майкова-Строганова В.С., Рохлин Г.Д.* Кости и суставы в рентгеновском изображении: Конечности. Л.: Медгиз, 1957.
11. *Марова Е.И., Ахкубекова Н.К., Рожинская Л.Я. и др.* Кальций-фосфорный обмен и костный метаболизм у больных с первичным гипотиреозом // *Остеопороз и остеопатии.* 1999. №1. С.13-16.
12. *Мкратумян А.М.* Оценка состояния костной ткани у больных сахарным диабетом // *Остеопороз и остеопатии.* 2000. №1. С.27-30.
13. *Осипенкова-Вичтомова Т.К.* Судебно-гистологическая экспертиза костей. М.: Викра, 2000.
14. *Подрушняк Е.П.* Костно-суставной аппарат человека при старении // *Вестник академии медицинских наук СССР.* 1984. №3. С.59-65.
15. *Ревелл П.А.* Патология кости: Пер. с англ. Н.А. Раевской. М.: Медицина, 1993.
16. *Рохлин Д.Г.* Болезни древних людей (кости людей различных эпох - нормальные и патологически измененные). М.; Л.: Наука, 1965.
17. *Свешников А.А., Офицера Н.В.* Эмиссионная фотонная компьютерная абсорбциометрия в клинической практике // *Вестник рентгенологии и радиологии.* 1985. №3. С.74-76.
18. *Суслова О.Я.* Рентгенодиагностика повреждений и заболеваний опорно-двигательного аппарата. Киев: Здоровья, 1989.
19. *Сыч Ю.П.* Остеопороз у пациентов, подвергшихся трансплантации сердца // *Остеопороз и остеопатии.* 1999. №1. С.21-24.
20. *Чернов Ю.Н., Пешехонова Л.К., Батищева Г.А.* Остеопороз: критические звенья патогенеза и пути фармакологической коррекции // *В мире лекарств.* 2000. №2. С.44-50.
21. *Чечурин Р.Е., Аметов А.С.* Сахарный диабет 1 типа и остеопороз: Обзор литературы // *Остеопороз и остеопатии.* 1999. №1. С.2-5.
22. *Цейтлин О.Я.* Эпидемиология остеопороза // *Вести РАМН.* 2002. №3. С.54-57.
23. *Arnold O.* Physiology and pathophysiology of bone remodeling: Pap. 22nd Annu // *Beckman Conf. Clin. Chem. Rad. Hormon.: Clos. Loop bench Bedside, San Antonio, Tex., Febr. 21-22, 1999. Raisz Lawrence G. Clin. Chem.* 1999. Vol. 45 (85). P.1353-1358.
24. *Bruno R. J., Sauer P.A., Rosenberg A. J. et al* The pattern of bone mineral femur and radiographic signs of early joint degeneration // *J. Rheumatol.* 1999. Vol. 26 (3). P.630-640.

25. *Colin A. Heberden's and Bouchard's nodes* // J. Ann. Rheum. Diseases. 1999. Vol. 58 (11). P.675-678.
26. *Corazza G. R., Trevisani F., Di Stefano M. et al.* Early increase of bone resorption in patients with liver cirrhosis secondary to viral hepatitis // Dig. Diseases and Sci (МФШИ). 2000. Vol. 45 (7). P.1392-1399.
27. *Eastelle R.* Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: Abstr. 18th Joint Meeting of the British Endocrine Societing, Bournemouth, 12-15 Apr., 1999 // J. Endocrinol. 1999. Vol. 160. P.26.
28. *Lambert J-P.* Osteoporosis: A new challenge in cystic fibrosis // Pharmacotherapy. 2000. Vol. 20 (1). P.34-51.
29. *Legroux-Gerot I., Blanckaert F., Solau-Gervais E. et al.* Etiologies des osteoporoses masculines: A propos de 160 patientes // Rev. rhum. Ed. Fr. 1999. Vol. 66 (7-9). P.464-470.
30. *Mustalanti K., Collin P., Sievänen H. et al.* Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening // Lancet. 1999. Vol. 354 (9180). P.744-745.
31. *Offer R.S., Offer S.W.* Osteoporosis and menopause: Taking charge of bone health // Brit. Columbia Med. J. 2001. Vol. 43 (8). P.458-462.
32. *Orcel P.* Physiology et architecture du tissu osseux // Eurobiologiste. 1999. Vol. 33 (242). P.5-9.
33. *Parrot F., Redonnet-Vernhet I., Lacombe D., Gin H.* Osteoporosis in late-diagnosed adult homocystinuric patients // J. Inher. Metab. Disease. 2000. Vol. 23 (4). P.338-340.
34. *Redlich K., Ziegler S., Kiener H.P. et al.* Bone mineral density and patients with systemic lupus erythematosus // Ann. Rheum. Diseases. 2000. Vol. 56 (4). P.308-310.
35. *Rodriguez P., Garat S., Gajardo H. et al.* Abnormal osteogenesis in osteoporotic patients is reflected by altered mesenchymal stem cells dynamics // J. Cell. Biochem. 1999. Vol. 75 (3). P.414-423.
36. *Stewart A., Black A., Robins S.P., Reid D.M.* Bone density and bone turnover in patients with osteoarthritis and osteoporosis // J. Rheumatol. 1999. Vol. 26 (3). P.622-626.
37. *Taxel P.* Osteoporose: Deristage, prevention, et traitement en pratique courante // Prat. et 3-eme age: Geriatr. Contemp. 1999. Vol. 18 (161). P.98-104.
38. *Xiao Y-J., Zhang J-S., Hua B-X.* Zhongguo yixue yingxiang jishu // Chin. J. Med. Imag. Technol. 2002. Vol. 18 (7). P.625-627.

ПОСТОЯННОЕ ОСВЕЩЕНИЕ КАК ФАКТОР ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ. РОЛЬ НАЧАЛА ВОЗДЕЙСТВИЯ¹³

Лотош Т.А.¹, Виноградова И.А.¹, Анисимов В.Н.², Букалев А.В.³, Илюха В.А.^{1,4},
Хижкин Е.А.⁴, Ильина Т.Н.⁴

¹ Россия, Петрозаводский государственный университет

² Россия, НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий,
Санкт-Петербург

³ Россия, Республиканская больница им. В.А. Баранова, Петрозаводск

⁴ Россия, Институт биологии Карельского научного центра РАН,
Петрозаводск

TATYANALOTOSH@MAIL.RU

Введение. За последние годы проведено большое количество исследований, показывающих, что работа эндокринной, нервной и иммунной систем организма и интеграция их ответа на неблагоприятные факторы, осуществляется посредством эпифиза и его основного гормона мелатонина (МТ). Основными функциями эпифиза в организме являются:

¹³ Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития 2012-2016 г. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития» и при поддержке гранта РГНФ № 12-06-00340 «Циркануальные ритмы в процессе адаптации организма к условиям Европейского Севера: механизмы и пути профилактики».

регуляция циркадианных и сезонных ритмов; репродуктивной функции; антиоксидантная и противоопухолевая защита организма (Анисимов, 2008б; Анисимов и соавт., 2011; Букалев и соавт., 2012а; Мендель и соавт., 2010)

МТ синтезируется в эпифизе из триптофана через промежуточный синтез серотонина (СТ), образующегося из поступающей с пищей аминокислоты триптофана. Активность ферментов, участвующих в превращении серотонина в МТ, подавляется освещением – вот почему биосинтез этого гормона происходит в темное время суток (Анисимов, 2008а).

Длительное освещение в ночное время способствует угнетению мелатонин-образующей функции пинеальной железы и ускорению процессов старения этого органа (Бондаренко и соавт., 2005; Пайзуллаева и соавт., 2010). Модифицирующее действие постоянного освещения на физиологические процессы молодого и зрелого организма описано многими исследователями. Воздействие постоянного освещения в молодом возрасте на организм крыс приводит к нарушению гомеостаза, увеличению возрастной патологии и риску развития метаболического синдрома, способствует уменьшению продолжительности жизни и развитию онкогенеза (Букалев и соавт., 2012б; Vinogradova et al., 2009).

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния постоянного освещения на поздних этапах онтогенеза на процесс старения, продолжительность жизни и развитие онкогенеза у лабораторных животных.

Материалы и методы. В работе использовано 410 самцов и самок крыс, собственной разводки, первоначально полученных из НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным (2000), принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС), «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Биоэтических правил проведения исследований на человеке и животных» (Белоусов, 2005).

В одномесячном возрасте крыс рандомизировано разделили на 2 группы. Первая группа (159 самцов и 123 самки) находилась в условиях стандартного фиксированного режима освещения (LD). Люминесцентные лампы (освещенность 750 лк на уровне клеток на 1 м² площади) освещали помещение в течение 12 дневных часов, на ночь (12 часов) свет отключали. Окна в помещении отсутствовали. Свет включали в 7 часов утра и выключали в 19 часов вечера. Вторую группу крыс (62 самца и 66 самок) с одномесячного возраста содержали при круглосуточном постоянном освещении (LL-1). В 14 месяцев крыс первой группы рандомизировано разделили на 2 подгруппы. Крысы первой подгруппы (69 самцов и 52 самки) оставались в условиях стандартного фиксированного режима освещения. Крыс второй подгруппы (90 самцов и 71 самка) перевели в условия постоянного освещения люминесцентными лампами (LL-14). Исследование проводили до естественной гибели животных. Для измерения освещенности помещений, в которых содержали животных, использовали люксметр «Ф-107» (Россия).

Ежемесячно исследовали различные показатели гомеостаза и старения, включавшие массу тела, поглощение корма, суточный диурез, общий анализ мочи с помощью тест-полосок «Multistix 10 SG» (фирма «Байер», США), прижизненную заболеваемость. Для расчета функциональных периодов развития крыс-самцов использовали методы, предложенные И.И. Шмальгаузену и S. Brody (Махинько и соавт., 1977).

В возрасте 6, 12, 18 и 24 месяца у 10 крыс из каждой подгруппы отбирали образцы тканей для последующего биохимического и морфологического исследования. Проводили измерение интенсивности антиоксидантных ферментов (АОФ) в тканях печени, почек, сердца, скелетных мышц, легких и селезенки; содержания токоферола в тканях печени, почек, сердца; содержания ретинола в тканях печени и почек. Активность супероксиддисмутазы (СОД) исследовали модифицированным адrenoхромным методом (Weisiger et al., 1973); активность каталазы по количеству разложенной перекиси водорода – спектрофотометрическим методом (Bears et al., 1952); концентрацию жирорастворимых витаминов А и Е определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Скурихин и соавт., 1989).

Всех забиваемых или павших по ходу опыта животные подвергали вскрытию. Основные внутренние органы исследовали микроскопически. Новообразования классифицировали согласно рекомендациям Международного агентства по изучению рака (МАИР) и оценивали как «фатальные» (то есть послужившие непосредственной причиной гибели животных) или как «случайные» (в случаях, когда животное погибло от других причин) (Turusov et al., 1990). Исследовали динамику гибели животных, среднюю продолжительность жизни всех и последних 10% максимально проживших крыс, а так же максимальную продолжительность жизни.

Полученные в экспериментах результаты подвергали статистической обработке. Анализ данных проводили в среде статистической программы EXCEL общепринятыми методами вариационной статистики. Достоверность результатов оценивали по непараметрическому U-критерию Уилксона-Манна-Уитни, t-критерию Стьюдента и методом χ^2 , а также P-value, рекомендованного МАИР (Зайцев и соавт., 2006).

Результаты исследования. Обнаруженные в ходе эксперимента данные указывали на неблагоприятное воздействие избыточного освещения в течение длительного времени на молодой организм, тогда как, нахождение крыс в условиях постоянного освещения, начиная с 14 месячного возраста, способствовало замедлению темпов старения и существенному увеличению продолжительности жизни.

У крыс, находившихся в режиме LL-1, отмечали снижение прироста массы тела и повышение потребления корма; чаще диагностировали такие заболевания, как пневмония, кератит, конъюнктивит, катаракта, инфекции ЖКТ и мочевыделительной системы, ринит, отит. Следует отметить, что максимальное значение количества заболеваний, приходящихся на 1 крысу, регистрировали в режиме LL-1. У самцов наблюдали уменьшение фазы прогрессивного и стабильного роста; ранее наступление предстарческого и старческого периодов; появление глюкозы, лейкоцитов, эритроцитов, кетонов, нитритов и билирубина в моче по сравнению с особями в контрольной группе (табл.1).

Снижение функциональной активности эпифиза под влиянием постоянного освещения с одномесячного возраста сказывалось на уровне активности АОФ и приводило к рассогласованию в работе ферментов в исследуемых органах. В почках отмечено снижение антиоксидантной защиты, что указывало на более выраженное развитие процессов старения в органе. По данным литературы, почки являются чувствительным к действию серотонина органом, и даже минимальные дозы СТ вызывают антидиуретический эффект, а продолжительное введение его вызывает у животных появление некрозов в почках (Анисимов, 2008а).

Для крыс, содержащихся в условиях LL-1, было характерно существенное сокращение средней (СПЖ) и максимальной продолжительности жизни, СПЖ последних 10% крыс и СПЖ крыс со злокачественными опухолями; увеличение частоты развития спонтанных новообразований. Наибольший показатель множественности опухолей был так же зарегистрирован у самок в группе LL-1; у самцов показатель множественности был минимальный; вследствие превалирования крыс со злокачественными опухолями.

У крыс, содержащихся в условиях LL-14, отмечался наибольший прирост массы тела и наибольшее потребление корма по сравнению с другими экспериментальными группами. Воздействие постоянного освещения на крыс группы LL-14 удлиняло предстарческий период фазы регрессивного роста и замедляло наступление старческого периода; увеличивало суточный диурез. У самцов наблюдалось более позднее появление лейкоцитов, эритроцитов, кетонов, нитритов и билирубина в общем анализе мочи; уменьшение заболеваемости пневмонией, конъюнктивитом, ринитом; количество заболеваний, приходящихся на 1 крысу, в условиях LL-14 было минимальным. Так же отмечена синхронная, согласованная работа АОС и высокая активность АОФ; более позднее «старение» неферментативного звена АОС (увеличение с возрастом концентрации токоферола и ретинола в отдельных органах).

В условиях LL-14 у животных отмечено увеличение средней и максимальной продолжительности жизни, и существенное увеличение СПЖ последних 10% крыс, в том числе со злокачественными опухолями;

уменьшение спонтанного онкогенеза у крыс обоего пола. Показатель множественности опухолей в группе LL-14 был минимальный, а новообразования у самок регистрировали позже, чем в режиме LD и LL-1. Данные по продолжительности жизни лабораторных крыс согласуются с работами W. Pierpaoli и D. Bulian, в которых установлено, что удаление эпифиза в 14-месячном возрасте у мышей приводит к значительному увеличению продолжительности жизни животных (Pierpaoli et al., 2005).

Таблица

Суммарная оценка влияния постоянного режима освещения на биомаркеры старения, возрастную патологию, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самцов и самок крыс в процессе онтогенеза (продолжение на следующей странице)

Показатели	Пол	Световые режимы	
		LL-14	LL-1
1	2	3	4
Прирост массы тела	самцы	↑	↓
	самки	↑	↓
Прогрессивный рост	самцы	0	↓
Стабильный рост	самцы	0	↓
Предстарческий период	самцы	↓	↑
Наступление старческого периода	самцы	↓	↑
Диурез	самцы	↑	↓
Биохимические показатели мочи			
Глюкоза	самцы	нет	↑
Время появления			раньше*
Белок	самцы	↓	↑
Время появления		позже*	=
Лейкоциты	самцы	↓	↑
Время появления		позже*	раньше*
Кетоны	самцы	↓	↑
Время появления		позже*	раньше*
Эритроциты	самцы	↓	↑
Время появления		позже*	раньше*
Уробилиноген	самцы	↓	=
Время появления		=	=
Билирубин	самцы	↓	↑
Время появления		=	раньше*
Нитриты	самцы	↓	↑
Время появления		=	раньше*

Показатели	Пол	Световые режимы	
		LL-14	LL-1
Содержание токоферола			
Печень	самцы	↑	=
Почки	самцы	=	=
Сердце	самцы	↑	↑
Содержание ретинола			
Сердце	самцы	↓	↓
Почки	самцы	↑	↓
СОД			
Печень	самцы	↑	↓
Почки	самцы	↑	↓
Легкие	самцы	↓	↓
Сердце	самцы	=	=
Селезенка	самцы	↓	=
Скелетная мышца	самцы	↑	↑
Каталаза			
Печень	самцы	↑	↓
Почки	самцы	↓	↓
Легкие	самцы	↑	↑
Сердце	самцы	↓	↓
Селезенка	самцы	↓	=
Скелетная мышца	самцы	↓	↓
Заболеваемость на 1 крысу	оба пола	↓	↑
Средняя продолжительность жизни	самцы	↑	↓
	самки	↓	↓
Максимальная продолжительность жизни	самцы	↑	↓
	самки	↑	↓
Спонтанный онкогенез	самцы	↓	↑
	самки	↓	=

Примечание. Стандартное освещение (LD), постоянное освещение с одномесечного возраста (LL-1), постоянное освещение с 14 месяцев (LL-14). ↑ – увеличение эффекта; ↓ – снижение эффекта; ↑↑↑ – выраженность эффекта; = – нет влияния;* – по сравнению с крысами, содержащимися в режиме LD

Выводы. Таким образом, постоянное освещение оказывает модулирующее действие на физиологические функции эпифиза и в зависимости от времени начала воздействия может как, индуцировать патологические процессы, приводящие к активации внутренней «программы» старения, так и тормозить их. Вероятно, длительное подавление функции эпифиза постоянным освещением на раннем этапе постнатального онтогенеза ведет к «поломке» адаптационно-регуляторных механизмов, в связи с функциональной незрелостью

адаптационной системы, что приводит к истощению мелатонинообразующей функции эпифиза, и, как следствие, ведет к ускоренному старению организма, увеличению частоты возникновения возрастной патологии, включая новообразования, к сокращению продолжительности жизни.

Напротив, воздействие избыточного освещения на организм крыс в предстарческом возрасте замедляет процессы старения, уменьшает свободнорадикальные процессы, спонтанный онкогенез и ассоциированные с возрастом заболевания, а, следовательно, увеличивает продолжительность жизни. По всей видимости, данные изменения зависят от возраста, в котором начинается воздействие постоянным освещением, а так же связаны с компенсаторно-приспособительными процессами, протекающими при старении, когда организм в течение длительного времени сохраняет стабильный уровень выработки МТ за счет экстрапинеальных источников (в эндокринных и неэндокринных клетках ЖКТ, печени, почках, тромбоцитах), продукция гормона в которых не зависит от освещенности.

Литература:

1. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008а.
2. *Анисимов В.Н.* Эпифиз, биоритмы и старение организма // Успехи физиологических наук. 2008б. Т. 39. №4. С. 52–76.
3. *Анисимов В.Н., Виноградова И.А.* Световой режим, биоритмы и старение организма // Вестник эстетич. мед. 2011. Т. 10. №1. С. 42–51.
4. *Бондаренко Л.А., Губина-Вакулик Г.И., Сотник Н.Н., Геворкян А.Р.* Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру пинеальной железы у кроликов // Проблемы эндокринной патологии. 2005. №4. С. 38–45.
5. *Букалев А.В., Виноградова И.А.* Роль эпифиза в организме // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Серия: Естественные и технические науки. 2012а. №2 (123). С. 31–36.
6. *Букалев А.В., Виноградова И.А.* Влияние светового режима на заболеваемость и спонтанный онкогенез у крыс // Медицинский академический журнал. 2012б. Т. 12. №1. С. 36–45.
7. *Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И.* Прикладная медицинская статистика. СПб.: Наука, 2006.

8. *Махинько В.И., Никитин В.Н.* Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс. Эволюция темпов индивидуального развития животных. М.: Наука, 1977.
9. *Мендель В.Э., Мендель О.И.* Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике // Русский медицинский журнал. 2010. Т. 18. №6. С. 336–341.
10. *Пайзуллаева З.К., Рахимова О.Ю., Рапопорт С.И.* Роль мелатонина в развитии ускоренного старения организма и связанной с ним возрастной патологии // Владикавказский мед.-биол. вестник. 2010. Т. 10. №17. С. 135–140.
11. *Скурихин В.Н., Двинская Л.М.* Определение α -токоферола и ретинола в плазме крови сельскохозяйственных животных методом микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии // С-х. биология. 1989. №4. С. 127–129.
12. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации / под ред. Ю.Б. Белоусова. М.:ОКИ, 2005.
13. *Bears R.F., Sizes I.N.* A spectral method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. J. Biol. Chem. 1952. Vol.195. P. 133–140.
14. *Pierpaoli W., Bulian D.* The pineal Aging and Death Program. Life Prolongation in Pre-aging Pinealectomized Mice // Annals of the New York Academy of Sciences. 2005. P. 133–144.
15. *Turusov V.S., Mohr U.* Pathology of tumours in laboratory animals. Vol. 1. Tumours of the rat // IARC Sci. Publ. IARC, Lyon. 1990. № 99. 740 p.
16. *Vinogradova I.A., Anisimov V.N., Bukalev A.V. et al.* Circadian disruption by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats // Aging. 2009. Vol. 1. №10. P. 855–865.
17. *Weisiger R.A., Fridovich I.* Superoxide Dismutase. J. Biol. Chem. 1973. Vol. 10. P. 3562–3592.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ КРЫС-САМОК В УСЛОВИЯХ ЦИРКУМПОЛЯРНОГО РЕГИОНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СЕЗОНА РОЖДЕНИЯ¹⁴

МАТВЕЕВА Ю.П., ВИНОГРАДОВА И.А.

РОССИЯ, ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Север по своим природно-климатическим условиям не имеет аналога в мире. Разнообразные физиологические процессы протекают под влиянием сочетаний экстремальных факторов внешней среды, что накладывает свою уникальность и специфику. Экстремальность влияния климата Севера на организм определяется в основном необычайно длительной и суровой зимой, коротким и холодным летом, выраженной неустойчивостью и изменчивостью погоды, резкой контрастностью длительности светового дня в течение года, снижением естественной освещенности и длительности солнечного сияния, а так же геомагнитной активностью, бедностью флоры и фауны, своеобразием питания, микроэлементным составом почвы и воды (Бичкаева, 2008). Эпидемиологические и экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что длительное проживание в условиях Севера является фактором риска ускоренного старения и развития онкологических заболеваний (Борисенков, 2012).

Достоверное смещение показателей увеличения заболеваемости и смертности жителей Севера на молодой и средний трудоспособные возраста позволяет говорить об ускорении процессов старения особенно у пришлового населения (Плакуев, Юрьева, Юрьев, 2011). Решение проблемы

14 Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития 2012-2016 г. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития»

активного долголетия крайне актуальна, как для человечества в целом, так и для каждого человека в отдельности. Вопросы улучшения качества жизни лиц пожилого возраста имеет большое социальное значение, поскольку результаты мировых эпидемиологических исследований показывают, что число пожилых людей увеличивается, и будет продолжать расти во всех странах мира (Афтеньев, Архипов, 2013).

Одну из ключевых ролей в механизмах старения организма играет гормон эпифиза – мелатонин. Образование эпифизарного мелатонина все зависимости от видовых особенностей животных максимально выражено в темный и минимально – в светлый период суток. Это обстоятельство позволило считать эпифиз важной хронотропной железой, обеспечивающей за счет тесных морфофункциональных связей с водителем суточного ритма – супрахиазматическим ядрами гипоталамуса – циркадианные и циркануальные колебания различных физиологических функций (Арушанян, 2013).

Весной и летом, в связи с увеличением освещенности и изменением спектрального состава света уровень данного гормона в крови уменьшается, а осенью и зимой, наоборот, увеличивается (Коркушко, Хавинсон, Шатило, 2006).

Мелатонин обладает широким спектром метаболических и гомеостатических свойств, в силу этого он сам или посредством своих метаболитов осуществляет важную функцию регуляторов процессов гомеостаза. Наиболее важными физиологическими проявлениями действия мелатонина являются усиление обменных процессов, влияние на пигментный обмен, регуляция суточных и сезонных ритмов, антигонадотропные эффекты, седативное действие. Мелатонин также обладает пролиферотропным действием, модулируя дифференцировку и апоптоз клеток, участвует в регуляции зрительной функции, снижает уровень холестерина, повышает сопротивляемость организма к стрессам и высоким физическим нагрузкам, способствует нормализации кровяного давления и подавляет действие свободных радикалов (Букалев, Виноградова, 2012).

Цель исследования заключается в изучение продолжительности жизни самок крыс в условиях циркумполярного региона в зависимости от сезона рождения.

Материалы и методы исследования. В эксперименте было использовано 124 самок крыс собственной разводки линии Вистар. В течение двух лет животных содержали в помещениях вивария площадью 25 м² каждое в клетках (44x25x62 см) по 10 особей при стандартной температуре и влажности. Крысы получали сбалансированный гранулированный лабораторный корм и фильтрованную водопроводную воду без ограничений. Работа была выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации о гуманном отношении к животным (редакция 2000 г.), принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (№ 86/609 ЕС), «Биоэтических правилах проведения исследований на человеке и животных» и «Руководстве по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях» (2010) (Каркищенко, 2010; Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации, 2000; Белоусов, 2005).

Для опыта были сформированы 3 экспериментальные группы. Первая (дата рождения конец апреля – NL-Spring; n=41) и вторая группы животных (дата рождения конец октября – NL-Autumn, n=41) находились в условиях естественного освещения северо-запада России. При анализе полученных данных учитывали особенности годовой фотопериодичности Карелии. В данном режиме освещенность определялась сезоном года: зимой минимальная продолжительность дня составляла 4,2 ч., а летом продолжительность светового дня достигала 24 ч. («белые ночи»). Освещенность в помещении менялась в течение суток (на уровне клеток в утренние часы – 50-200 лк, днем – до 1000 лк в ясный день и 500 лк в пасмурный день, к вечеру – от 150 до 500 лк). Третья группа являлась контрольной: крысы находились в условиях стандартного чередующегося режима освещения (12ч.Т:12ч.С; LD; n=42). Люминесцентные лампы (освещенность 750 лк на уровне клеток) освещали помещение в течение 12 дневных часов, на ночь (12 ч.) свет отключали. Рассчитывали среднюю (СПЖ) и максимальную продолжительность жизни (МПЖ), а так же

среднюю продолжительность жизни 10% максимально проживших крыс. Обработку результатов выполняли с использованием статистической программы EXCEL общепринятыми методами вариационной статистики. Достоверность результатов оценивали по непараметрическому критерию Уилкоксона-Манна-Уитни при $p < 0,05$ (Зайцев, 1991).

Результаты и обсуждение. В различных исследованиях показано, что искусственное увеличение длины светового дня уменьшает продолжительность жизни *Drosophila melanogaster*, мышей и крыс (Анисимов, 2008; Виноградова и др., 2007; Vinogradova et al., 2009). А добавление мелатонина в питьевую воду в ночное время суток увеличивает у животных среднюю и максимальную продолжительность жизни (Виноградова, Анисимов, 2012).

По данным, представленным в таблице, средняя продолжительность жизни самок-крыс в режиме LD составила $999,2 \pm 157,9$ дней, максимальная – 1223 дня и СПЖ последних 10% крыс – $1208,5 \pm 16,1$ дня. У животных, рожденных в весенний период, наблюдалось уменьшение средней продолжительности жизни на 36,7% и максимальной продолжительности жизни на 26,5% по сравнению с группой крыс, содержащихся при стандартном режиме освещения. Средняя продолжительность и максимальная продолжительность жизни крыс, рожденных в осенний период, была уменьшена на 22,8% и 7,5%, соответственно, по сравнению с группой крыс, содержащиеся в режиме LD. Средняя продолжительность жизни последних 10% крыс достоверно сокращалась при содержании в условиях NL-Spring на 28,7%, в режиме NL-Autumn – на 7,8%, по сравнению с режимом LD. У самок крыс, рожденных в весенний период, средняя продолжительность жизни последних 10% крыс была достоверно ниже (на 22,6%), чем у животных родившихся осенью. Особи, родившиеся в сезон «белых ночей» (NL-Spring) имели более короткую продолжительность жизни, по сравнению с животными, у которых фаза роста совпала с периодом биологической темноты (NL-Autumn). Данные, полученные в нашем эксперименте, согласуются с результатами исследования, проведенного Г.Г. Назаровой (2011), в котором было показано, что самцы водяной полевки, рожденные в марте, имели меньшую продолжительность жизни по сравнению с особями с более поздними

календарными сроками рождения. Так, среди самцов с осенней датой рождения (сентябрь-октябрь) доля животных, доживших до второго года жизни, была в 4 раза выше, чем среди рожденных в апреле-мае.

Таблица

Влияние сезона рождения на продолжительность жизни самок крыс

Показатель	Световой режим		
	LD	NL-Spring	NL-Autumn
Количество крыс	42	41	41
СПЖ, сут.	999,2±157,9	632,0±99,6*	771±158,3
МПЖ, сут.	1223	899	1131
СПЖ последних 10% крыс, сут.	1208,5±16,1	861,7±42,0*	1113,7±16,9*а

Примечания. СПЖ – средняя продолжительность жизни; МПЖ – максимальная продолжительность жизни; * $p < 0,05$ – различия с показателем в группе LD достоверны; а $p < 0,05$ – различия с показателем в группе NL-Spring достоверны (критерий Уилкоксона-Манна-Уитни).

На рис. 1 видно, что кривые выживаемости как у самок крыс группы NL-Spring, так и у животных режима NL-Autumn, смещены влево по отношению к кривой выживаемости для крыс группы LD. Динамика выживаемости в двух режимах достоверно не различалась до 19 месячного возраста, после чего наблюдалось резкое увеличение смертности у самок, рожденных в весенний период, по сравнению животными группы LD.

Наименьшие изменения линии выживаемости были отмечены у самок-крыс группы NL-Autumn, по сравнению с животными, которые содержались при стандартных условиях освещения, чем у крыс режима NL-Spring.

Таким образом, сезонные колебания освещенности в течение годового цикла, в не зависимости от сезона рождения самок крыс, приводили к сокращению средней, максимальной и средней продолжительности жизни последних 10% крыс по сравнению с аналогичными показателями у особей, находящихся в стандартном чередующемся режиме освещения. Сезонная асимметрия фотопериодизма в условиях Карелии, особенно сильно проявляющаяся в летние и зимние месяцы способствовала

десинхронизации биологических ритмов, что в конечном итоге приводило к преждевременной смерти животных.

Изменение продолжительности светового дня, сопровождающееся циркануальными колебаниями физиологических функций, являлось для самок, родившихся в октябре, более благоприятным, возможно потому, что фаза их прогрессивного роста совпала с темным временем года (осень, зима), а в дальнейшем фаза стабильного роста – со светлым временем (весна, лето). В то же время у самок крыс, родившихся в апреле, показатели продолжительности жизни, такие как: средняя продолжительность жизни и максимальная продолжительность жизни, были на 18% и 20,5% меньше, чем у особей, родившихся осенью, что указывает на значимое влияние угнетения функции эпифиза во время «белых ночей» именно у молодых крыс. Таким образом, «подстройка» биологических ритмов функционирования организма крыс к изменению сезонных колебаний «свет-темнота» происходит гораздо лучше при рождении в осенний, чем в весенний сезон.

Литература:

1. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. – В 2 т. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Наука. – 2008. – Т.2. – 434 с.
2. *Арушанян Э.Б.* Универсальные терапевтические возможности мелатонина // Клиническая медицина. – 2013. – №2. – С. 4–8.
3. *Афтеньев А.В., Архипов И.В. и др.* Иммунная теория старения: от теории к практике // Лечащий врач. – 2013. – №4. – С. 6–8.
4. *Борисенков М.Ф.* Биоритмы, продолжительность жизни и злокачественные новообразования у человека на Севере: Автореф. дис. на соискание ученой степени д.б.н. – Сыктывкар. – 2012. – 23 с.
5. *Бичкаева Ф.А.* Эндокринная регуляция метаболических процессов у человека на Севере. – Екатеринбург: УрО РАН. – 2008. – 303 с.
6. *Букалев А.В., Виноградова И.А.* Роль эпифиза в организме // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Серия: Естественные и технические науки. – №2 (123). – 2012. – С. 31–36.
7. *Виноградова И.А., Анисимов В.Н.* Световой режим, препараты эпифиза, старение и продолжительность жизни (экспериментальное исследование). – LAP LAMBERT Academic Publishing. – 2012. – 432 с.
8. *Виноградова И.А., Букалев А.В., Забежинский М.А. и др.* Влияние светового режима и мелатонина на гомеостаз, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самок крыс // Успехи геронтологии. – Т.20. – №4. – 2007. – С. 40–47.

9. *Зайцев Г.Н.* Математический анализ биологических данных. – М.: Наука. – 1991. – 184 с.
10. *Коркушко О.В., Хавинсон В. Х., Шатило В.Б.* Пинеальная железа: пути коррекции при старении. – СПб.: Наука. – 2006. – 204 с.
11. *Назарова Г.Г.* Влияние сезонных, онтогенетических и генетических факторов на продолжительность жизни самцов водяной полевки (*Arvicola Terrestris*) // Зоологический журнал. – 2011. – Т. 90. – №8. – С. 998–1004.
12. *Плакуев А.Н., Юрьева М.Ю., Юрьев Ю.Ю.* Современные концепции старения и оценка биологического возраста человека // Экология человека. – 2011. – №4 – С. 17–25.
13. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева. – М.: Профиль. – 2010. – 358 с.
14. Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях. – Хельсинки. – 1964, дополнения 1975, 1983, 1996, 2000.
15. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации / под ред. Ю.Б. Белоусова. – М.: Изд-во Российское общество клинических исследований. – 2005. – 156 с.
16. *Vinogradova I.A., Anisimov V.N., Bukalev A.V. et al.* Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats // Aging. – Vol.1. – №10. – 2009. – P. 855–865.

КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАММА ЖЕНЩИНЫ В ТЕЧЕНИЕ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА В РАЗНЫЕ СЕЗОНЫ ГОДА¹⁵

МЕЙГАЛ А.Ю., ВОРОНОВА Н.В., ЕЛАЕВА Л.Е., КУЗЬМИНА Г.И.

РОССИЯ, ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Введение. Целью данного исследования явилось изучение вегетативного статуса (ВС) женщины в осенне-зимний и весенний сезоны года, на протяжении менструального цикла (МЦ) на основе статистических и спектральных параметров кардиоинтервалограммы (КИГ), позволяющих оценить вклад различных уровней регуляции и отделов вегетативной нервной системы (ВНС) - парасимпатического и симпатического. МЦ с циклически меняющимся гормональным статусом позволяет исследовать изменения функций организма женщины в течение разных фаз. Состояние ВНС в определенной фазе МЦ является фактором, определяющим силу, выносливость, энергетический метаболизм, утомляемость и риск получения травмы и поэтому важно для достижения наилучших спортивных результатов (Oosthuysen, Bosch, 2010). Изменение соотношения в течение МЦ эстрогенов, прогестерона, тестостерона и гонадотропных гормонов влияют на состояние ЦНС (Smith, 2003), что отражается на мотивационной и эмоциональной сфере женщины (Baca-García et al., 2000). Преимущественное воздействие в первую (фолликулиновую, F) фазу МЦ эстрогенов способствует повышению, а гормон второй (лютеиновой, LUT) фазы прогестерон – снижению возбудимости ЦНС (Oosthuysen, Bosch, 2010). Установлено, что в F-фазу преобладает активность

¹⁵ Исследование проведено при поддержке Программы стратегического развития на 2012-2016 годы «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития».

парасимпатической нервной системы (ПНС), а в LUT-фазу – симпатической нервной системы (НС) (Carter J.R., Lawrence, 2007). В разных работах по изучению изменяющихся гормональных влияний на протяжении МЦ на какие-либо функции женского организма чаще исследуются F и LUT [5], а также ранняя (F1) и поздняя (F2) фолликулиновая, ранняя и поздняя лютеиновая (предменструальная), фаза овуляции (OV), фаза менструации. Обычно исследуется не более 2-3 фаз, результаты которых сопоставить достаточно сложно. Нами были исследованы 4 фазы МЦ, различающиеся по уровню половых гормонов: F1 (низкий уровень всех половых гормонов) и F2 (нарастающий уровень эстрогенов, низкий - прогестерона), OV (высокий - тестостерона) и LUT (высокий - прогестерона и эстрогенов) фазы. Также ВС женщины был оценен нами осенью и весной, так как в течение годового цикла модифицируются многие (в том числе репродуктивные) функции организма женщины [6].

Материалы и методы. В течение 2009-2011гг. мы исследовали динамику параметров КИГ у женщин на протяжении МЦ, во время осенне-зимнего (октябрь-январь) и весеннего (март-май) сезонов. В исследовании принимали участие 23 здоровые женщины в возрасте от 18 до 24 лет ($19,9 \pm 1,4$ лет), некурящие, не использовавшие гормональную контрацепцию. Мы выделяли 4 фазы МЦ: 1) F1 - в среднем была исследована на 7-й день МЦ; 2) F2 - на 13-й день МЦ; 3) OV - на 16-й день МЦ; 4) LUT - 24-й день МЦ. Средняя длительность МЦ испытуемых составила $28,84 \pm 0,32$ дней (в осенне-зимний период – $28,62 \pm 0,71$, в весенний – $29,16 \pm 0,82$ дней, $p > 0,05$). Момент овуляции уточняли с помощью измерения базальной температуры (БТ) тела и построения графика БТ. ЭКГ регистрировали аппаратом ВНС-Спектр (ООО Нейрософт, Иваново, РФ), по общепринятой методике записывали стандартное отведение II. Продолжительность записи составляла 5 минут. Исследование проводилось без предшествующих эмоциональных и физических нагрузок в одно и то же время суток до 12 часов дня, в тихой затемненной комнате при $T 20-22^{\circ}\text{C}$, не ранее чем через 1,5-2 часа после еды. Проанализированы статистические параметры КИГ: средняя длительность интервалов – RRNN (мс); стандартное отклонение (SD)

величин нормальных интервалов R-R (NN) – SDNN (мс); квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов N-N – RMSSD (мс); процент последовательных интервалов N-N, различающихся между собой более чем на 50 мс - рNN50 (%); «коэффициент вариации» - CV (%). Проанализирована волновая структура КИГ: общая мощность спектра – TP (мс²); очень низкочастотные колебания – VLF (мс²); низкочастотные колебания – LF (мс²); высокочастотные колебания - HF (мс²); соотношение (баланс) симпатических и парасимпатических влияний - LF/HF, HF%, LF%, VLF%. Также оценены нормализованные показатели LF norm и HF norm. Кроме того, изучалось общее состояние сердечно-сосудистой системы - ЧСС, систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД). Статистический анализ проведен при помощи программы Statgraphics 15.0 Centurion. Влияние факторов фазы МЦ и сезона на параметры КИГ производили с помощью непараметрических тестов (Манна-Уитни и W-критерий Вилкоксона). Статистически значимые различия принимались при $p < 0,05$).

Результаты исследования. САД и ДАД в каждую фазу МЦ были примерно на 2-6 мм рт. ст. ниже весной по сравнению с осенью, однако указанные различия в целом не достигали статистической значимости. Больших значений по сравнению с другими фазами МЦ достигала ЧСС в фазу OV, причем эти отличия были более значительными весной: в OV весной ЧСС была на 10 уд/мин больше по сравнению с F2 (табл.1).

Таблица 1

ЧСС испытуемых девушек в зависимости от фазы МЦ и сезона.

Фаза МЦ	осень	весна
ЧСС, уд./мин.		
F1	70,91±10,63 (n=21)	68,96±8,56 (n=22)
F2	67,55±6,76 (n=20)	66,82±5,74 (n=17)
OV	73,83±6,41 (n=12) # к F2	76,0±4,60 (n=11) ## к F1, ### к F2, # к LUT
LUT	72,36±8,51 (n=22)	71,05±7,13 (n=21)

Примечание: # - $p < 0,05$, ##- $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$ OV по отношению к другим фазам менструального цикла (критерий Вилкоксона).

Таблица 2

Статистические показатели КИГ девушек в зависимости от фазы менструального цикла и сезона.

Фаза	осень	весна
RRNN, мс		
F1	864,62±131,47 (n=21)	882,18±95,02 (n=22)
F2	897,95±91,32 (n=20)	903,24±82,32 (n=17)
OV	817,42±69,20 (n=12) * к F2	824,18±88,21 (n=11) * к F1, F2
LUT	841,18±94,64 (n=22)	851,71±84,85 (n=21) p=0,054 к F2
SDNN, мс		
F1	60,67±23,61 (n=21)	52,32±19,86 (n=22)
F2	65,1±28,01 (n=20)	58,71±17,26 (n=17)
OV	44,12±12,93 (n=12) * к F1, F2, LUT	40,27±24,15 (n=11) * к F1, F2, LUT
LUT	57,5±15,97 (n=22)	59,86±22,30 (n=21)
RMSSD, мс		
F1	58,95±32,82 (n=21)	51,23±25,97 (n=22)
F2	64,5±36,33 (n=20)	58,30±24,62 (n=17)
OV	38,33±15,90 (n=12) * к F2, LUT	38,0±34,77 (n=11) * к F1; ** к F2, LUT
LUT	53,18±21,46 (n=22)	58,14±26,74 (n=21)
pNN50, %		
F1	32,27±22,49 (n=21)	31,27±20,64 (n=22)
F2	35,98±20,90 (n=20)	39,17±19,83 (n=17)
OV	18,69±17,95 (n=12) p=0,052 к F1, * к F2	16,11±28,12 (n=11) * к F1; ** к F2, LUT
LUT	30,50±17,70 (n=22)	33,48±22,34 (n=21)
CV, %		
F1	7,01±2,47 (n=21)	5,93±2,16 (n=22)
F2	7,29±3,07 (n=20)	6,51±1,77 (n=17)
OV	5,44±1,68 (n=12) * к LUT	4,78±2,45 (n=11) * к F1; ** к F2, LUT
LUT	6,91±2,15 (n=22)	6,99±2,39 (n=22)

Примечание: Статистически значимых различий в зависимости от сезона нет, * - p<0,05, ** - p<0,01 фаза OV по отношению к другим фазам МЦ (критерий Вилкоксона).

Различий между параметрами статистического анализа КИГ в зависимости от сезона не обнаружено, однако практически все они были достоверно меньше в OV по сравнению с другими фазами МЦ (табл. 2).

ТР и все частотные компоненты спектра (VLF, LF, HF) были меньше весной (табл. 3), часто различия достигали статистической значимости. При сравнении фаз МЦ значения спектральных параметров во время OV уменьшались примерно в 2-4 раза (табл. 3).

Таблица 3

Параметры спектрального анализа КИГ девушек в зависимости от фазы менструального цикла и сезона

Фаза	осень	весна
TP, мс2		
F1	4733,0±3315,72 (n=21)	3418,64±2546,0 (n=22)
F2	5615,55±4282,27 (n=20)	4071,18±2219,74 (n=17)
OV	2360,92±1497,12 (n=12) # к F1, ## к F2, LUT	1891,27±1637,01 (n=11) # к F1, ### к F2, ## к LUT
LUT	4309,09±2132,6 (n=22)	4556,1±2732,93 (n=21)
VLF, мс2		
F1	1032,38±563,66 (n=21)	723,41±684,93 (n=22) *
F2	992,6±487,96 (n=20)	1130,06±631,51 (n=17)
OV	691,58±331,94 (n=12)	732,55±660,37 (n=11) # к F2
LUT	986,41±455,56 (n=22)	1171,52±935,54 (n=21)
LF, мс2		
F1	1546,14±1678,29 (n=21)	942,91±1013,38 (n=22) *
F2	1385,85±914,57 (n=20)	859,53±559,99 (n=17) *
OV	589,35±423,22 (n=12) # к F1, ## к F2, LUT	616,98±664,64 (n=11) # к LUT
LUT	1374,41±1053,04 (n=22)	1097,38±741,04 (n=21)
HF, мс2		
F1	2154,48±1914,18 (n=21)	1752,82±1653,28 (n=22)
F2	3237,15±3791,54 (n=20)	2081,47±1707,44 (n=17)
OV	1080,08±1124,61 (n=12) # к F1, LUT, ## к F2	541,64±442,16 (n=11) # к F1, ### к F2, LUT
LUT	1948,5±1193,19 (n=22)	2286,9±1775,69 (n=21)
LF/HF		
F1	0,97±1,26 (n=21)	0,65±0,38 (n=22)
F2	0,65±0,47 (n=20)	0,49±0,24 (n=17)
OV	0,71±0,38 (n=12)	1,10±0,52 (n=11) (p=0,053 к осени), # к F1, ## к F2, LUT
LUT	0,78±0,38 (n=22)	0,59±0,30 (n=21)

Примечание: * - p<0,05 по отношению к осени, # - p<0,05, ##- p<0,01, ### - p<0,001 фаза овуляции по отношению к другим фазам менструального цикла (критерий Вилкоксона).

Пропорция компонента LF волновой структуры спектра КИГ во всех фазах МЦ, кроме OV, составила примерно в среднем 25%, HF – примерно 43-47%, и VLF – 25-30% (рис. 1). Однако во время овуляции доля HF снижалась весной до 28%, а осенью до 39% (табл. 4). Доля VLF в OV весной увеличивалась до 45% (рис.1). Эти данные также иллюстрируются

динамикой LF/HF: во время OV весной это соотношение достигало 1,10 по сравнению с 0,49 в F2 (табл. 4).

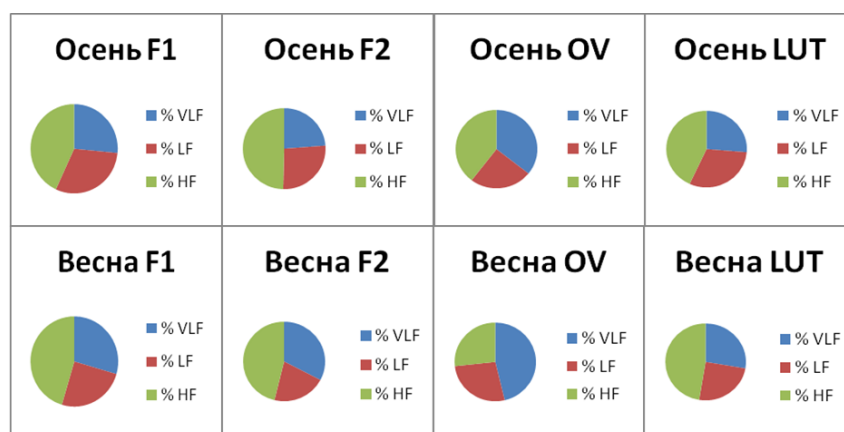


Рисунок 1. Волновая структура спектра КИГ в зависимости от фазы МЦ и сезона.

Таблица 4

Волновая структура спектра КИГ в зависимости от фазы МЦ и сезона

Фаза	осень	весна
%VLF		
F1	26,50±10,88 (n=21)	29,51±23,05 (n=22)
F2	23,77±13,31 (n=20)	32,67±18,83 (n=17)
OVO	35,74±15,27 (n=12) # к F1, F2	42,87±17,89 (n=11) # к LUT
LUT	26,34±12,87 (n=22)	27,66±14,94 (n=21)
%LF		
F1	30,36±14,68 (n=21)	25,11±11,82 (n=22)
F2	26,60±9,93 (n=20)	21,14±8,15 (n=17)
OVO	24,7±7,94 (n=12)	28,74±11,05 (n=11) # к LUT
LUT	30,57±11,57 (n=22)	24,93±7,14 (n=21)
%HF		
F1	43,13±14,18 (n=21)	45,39±18,63 (n=22)
F2	49,63±16,45 (n=20)	46,19±15,76 (n=17)
OVO	39,58±14,15 (n=12) p=0,059 к F2	28,41±11,32 (n=11) *, # к F1, ## к F2, LUT
LUT	43,11±10,91 (n=22)	47,41±13,79 (n=21)

Примечание: * - p<0,05 по отношению к осени; # - p<0,05, ##- p<0,01 OV по отношению к другим фазам менструального цикла (критерий Вилкоксона).

Выводы. При изучении параметров КИГ осенью и весной во время 4 фаз МЦ женщин в возрасте 20-24 лет установлено, что в течение МЦ наибольшие изменения параметров КИГ были характерны для фазы OV в

виде снижения TP и его HF компонента, а также всех статистических параметров. Весной статистические параметры не отличались от таковых осенью, но спектральные были меньше во всех фазах МЦ. В целом, наибольшее влияние на параметры КИГ оказывало сочетание факторов весны и овуляции. Более низкие значения RRNN, SDNN, pNN50 и RMSSD во время OV как осенью, так и весной говорят об уменьшении variability сердечного ритма именно в OV, что подтверждается и снижением CV. Это свидетельствует об ослаблении вклада парасимпатических влияний в контроле ритма сердца во время OV [7, 8]. Данное положение подтверждает спектральный анализ: в OV снижалась мощность HF-компонента КИГ к TP. Уменьшение TP во время OV свидетельствует о снижении суммарной мощности нейрогуморальных регуляторных механизмов всех уровней [7, 8]. В целом наши данные согласуются с немногочисленными результатами других авторов. Параметры КИГ были достаточно стабильны в течение столь разных по гормональному фону фаз МЦ, как F1, F2 и LUT [9]. Вероятно, это можно объяснить тем, что в течение непродолжительной (в среднем 2 недели) фазы МЦ не успевают сформироваться адаптационные изменения (вегетативного статуса, гормонального фона и, соответственно, параметров КИГ), которые изменили бы основной тренд регуляции. Вероятно, подобные изменения можно будет зарегистрировать у беременных женщин или при применении гормональной заместительной терапии (то есть при более длительном действии половых гормонов). Вместе с тем, кратковременная OV оставляла статистически более значимый след на параметрах КИГ: отмечено увеличение (недостоверное осенью и достоверное весной) значений VLF (%) и снижение HF% (рис. 1). Вероятно, это связано с более продолжительными (по сравнению с фазой МЦ) сезонными изменениями: повышенная освещенность в условиях г.Петрозаводска (сезон «белых ночей») длится в течение 52 суток, а низкая температура (климатическая зима) - 150 суток. Возможно, полученные данные являются результатом синергической кооперации гормонов фазы OV и гормонов, активных весной. Известно, что при резком увеличении освещенности весной, происходит нарастание содержания кортизола в плазме [10] и снижается уровень мелатонина [11]. Фаза OV характеризуется низким содержанием женских половых гормонов,

снижением уровня окситоцина, нарастанием уровня гонадотропных гормонов и повышением концентрации тестостерона [12, 13]. Таким образом, изменения параметров КИГ весной во время ОВ можно попытаться объяснить сочетанным действием кортизола и тестостерона. Данные о функционировании сердечно-сосудистой системы во время МЦ и соотношении активности СНС или ПСНС остаются противоречивыми. Фаза ОВ, как правило, не исследуется, но известно, что она характеризуется более высоким САД [14] и высокими значениями ЧСС. В настоящем исследовании ЧСС действительно была более высокой в фазу ОВ весной, тогда как артериальное давление не претерпело больших изменений. Малочисленные работы, в которых исследуется ОВ, обычно не учитывают фактор сезона. Возможно, именно поэтому изменение параметров КИГ в этих исследованиях во время ОВ не являются статистически значимыми [9]. В целом, по нашим данным, изменения во время МЦ строятся как конкурентные отношения между парасимпатической нервной регуляцией сердечного ритма и гипоталамическими центрами вегетативной регуляции, которые генерируют медленные ритмы, передающиеся к сердцу через СНС. Во время ОВ баланс смещается в сторону симпатической регуляции (усиление VLF и снижение HF и pNN50). Биологический смысл подобной адаптивной моторной стратегии, вероятно, заключается во временной вирилизации женского организма для реализации стратегии продолжения рода.

Литература:

1. *Oosthuysen T., Bosch A.N.* The effect of the menstrual cycle on exercise metabolism: implications for exercise performance in eumenorrhoeic women // *Sports Med.* 2010. V. 40. P. 207-227.
2. *Smith M.J., Adams L.F., Schmidt P.J., Rubinow D.R., Wassermann E.M.* Abnormal luteal phase excitability of the motor cortex in women with premenstrual syndrome // *Biol. Psychiatry.* 2003. V.54. P.757-762.
3. *Baca-García E, Díaz-Sastre C, de Leon J, Saiz-Ruiz J.* The relationship between menstrual cycle phases and suicide attempts // *Psychosom. Med.* 2000. V.62. P.50-60.
4. *Carter J.R., Lawrence J.E.* Effects of the menstrual cycle on sympathetic neural responses to mental stress in humans // *J. Physiol.* 2007. V. 585. P. 635–641.

5. *Blondin D.P., Maneshi A., Imbeault M.A., Haman F.* Effects of the menstrual cycle on muscle recruitment and oxidative fuel selection during cold exposure // *J Appl Physiol.* 2011. V.111. P.1014-1020.
6. Сезонная динамика физиологических функций у человека / под ред. Е.Р.Бойко. Екатеринбург: УрО РАН. 2009. 222 с.
7. *Баевский Р.М., Черникова А.Г.* К проблеме физиологической нормы. Математическая модель функциональных состояний на основе анализа вариабельности сердечного ритма // *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2002. Т. 36. №6. С.11-17.
8. *Баевский Р.М., Богомолов В.В., Фунтова И.И., Слепченкова И.Н., Черникова А.Г.* Перспективы развития системы медицинского контроля в длительном космическом полете на основе бесконтактной регистрации физиологических функций во время сна // *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2009. Т.43. №6. С.3-8.
9. *Leicht AS, Hirning DA, Allen GD.* Heart rate variability and endogenous sex hormones during the menstrual cycle in young women. *Exp Physiol.* 2003 88(3):441-6.
10. *Бойко Е.Р., Ткачев А.В.* Влияние продолжительности светового дня на гормональные и биохимические показатели у человека на Севере // *Физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 1995. Т. 81. № 7. С. 86–92.
11. *Pääkkönen T., Leppäluoto J., Mäkinen T.M., Rintamäki H., et al.* Seasonal levels of melatonin, thyroid hormones, mood, and cognition near the Arctic Circle // *Aviat. Space Environ. Med.* 2008. V.79. P.695-699.
12. *Salonia A., Pontillo M., Nappi R.E., Zanni G., et al.* Menstrual cycle-related changes in circulating androgens in healthy women with self-reported normal sexual function // *J. Sex Med.* 2008. V.5. P.854-863.
13. *Salonia A., Nappi R.E., Pontillo M., Daverio R., et al.* Menstrual cycle-related changes in plasma oxytocin are relevant to normal sexual function in healthy women // *Horm. Behav.* 2005. V.47. P.164-169.
14. *Moran V.H., Leathard H.L., Coley J.* Cardiovascular functioning during the menstrual cycle // *Clin. Physiol.* 2000. V.20. P.496-504.

ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ СИНДРОМА МЫШЕЧНОЙ СЛАБОСТИ В ПАЛАТЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (ICUAW)¹⁶

МЕЙГАЛ А.Ю., ТРЕТЬЯКОВА О.Г., СПАСОВА А.П.

РОССИЯ, ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

MEIGAL@PETERSU.RU

Введение. Большинство пациентов отделений интенсивной терапии (intensive care unit, ICU) выживают и, в этой связи, длительно находятся в положении лежа. Следствием этого является мышечная слабость (ICU-acquired weakness, ICUAW), которая проявляется в трех вариантах - полинейропатии критических состояний (critical illness polyneuropathy, CIP), миопатии критических состояний (critical illness myopathy, CIM), нейромиопатии критических состояний (critical illness neuromyopathy, CINM) (Scheffold et al., 2010).. Этиология ICUAW в >50% случаев - полиорганная патология вследствие сепсиса, панкреатита, ИВЛ. Патофизиология ICUAW определяется гипоксией органов, снижением кровяного давления, нарушением микроциркуляции и митохондриальных функций, гиперкальциемией, стероидной терапией и опорной разгрузкой. Таким образом, ICUAW характеризуется мышечной слабостью, которая выявляется у больных в критическом состоянии, которая не имеет других возможных причин, кроме критического состояния (Stevens et al., 2009). Гистологически CIM можно разделить на кахектическую миопатию, миопатию толстых филаментов и некротическую миопатию (Bolton, 2005).

16 Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития 2012-2016 г. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития».

ICUAW представляет собой основной и независимый фактор риска для увеличения продолжительности механической вентиляции легких, увеличения продолжительности нахождения в палате интенсивной терапии и стационаре, увеличения госпитальной смертности. Примерно 45% больных, у которых диагностирована ICUAW, умирает в стационаре, 20% - в течение года после перевода из палаты интенсивной терапии. У пациентов с ICUAW связанной с тяжелой астмой ниже уровень госпитальной смертности (примерно 11%). Тяжелое функциональное восстановление происходит приблизительно у 68% больных, с персистирующей тяжелой недостаточностью – в 28% случаев (Latronico et al, 2005).

Электромиография (ЭМГ) за последнюю декаду пополнилась новыми методами обработки биосигнала. В частности, появились методы, основанные на оценке детерминистического хаоса (Rissanen et al., 2008). Эти методы позволяют рассчитывать меру хаоса (энтропию), фрактальную и корреляционную размерность, а также степень детерминизма и процент повторяющихся фрагментов (Webber et al., 1995). Эти новые нелинейные параметры, которые отражает меру сложности, регулярности и предсказуемости сигнала, показали свою хорошую дискриминационную чувствительность при диагностике паркинсонизма (Meigal et al., 2009, 2012, Rissanen et al., 2008).

Также, мышечная система обладает уникальной пластичностью, то есть адаптируется к меняющимся условиям среды (гипоксия, холод, невесомость, иммобилизация) в виде маневрирования процентным соотношением разных типов мышечных волокон. Это позволило предположить, что некоторые факторы группируются в синергичные группы факторов (Meigal, 2012, 2013), среди которых реальная или симулированная невесомость (иммобилизация, сухая иммерсия как модель гипогравитации) занимает важное место. Длительный постельный режим является одной из методик, симулирующих невесомость (bed rest test - BRT).

Больные с ICUAW проводят в палате интенсивной терапии до 2-3 месяцев, что неизбежно сказывается на нейромышечном статусе (НМС). В этой

связи, нам представлялось принципиально важным исследовать НМС больных с ICUAW с помощью новых нелинейных параметров и традиционных параметров, основанных на амплитудно-спектральном анализе ЭМГ и анализе потенциалов действия двигательных единиц (ПДДЕ). В дальнейшем, при выполнении длительной гравитационной разгрузки можно установить количественное соотношение между вкладом в НМС первичных факторов ICUAW и фактора длительной гравитационной разгрузки.

Методика. Нами проанализирована интерференционная ЭМГ (иЭМГ) и параметры активности двигательных единиц (ДЕ) 15 пациентов (9 мужчин и 6 женщин) не-неврологического профиля, которые провели от 7 до 89 дней в палате интенсивной терапии. ICUAW диагностировали по следующим критериям (Appleton, Kinsella, 2012): 1) слабость развивается после критического состояния; 2) слабость генерализованная (включает и проксимальные, и дистальные мышцы), симметричная и не затрагивает черепные нервы (лицевая мускулатура интактна); 3) мышечная сила, оцененная по шкале MRC, меньше 48 (или средняя оценка меньше 4 во всех исследуемых группах мышц) баллов в более чем двух отдельных исследованиях с интервалом более 24 часов; 4) зависимость от механической вентиляции; 5) причины мышечной слабости, не связанные с критическим состоянием, должны быть исключены. Критерии диагноза приобретенной в отделении интенсивной терапии мышечной слабости включали в себя наличие факторов 1, 2, 5 и либо 3, либо 4. Шкала MRC включает в себя исследование мышечной силы трех движений в каждой конечности: отведение плеча, сгибание локтя, разгибание запястья, сгибание бедра, разгибание колена и дорсальное сгибание лодыжки. Максимальная сила, полученная путем сложения баллов при каждом движении, составляет 60 баллов. У всех пациентов была диагностирована ICUAW. Средний возраст больных составил $51,86 \pm 17,02$ лет, среднее время пребывания на постельном режиме – $33,93 \pm 21,40$ дня (в основном от 20 до 40 дней).

иЭМГ регистрировали в отделении анестезиологии и реанимации №1 ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А.Баранова», обычно в вечернее время. Для регистрации потенциалов действия отдельных ДЕ

использовали поверхностные биполярные электроды фирмы «Нейрософт» (Иваново, Россия). Заземляющий электрод обычно укрепляли в области запястья. Соблюдались правила антисептики (протирали антисептиком и спиртом электроды, руки). Усиление электромиографического сигнала проводили с помощью электромиографов Нейро-МВП-8 (ООО «Нейрософт», Иваново, Россия). Запись электромиограммы производили последовательно с четырех мышц верхних и нижних конечностей (левая двуглавая, левая икроножная, правая икроножная, правая двуглавая мышца плеча) на жесткий диск для последующей обработки. На икроножной мышце исследовали медиальную головку. Частота опроса АЦП 20 КГц, полоса пропускания сигнала 50-1000 Гц.

Для обработки иЭМГ брали отрезки длиной 1 с, загружали временные ряды в программу FRACTAN 2.0 ©. Рассчитывали фрактальную размерность (D), корреляционную размерность (Dc) и корреляционную энтропию (K2). Детрендинг миоэлектрического сигнала не производили.

Также регистрировали потенциалов действия ДЕ. В ходе исследования обычно удавалось отчетливо различать на одной записи до 1–2 ДЕ обеих трехглавых мышц плеча. Идентификацию ДЕ проводили по форме и амплитуде ее потенциала, а также по характерной частоте импульсации. В естественных условиях функционирования активность ДЕ обычно представляла собой серии последовательных разрядов различной длительности. Для установления вида функциональной зависимости средней частоты импульсации и среднего межимпульсного интервала ДЕ от массы тела и возраста использовали регрессионный анализ. Проанализированы следующие параметры, используемые при изучении любого импульсного процесса: средний межимпульсный интервал – X (мс); среднюю частоту импульсации – f (имп/с); длительность и амплитуду потенциала действия ДЕ (ПДДЕ).

Контрольную группу составили здоровые испытуемые из базы данных по иЭМГ, подобранные по возрасту и полу ($n=14$).

Статистическая обработка проведена с использованием программы Statgraphics 15.0 Centurion. Для сравнения параметров иЭМГ и ДЕ

использовали двухвыборочный t-критерий для независимых выборок и непараметрический U-тест (критерий Манна-Уитни).

Результаты. Установлено, что все нелинейные параметры иЭМГ, а также частота спектра иЭМГ у больных ICUAW были меньше по сравнению со здоровыми испытуемыми (табл. 1).

Таблица 1.

Параметры иЭМГ мышц верхних и нижних конечностей у больных ICUAW и здоровых контрольных испытуемых.

Мышцы	Параметры иЭМГ			
	D	Dc	K2	MNF (Гц)
Пациенты с ICUAW				
m. bic. br.	1,7159± 0,097	4,4083± 0,725	5,8504± 2,673	133,938± 30,478
m. gastroc. med.	1,7316± 0,096	4,9361± 1,330	5,576± 1,619	201,429± 57,86
Здоровые испытуемые				
m. bic. br. [2]	1,7452± 0,056	4,141± 0,335	4,744± 2,318	-
m. bic. br. [3]	1,7629± 0,046	4,253± 0,336	5,397± 2,72	127,81± 18,25
m. gastroc. med. [2]	1,7960± 0,021	4,665± 0,483	8,637± 2,646	216,000± 42,12

Еще одним отличием больных ICUAW от здоровых людей аналогичного возраста является мозаичное сочетание изменений в разных мышцах и даже одинаковых мышц разных сторон тела. Так, у больной, проводшей 89 дней в лежачем положении (сепсис, ИВЛ), в левой двуглавой м. плеча наблюдалось увеличение частоты спектра (MNF) до 164 Гц, фрактальной размерности (D) – до 1,81, корреляционной размерности (Dc) – до 5,40, тогда как в правой – снижение MNF до 95 Гц, D до 1,70, Dc до 4,1, при MNF в контрольной группе 120-130 Гц, D=1,755, Dc=4,5 (рис. 1). Это свидетельствует о возможности CIP и CIM у одного пациента в разных конечностях. В этой связи, усредненные данные характеризовались большим стандартным отклонением.

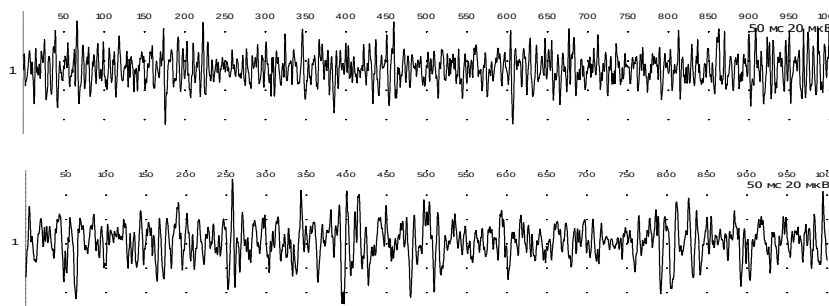


Рис. 1. ЭМГ миопатического (верхняя запись, MNF=164 Гц) и нейропатического (нижняя запись, MNF=94,1 Гц) типа у одного больного в двуглавой мышце плеча разных сторон.

Средняя частота работы ДЕ составила 9-10 имп/сек (контрольная группа – $9,75 \pm 2,00$ имп/с, $p > 0,05$), средняя длительность потенциала ДЕ – 20-30 мс (контрольная группа $26,7 \pm 0,96$ мс, $p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Параметры потенциала действия ДЕ (ПДДЕ) мышц верхних и нижних конечностей у больных ICUAW и здоровых контрольных испытуемых

Мышцы	Параметры ДЕ		
	Частота импульсации (имп/с)	Амплитуда ПДДЕ (мкВ)	Длительность ПДДЕ (мс)
Пациенты с ICUAW			
m. tric. br.	$9,4 \pm 1,85$	$73,02 \pm 55,41$	$24,27 \pm 9,81$
m. gastroc. med.	$7,58 \pm 1,65$	$39,22 \pm 116,97$	$29,74 \pm 10,64$
Здоровые испытуемые			
m. tric. br. [1]	$9,75 \pm 1,99$ []	$112,51 \pm 77,44$ []	$26,7 \pm 06,14$ []

Обсуждение. Основной результат исследования состоит в том, что данные ЭМГ (параметры иЭМГ и параметры ПДДЕ) заметно различаются между группой больных с ICUAW и здоровыми испытуемыми, в обеих исследованных мышцах. В частности, фрактальная размерность D в группе ICUAW была меньше в обеих исследованных мышцах. Это свидетельствует о бóльшей ритмичности иЭМГ, то есть о бóльшем количестве повторяющихся фрагментов иЭМГ. Это также характеризует иЭМГ при ICUAW в целом как менее сложную, менее регулярную и более предсказуемую. Это может быть связано с наличием в записях ЭМГ

повторяющихся фрагментов в виде высокоамплитудных потенциалов, возможно связанных с импульсацией близко расположенной ДЕ или наличием гигантских потенциалов ДЕ вследствие денервационно-реиннервационных процессов (полинейропатии). ПДДЕ при ICUAW меньше по размеру, чем в группе здоровых испытуемых, что может быть признаком миопатии. Вместе с тем, для более корректного сравнения необходимо использовать контрольные данные, полученные у здоровых испытуемых в процессе гравитационной разгрузки в виде BRT, как и у больных ICUAW. Это позволит отделить влияние на параметры ЭМГ фактора длительного лежания от факторов, связанных с первичным заболеванием (сепсис, множественные травмы). В нашем исследовании сравнение производилось с контрольной группой людей без BRT.

Таким образом, на электромиограмме присутствуют признаки как нейропатии (CIP), так и миопатии (CIM), что подтверждается клиническими данными и возможностью их сочетания у одного больного.

Литература:

1. Антропова Е.С., Герасимова Л.И., Мейгал А.Ю. Характеристики интегрированной электромиограммы у лиц, длительно подвергавшихся действию вибрации // Физиология человека. 2003. Т.29. №5. С.134-139.
2. Воронова Н.В., Елаева Л.Е., Кузьмина Г.И., Мейгал А.Ю. Нейромышечный статус женщины в течение менструального цикла по данным электромиографии // Мед. акад. Журн. 2010. Т.10. №5. С.10.
3. Потемина А.М., Мейгал А.Ю., Шегельман И.М. Влияние годового температурного цикла и острой холодовой иммерсии на нейромышечный статус человека // Фундаментальные исследования. 2012. №2.
4. Appleton R., Kinsella J. Intensive care unit-acquired weakness // Continuing Education in Anesthesia, Critical Care and Pain. 2012. №12. P. 62-66.
5. Bolton C.F. Neuromuscular manifestations of critical illness // Muscle Nerve. 2005. V.32. P. 140-163.
6. Farina D., Merletti R., Enoka R.M. The extraction of neural strategies from the surface EMG // J Appl Physiol 2004. V.96:1486-95.
7. Latronico N., Shehu I., Seghelin E. Neuromuscular sequelae of critical illness // Curr. Opin. Crit. Care. 2005. V.11. P. 381-90.
8. Meigal A., Rissanen S., Kankaanpää M., Tarvainen M., Nuutinen J., Tarkka I., Vassel I.A., Airaksinen O., Kajalainen P.A. Novel parameters of surface EMG in patients with Parkinson's disease and healthy young and old controls // Journal of Electromyography and Kinesiology. 2009. V.19. №3. P. 206-213.

9. *Meigal A.Yu., Rissanen S., Tarvainen M., Georgiadis S.D., Karjalainen P.A., Airaksinen O., Kankaanpää M.* Linear and nonlinear tremor acceleration characteristics in patients with Parkinson's disease // *Physiological Measurement*. 2009. V.33. №3. P. 395-412.
10. *Meigal A.Yu.* Interplanetary space flight compared with fetal/neonatal motor strategy: Theoretical and practical implications // *Pathophysiology*. 2012. V.19. №3. P.296-307.
11. *Meigal A.Yu.* Synergistic action of gravity and temperature on the motor system within the lifespan: a "Baby Astronaut" hypothesis // *Medical Hypotheses*. 2013. V.80. №3. P.275-283.
12. *Rissanen S., Kankaanpää M., Meigal A., Tarvainen M., Nuutinen J., Tarkka I., Airaksinen O., Karjalainen P.* A Surface EMG and acceleration signal in Parkinson's disease: feature extraction and cluster analysis // *Med. Biol. Eng. Comp.* 2008. V.46. P.849-858.
13. *Schefold J.C., Bierbrauer J., Weber-Carstens S.* Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010. V.1. №2. P. 147-157.
14. *Stevens R.D., Marshall S.A., Cornblath D.R. et al.* A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness // *Crit. Care Med.* 2009. V.37. P.S299-308.
15. *Webber C.L. Jr., Schmidt M.A., Walsh J.M.* Influence of isometric loading on biceps EMG dynamics as assessed by linear and nonlinear tools // *J. Appl. Physiol.* 1995. V.78. P.814-822.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА КРОВИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И ПРЕКЛОННОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНЕ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА¹⁷

НИКИТИНА К.А., КАРАПЕТЯН Т.А., ДОРШАКОВА Н.В.

РОССИЯ, ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

NIKXEN@YANDEX.RU

Европейский север России – это огромная территория, охватывающая обширные пространства, лежащие севернее 60 градусов северной широты. В пределах этой области располагается и Республика Карелия (РК). Данная зона обладает своеобразными климато-экологическими условиями, сказывающимися на комфортности, а точнее дискомфортности проживания на ней (Доршакова, 1997). Протяженность республики с севера на юг составляет 672 км (66°41′-60°39′ с.ш.), с запада на восток - 420 км (29°18′-37°57′ в.д.), что предполагает выделение нескольких климатических районов. Своей северной частью Карелия располагается в районе крайнего севера, южная же ее часть приравнивается к данным районам. Несмотря на то, что г. Петрозаводск располагается в южной части республики, отнести эту зону к комфортной для проживания нельзя. Изменение климата в южном направлении хотя и характеризуется

17 Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития 2012-2016 г. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития»

увеличением положительных температур, но отмечается и увеличение количества осадков. Относительная влажность воздуха во все сезоны высокая – днем - 60-80% и ночью - 90-100% (Федорец и соавт., 2008). Неблагоприятные климатические факторы (высокая влажность, пониженные температуры воздуха) создают условия для возникновения воспалительных заболеваний органов дыхания - хронического бронхита и внебольничной пневмонии (ВП), которые могут быть фатальными особенно у лиц старшего возраста.

Согласно официальным статистическим данным на 2010 г. в Российской Федерации (РФ) проживало 141914509 человек, в РК - 684212 человек, что составляло 0.48% от всего населения РФ. Доля пожилых людей (лиц старше 60 лет) в РФ - 8.92%, а в РК - 16.68%, что практически в 2 раза выше. Заболеваемость пневмонией среди взрослого населения в РФ была 414.3 случаев на 100000 населения (абсолютное число - 480320 случаев), смертность от пневмонии - 26.6 на 100000 населения (37773 случая). Заболеваемость пневмонией среди взрослого населения в РК составляла 490.8 случаев на 100000 человек (абсолютное число - 2762 случая), смертность от пневмонии была на уровне 40.8 на 100000, при этом смертность от пневмонии людей трудоспособного возраста (мужчины в возрасте 16-59 лет, женщины 16-54 лет) - 36.1, а людей старше трудоспособного возраста - 85 на 100000 лиц соответствующего возраста. Заболеваемость ВП в Карелии была выше средних показателей по РФ, а смертность от пневмонии превышала аналогичные показатели в 1,5 раза, причем смертность среди пожилых людей отмечалась в 2 раза чаще, чем среди людей трудоспособного возраста, что может быть связано с объективными трудностями в раннем распознавании диагноза из-за «стертой» симптоматики заболевания, отсутствия явных физикальных признаков пневмонии и сложностью лечения ее на фоне полиморбидности (Дворецкий и соавт., 2008).

Любая инфекция, в том числе и ВП – это взаимодействие между возбудителем и организмом человека, происходящее на базовом уровне биохимических реакций, которые включают так же участие микроэлементов как кофакторов и простетических групп ферментов или как самостоятельных веществ (Карапетян и соавт., 2008; Скальный, 2010).

Все вещества, содержащие макро- и микроэлементы (МЭ), попадают в организм несколькими путями и усваиваются в разной степени, в зависимости от вида соединения (органические или неорганические) и его растворимости в биосредах. С вдыхаемым воздухом в легкие проникают пыль и аэрозоли (более актуально при профессиональном контакте), через кожные покровы всасывается набор веществ, наносимых в виде пыли, в составе лечебных мазей, косметических средств, но преобладающая часть элементов поступает в организм человека с пищевыми продуктами и питьевой водой (Ваганов, 2008; Авцын и соавт., 1991). Всосавшиеся вещества разносятся к органам и тканям посредством жидкой транспортной среды - крови. Весьма доступной для исследования и безопасной в плане процедуры изъятия является венозная кровь, отражающая динамическое равновесие внутренней среды организма.

Материалы и методы. Для исследования микроэлементного статуса был использован метод атомно-эмиссионной и атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией пробы.

В исследование включили пациентов, госпитализированных в терапевтический стационар с диагнозом внебольничная пневмония. Диагноз устанавливался на основании практических рекомендаций для врачей по диагностике, лечению и профилактике внебольничной пневмонии у взрослых.

В группу обследуемых вошли пациенты длительно (более 15 лет) или постоянно проживающие в Республике Карелия. Из группы были исключены пациенты с сопутствующей патологией, требующей длительного применения лекарственных средств, употребляющие биоактивные пищевые добавки или витаминно-минеральные комплексы, имеющие в анамнезе контакт с исследуемыми МЭ в профессиональной деятельности. Всех обследуемых разделили на 3 возрастные группы: от 15 до 44 лет – 51 человек; от 45 до 59 лет – 11 человек; от 60 до 80 лет – 6 человек. У каждого пациента цельную венозную кровь исследовали дважды - в момент госпитализации и при разрешении заболевания. Изучали массовые концентрации 8 микроэлементов: Zn, Fe, Mg, Mn, Cu, Pb, Cd, Li.

Полученные результаты. В обеих пробах крови у всех обследованных пациентов вначале ВП и при ее разрешении наблюдали МК Zn, Fe, Mn, Cu, Pb и Cd в пределах рекомендованных норм содержания их в крови, МК Mg были ниже, а Li выше нормальных во всех исследованных образцах (Таблица).

Такие исследуемые МЭ, как Zn, Fe, Mg, Mn, Cu относятся к эссенциальным, то есть жизненно необходимым. По поводу Li мнения ученых расходятся: Anke M. et al., 1987 г. причисляют его к новым эссенциальным, а Кудрин и соавт., 2007 г. – к условно эссенциальным, роль которых выясняется. Pb и Cd относят к токсическим, а точнее – к иммунотоксическим МЭ (Кудрин и соавт., 2007).

В процессе выздоровления у всех пациентов наблюдалось уменьшение МК Mg, Pb и Cd. МК Mg во всех пробах крови были ниже минимального значения популяционной нормы. Этот факт можно связать с биогеохимическими особенностями Карелии, среды которой бедны Mg: питьевая вода, органогенные горизонты почв, а следовательно и растительность (Федорец и соавт., 2008). Mg стимулирует фагоцитоз, принимает участие в иммуногенезе, отвечает за хранение и высвобождение АТФ, ингибирует плазменные факторы свертывания крови. Он весьма активно выводится с потом - около 15% всего магния организма (Скальный 2004, 2010). В обеих пробах крови пациентов 60-80 лет наблюдали максимальные средние МК Mg среди всех пациентов, что аналогично данным Горбачева и соавт., 2010 г., выявившим более высокие концентрации магния в волосах пожилых жителей г. Магадана на фоне общего его дефицита. МК иммунотоксических МЭ - Pb и Cd также снижаются к моменту разрешения ВП. Средние МК Pb минимальны для пациентов 60-80 лет в обеих пробах, а МК Cd находятся в промежуточном положении (минимальны у пациентов 45-59 лет, максимальны у группы 15-44 лет). Pb подавляет функцию макрофагов, антителогенез, а Cd снижает активность естественных клеток-киллеров (ЕКК), подавляет клеточнозависимый иммунитет, выступает антагонистом Zn (Кудрин и соавт., 2007; Скальный, 2010).

Таблица

Средние массовые концентрации микроэлементов в цельной крови у пациентов с ВП в сравнении с нормальными величинами, (мг/л) (продолжение на следующей странице)

Больные ВП 60-80 лет (n=6)				Больные ВП 45-59 лет (n=11)			Больные ВП 15-44 лет (n=51)			Передель- нормаль- ного содержания МЭ мг/л (Семенов, 1971г; Скальный, 2004г; Эмсли, 1993г)	Элементы
Дина- мика в %	Разреше- ние ВП	Дебют ВП	Дина- мика в %	Разреше- ние ВП	Дебют ВП	Дина- мика в %	Разреше- ние ВП	Дебют ВП			
-2.57	30.35	31.15	-2.19	28.01	28.64	-0.71	29.82	30.03	Mg	35.8-48.5	
-11.82	0.044	0.050	-36.97	0.056	0.088	-33.03	0.047	0.070	Pb	0.008-0.269	
-52.92	0.00076	0.00159	-29.82	0.00058	0.00083	-18.19	0.00164	0.00200	Cd	0.00003- 0.007	
-2.04	399.53	407.85	+3.79	365.27	351.94	+2.2	387.21	378.88	Fe	309-521	
+0.4	8.20	8.17	-25.12	5.50	7.35	-7.77	6.76	7.33	Zn	4.8-12.8	
+12.85	1.01	0.895	-1.58	1.13	1.15	-9.64	0.96	1.07	Cu	0.8-1.3	
+29	0.0512	0.0397	-6.82	0.0286	0.0306	+3.7	0.0440	0.0425	Mn	0.0016-0.075	
+12.63	0.0430	0.0390	+22.44	0.0499	0.0410	-5.72	0.0510	0.0540	Li	0.004-0.019	

Интересные результаты получены при исследовании динамики МК Fe, Cu и Zn. В отличие от остальных пациентов, МК Fe в группе 60-80 летних уменьшаются к моменту разрешения ВП, хотя в обеих пробах их значения превышают средние МК Fe в аналогичных пробах крови других групп.

Пониженное содержание Fe в организме нарушает функционирование иммунной системы – снижается количество гранулоцитов и макрофагов, угнетается фагоцитоз и образование антител. Основная причина этих событий - понижение активности белков и ферментов, в состав которых входит железо (Кудрин и соавт., 2007). Средние МК Cu и Zn в группе 60-80 летних пациентов возрастают в процессе лечения ВП, в отличие от пациентов другого возраста у которых наблюдается снижение данных показателей. МК Zn в группе 60-80 лет остаются наивысшими на начало ВП и к моменту выздоровления, а МК Cu в этой группе при госпитализации минимальны, тогда как к ее окончанию занимают промежуточное значение среди всех выписывающихся пациентов. Cu входит в состав церулоплазмينا, который является защитником клеточных мембран и сурфактанта от перекисного окисления липидов и участвует в острой фазе воспаления. Zn потенцирует клеточно-опосредованные иммунные реакции направленные на уничтожение вирусов и бактерий, участвует в процессах иммуногенеза, регенерации тканей (Кудрин и соавт., 2007). Горбачев и соавт. в 2010 г. также обнаружили повышенное содержание Fe и Zn в волосах жителей г. Магадана пожилого возраста, в отличие от более молодых лиц.

К моменту разрешения ВП МК Mn в группах 60-80 лет и 15-44 лет увеличиваются, а в группе 45-59 лет снижаются, при этом средние МК Mn при госпитализации у пожилых занимают промежуточное значение, а к ее окончанию – максимальны среди всех выписывающихся.

Mn - составная часть фермента Mn-супероксиддисмутазы, который инактивирует супероксидный анион-радикал, то есть обладает протективным действием по отношению к клеточным мембранам (Кудрин и соавт., 2007).

К моменту окончания госпитализации МК Li повышаются в группах пациентов 60-80 лет и 15-44 лет, и снижаются в группе 45-59 лет, при этом уровень Li в крови пожилых пациентов минимален по сравнению с аналогичными пробами в других возрастных группах. Во всех исследованных образцах крови МК Li превышают верхнюю границу нормальной величины. На настоящий момент этот факт не находит четкого

объяснения. Являясь мобильным элементом, Li достаточно быстро выводится из организма, следовательно, для сохранения высоких МК необходимо его постоянное поступление в организм, что может быть обеспечено лишь за счет его доставки с вдыхаемым воздухом или водой. В государственном докладе о состоянии окружающей среды РК за 2009, 2010 и 2011 гг. отмечено загрязнение водных объектов района г. Костомукши Li с превышением региональных ПДК, и, как следствие, возможно проникновение этого элемента в воды для питьевого водоснабжения. Эссенциальность Li активно обсуждается, на сегодняшний день известно, что Li накапливается в гемопоэтических тканях, стимулирует активность ЕКК; его иммуномодулирующие свойства зависят от дозы (Кудрин и соавт., 2007).

Заключение: В исследовании были выявлены отличительные особенности не только уровней содержания некоторых МК МЭ в крови лиц пожилого и преклонного возраста, но и динамики МЭ в процессе выздоровления. По сравнению с уровнем МК МЭ остальных пациентов, в группе 60-80 лет наблюдались максимальные МК Mg, Zn и Fe; минимальные Pb и Li. К моменту разрешения ВП прослеживалось снижение МК Fe и повышение МК Zn и Cu, тогда как динамика МК данных элементов у других пациентов имела противоположную направленность.

Литература:

1. Авцын А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология /А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш, Л. С. Строчкова; АМН СССР. М.: Медицина, 1991.
2. Ваганов П.А. Как рассчитать риск угрозы здоровью из-за загрязнения окружающей среды: Задачи с решениями. СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2008.
3. Горбачев А.Л., Луговая Е.А. Возрастные перестройки микроэлементной системы человека как биохимический механизм старения // Северо-Восточный научный журнал. 2010. №1 С. 54-62
4. Государственный доклад о состоянии окружающей среды Республики Карелия в 2009 г. / Мин-во сельского, рыбного хоз-ва и экологии РК; Редакционная коллегия: А.Н. Громцев (главный редактор), Ш.Ш. Байбусинов, В.И. Колесова, О.Л. Кузнецов, Т.Б. Ильмаст. Петрозаводск, 2010. Электронный вариант на сайте: gov.karelia.ru
5. Государственный доклад о состоянии окружающей среды Республики Карелия в 2010 году / Мин-во по природопользованию и экологии РК; Редакционная

- коллегия: А.Н. Громцев (главный редактор), Ш.Ш. Байбусинов, О.Л. Кузнецов, Т.Б. Ильмаст. Петрозаводск: ИП Андреев П.Н., 2011. Электронный вариант на сайте: gov.karelia.ru
6. Государственный доклад о состоянии окружающей среды Республики Карелия в 2011 году / Министерство по природопользованию и экологии Республики Карелия; [редкол.: А.Н. Громцев (гл. ред.) и др.]. Петрозаводск: Андреев П.Н., 2012. Электронный вариант на сайте: gov.karelia.ru
 7. *Дворецкий Л.И., Яковлев С.В.* Пожилой больной и инфекция: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
 8. *Доршакова Н.В.* Качество окружающей среды и здоровье человека в условиях Карелии: Монография / Н.В. Доршакова, Петрозаводский государственный университет. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 1997.
 9. Заболеваемость населения России в 2010 г. Статистические материалы. Москва 2011 г. <http://www.mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya/zabolevaemost-vsego-naseleniya.html>
 10. *Карапетян Т.А.* Внебольничная пневмония в Карелии: монография / Т.А. Карапетян, Н.В. Доршакова. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2008.
 11. *Кудрин А. В., Громова О. А.* Микроэлементы в иммунологии и онкологии / А. В. Кудрин, О. А. Громова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
 12. Медико-демографические показатели Российской Федерации 2010 г. Статистические материалы. Москва 2011. <http://www.mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya/zabolevaemost-vsego-naseleniya.html>
 13. *Семенов Н.В.* Биохимические компоненты и константы жидких сред и тканей человека. М.: Медицина, 1971.
 14. *Скальный А.В.* Магний: энергия жизни, уверенность, сила. / А.В. Скальный. М.: МедЭкспресс, 2004.
 15. *Скальный А.В.* Химические элементы в физиологии и экологии человека: учеб. пособие для студентов мед. и фармацевтических вузов/ А.В. Скальный. Москва: ОНИКС 21 век: Мир, 2004.
 16. *Скальный А.В.* Микроэлементы: бодрость, здоровье, долголетие / А.В. Скальный. М.: Эксмо, 2010.
 17. *Федорец Н.Г., Бахмет О.Н., Солодовников АВ.Н., Морозов А.К.* Почвы Карелии: геохимический атлас / Рос. акад. наук, Карел. науч. центр, Ин-т леса. Москва: Наука, 2008.
 18. *Эмсли Дж.* Элементы. Пер. с англ. Е. А. Краснушкиной. М.: Мир, 1993.

АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЕ СВОЙСТВА МЕЛАТОНИНА В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЯ СВЕТОВОГО РЕЖИМА¹⁸

ПАНЧЕНКО А.В., ГУБАРЕВА Е.А.

Россия, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава, г. Санкт-Петербург

ANDO_PAN@MAIL.RU

Мелатонин, индольный гормон эпифиза, является фактором, синхронизирующим биологические ритмы организма с внешней средой. Установлено, что нарушение циркадианной функции эпифиза (десинхроноз), вызванный постоянным освещением, воздействием света в ночное время или сменным световым режимом, приводит к повышению риска злокачественных новообразований (Anisimov, 2006, 2012; Bell-Pedersen et al., 2005; Li, Xu, 1997). Эксперты международного агентства по изучению рака в 2010 году включили в список канцерогенных факторов (группа 2A – вероятные канцерогены) «работу в ночные смены, которая вызывает нарушение циркадных ритмов» (IARC Monographs, 2010), что подтверждается как эпидемиологическими, так и экспериментальными исследованиями (Kamdar, 2013, Davis, Mirick, 2006, Beniashvili et al., 2001). В опытах на различных моделях канцерогенеза применение мелатонина оказывало угнетающее влияние на развитие перевиваемых, спонтанных и индуцируемых опухолей различного гистогенеза (Anisimov, et al., 2006; Kumar, Das, 2000; Musatov et al., 1999; Aubert et al., 1980; Blask et al., 1991). Анतिकанцерогенный эффект мелатонина проявляется в виде остановки пролиферации или индукции апоптоза злокачественных клеток (Rodriguez

18 Работа была поддержана грантом Президента РФ НШ 6383.2012.4.

et al., 2013). Однако в литературе имеются единичные данные об антиканцерогенных эффектах мелатонина в условиях нарушенного режима освещения (Панченко и соавт., 2008).

Цель работы: Оценить влияние режима освещения, введения экзогенного мелатонина на канцерогенез легких у мышей.

Материалы и методы. Схема экспериментов. В опытах были использованы 120 аутбредных белых мышей-самцов SHR возрастом 3 месяца с массой тела 25-30 г. Животные получали воду и лабораторный корм ad libitum. Всем животным внутрибрюшинно однократно был введен уретан (0 сутки опыта), растворенный в 0,9% стерильном растворе NaCl (1 г/кг). Затем мышей разделили путем рандомизации на 4 группы по 30 животных. 1 и 2 группы были помещены в условия 12 часовой смены дня и ночи (LD), а 3 и 4 группы – в условия постоянного освещения (LL). Интенсивность освещения на дне клеток составила 300 лк. Группы 2 и 4 со следующего дня после введения канцерогена получали раствор мелатонина (Sigma, США) в питьевой воде (MT, 20 мг/л) в ночные часы (с 20.00 ч. до 08.00 ч.). Эксперимент был остановлен через 45 недель после введения канцерогена.

Патоморфологические методы исследования. Всем животным проводили полную аутопсию, под лупой подсчитывали число и размеры опухолевых узлов в легких. На основании измерения опухолевых узлов в легких было выделено 3 группы новообразований: малые (≤ 1 мм), средние (1,1–2 мм) и крупные (> 2 мм). Опухолевые узлы, а также ткани и органы, подозрительные на наличие новообразований, иссекали и фиксировали в 10 % нейтральном формалине. После традиционной гистологической обработки кусочки органов заливали в парафин, готовили срезы толщиной 4 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. Выявленные новообразования классифицировали согласно рекомендациям МАИР.

Статистические методы исследования. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием критериев Манна-Уитни и Хи-квадрат с помощью пакета прикладных программ «Statistica 8.0».

Результаты. Данные о развитии опухолей легкого у мышей, получивших уретан, представлены в таблице 1.

Частота животных с опухолями легкого составила 100% в группе LD, 91% – в группе LD+MT, 89% – в группе LL и 96% – в группе LL+MT. Среди опухолей легкого были выявлены аденомы тубулярного и трабекулярного строения и аденокарциномы, чаще всего папиллярного строения. Достоверных отличий в частоте доброкачественных и злокачественных опухолей легкого выявлено не было. Частота аденокарцином легкого составила 52%, 43%, 53% и 46%, соответственно в группе LD, LD+MT, LL и LL+MT. Среднее количество опухолей у животных с опухолью в группах достоверно не отличалось. Статистически значимые отличия были получены при анализе частоты опухолей различного размера. Опухоли крупного размера чаще выявлялись в группе LL (21,1%, $p=0,0245$ по сравнению с группой LD – 14,6%). Введение экзогенного мелатонина не влияло на частоту крупных опухолей в группе стандартного освещения (LD+MT – 11,4%), а при постоянном освещении существенно уменьшало их частоту (LL+MT – 8,8%, $p<0,001$, по сравнению с группой LL). Полученные нами данные указывают на то, что постоянное освещение промотирует индуцированный уретаном канцерогенез, а введение экзогенного мелатонина уменьшает этот эффект.

Ранее Г.М. Веснушкин и соавт. (2006) показали угнетающее влияние мелатонина на канцерогенез легких, индуцированный уретаном у мышей SHR, в условиях 12-часового освещения. В нашем опыте этот эффект мелатонина был слабо выражен, наблюдалась только тенденция к снижению всех показателей канцерогенеза легких, кроме частоты наименее крупных опухолей. Данные различия могут быть связаны с различной продолжительностью периода наблюдения за животными после введения уретана и уменьшением антиканцерогенного действия мелатонина со временем.

Мелатонин ослабляет стимулирующий канцерогенез эффект постоянного освещения и в отношении опухолей молочной железы. Н.И. Лазарев и И.О. Смирнова показали, что инъекции мелатонина нормализуют эстральную функцию у самок крыс, вызванную постоянным освещением, и, как следствие, предотвращают появление фолликулярных кист яичника,

гиперплазию молочных желез и развитие мастопатий (Лазарев и соавт., 1976). L. Kothari показала, что ежедневное введение мелатонина крысам с индуцированными диметилбензантраценом (ДМБА) опухолями молочной железы задерживает развитие новообразований при 12-часовом и при 24-часовом освещении: наблюдалось увеличение латентного периода возникновения опухолей, а также уменьшение их частоты (Kothari, 1987). В аналогичном эксперименте Ch. Aubert et al. обнаружили, что мелатонин при введении 2 раза в неделю подавляет рост индуцированных опухолей только при LD (Aubert et al., 1980). Противоопухолевый эффект мелатонина был позже подтвержден при LD и LL у трансгенных мышей HER-2/neu, характеризующихся высокой частотой развития опухолей молочной железы (Baturin et al., 2001).

Таблица 1

Показатели канцерогенеза легких у мышей SHR после однократного введения уретана в условиях 12 часовой смены дня и ночи и постоянного освещения

Группа		LD	LD+MT	LL	LL+MT
Число эффективных животных		27	23	28	24
Число животных, доживших до конца опыта		22 (81,5%)	17 (74%)	24 (86%)	16 (67%)
Число животных с опухолями легкого (%)		27 (100%)	21 (91%)	25 (89%)	23 (96%)
Частота животных с аденомой/аденокарциномой легкого		48% / 52%	48% / 43%	36% / 53%	50% / 46%
Среднее количество опухолей у животных с опухолью (медиана)		15,0±2,75 (12)	11,3±1,45 (11)	12,4±1,36 (12)	13,9±1,76 (11)
Общее количество выявленных опухолей легкого		405	236	294	320
в том числе с наибольшим диаметром	менее 0,5 мм	136 (33,6%)	92 (39,0%)	90 (30,6%)	162 (50,6%)
	0,6 – 1,0 мм	111 (27,4%)	64 (27,1%)	77 (26,2%)	77 (24,1%)
	1,1 – 2,0 мм	99 (24,4%)	53 (22,5%)	65 (22,1%)	53 (16,6%)
	более 2,0 мм	59 (14,6%)	27 (11,4%)	62 (21,1%) * p=0,0245	28 (8,8%) # p=0,000

Примечание: LD – 12 часовая смена дня и ночи, LL – постоянное освещение, MT – мелатонин, * – достоверность отличий по сравнению с группой LD, # – достоверность отличий по сравнению с группой LL.

Антиканцерогенный эффект мелатонина при постоянном освещении был показан в отношении ряда опухолей других локализаций. А.В. Панченко и соавт. (2008) исследовали влияние мелатонина на опухоли толстой кишки, индуцированные 1,2-диметилгидразином (ДМГ). У крыс, в условиях постоянного освещения мелатонин уменьшал частоту и степень злокачественности опухолей. Это наблюдение было позже подтверждено Kannen et al., показавшими, что мелатонин в условиях постоянного освещения снижает число фокусов гиперплазии и дисплазии в криптах кишечного эпителия после введения ДМГ (Kannen et al., 2011). Интенсивность спонтанного онкогенеза у крыс зависит как от постоянного, так и естественного (NL) для северных регионов режима освещения. При LL и NL наблюдалась большая частота опухолей, при этом мелатонин тормозил онкогенез у самок при всех режимах освещения, а у самцов – при LL и LD (Виноградова, Анисимов, 2012).

Таким образом, антиканцерогенное действие мелатонина в условиях постоянного освещения показано на различных моделях опухолевого роста – спонтанных, наследственных и индуцированных введением канцерогенов. Однако эти эффекты подтверждены в отношении только некоторых локализаций опухолей, в частности молочной железы, толстой кишки.

Мелатонин представляется перспективным средством уменьшения риска злокачественных новообразований у людей, подвергающихся естественному или искусственному световому загрязнению.

Литература:

1. *Веснушкин Г.М., Плотникова Н.А., Семенченко А.В., Анисимов В.Н.* Мелатонин угнетает канцерогенез легких, индуцируемый уретаном у мышей. // *Вопр. онкол.* – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 164-168.
2. *Виноградова И.А., Анисимов В.Н.* Световой режим севера и возрастная патология. Петрозаводск: Петропресс, 2012.
3. *Лазарев Н.И., Ирд Е.А., Смирнова И.О.* Экспериментальные модели эндокринных гинекологических заболеваний. М.: Медицина, 1976.
4. *Панченко А.В., Петрищев Н.Н., Кветной И.М., Анисимов В.Н.* Канцерогенез толстой кишки у крыс в условиях различных режимов освещения // *Вопр. онкол.* 2008. Т. 54. № 3. С. 332-336.

5. *Anisimov VN, Vinogradova IA, Panchenko AV, Popovich IG, Zabezhinski MA.* Light-at-night-induced circadian disruption, cancer and aging. *Curr Aging Sci.* 2012; Vol. 5, №3, P. 170-177.
6. *Anisimov V.N.* Light pollution, reproductive function and cancer risk // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2006. Vol. 27. P.35–52.
7. *Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A.* Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. Vol. 1757. P. 573-589.
8. *Aubert C., Janiaud P., Lecalvez J.* Effect of pinealectomy and melatonin on mammary tumor growth in Sprague-Dawley rats under different conditions of lighting // *J. Neural Transmiss.* 1980. Vol. 47. №2. P. 121-130.
9. *Baturin D.A., Anisimov V.N., Alimova I.N. et al.* The effect of light regimen and melatonin on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice is related to a downregulation of HER-2/neu gene expression // *Neuroendocr. Lett.* 2001. Vol. 22. 6. P. 441-447.
10. *Blask D.E., Pelletier D.B., Hill S.M. et al.* Pineal melatonin inhibition of tumor promotion in the N-nitroso-N-methylurea model of mammary carcinogenesis: potential involvement of antiestrogenic mechanisms in vivo // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1991. Vol. 117. P.526-532.
11. *Bell-Pedersen D., Cassone V.M., Earnest D.J. et al.* Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms // *Nat. Rev. Genet.* 2005. Vol. 6. P. 544-556.
12. *Beniashvili D.S., Benjamin S., Baturin D.A., Anisimov V.N.* Effect of light/dark regimen on N-nitrosoethylurea-induced transplacental carcinogenesis in rats. *Cancer Lett.* 2001. Vol. 163. P. 51-57.
13. *Davis S., Mirick D.K.* Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: a summary of the evidence and studies in Seattle // *Cancer Causes Control.* 2006. Vol. 17. № 4. P. 539-45.
14. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Painting, Firefighting and Shiftwork. Lyon, France. 2010. Vol. 98. P.764.
15. *Kamdar B.B., Tergas A.I., Mateen F.J. et al.* Night-shift work and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis // *Breast Cancer Res Treat.* 2013. Vol. 138 № 1. P. 291-301.
16. *Kannen V., Marini T., Zanette D.L. et al.* The melatonin action on stromal stem cells within pericryptal area in colon cancer model under constant light // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011. Vol. 405. P. 593–598.
17. *Kothari L. S.* Influence of chronic melatonin on 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene-induced mammary tumors in female Holtzman rats exposed to continuous light // *Oncology.* 1987. Vol. 44. № 1. P. 64-66.
18. *Kumar C.A., Das U.N.* Effect of melatonin on two stage skin carcinogenesis in Swiss mice. *Med Sci Monit.* 2000. Vol. 6. №3. P. 471-475.
19. *Li J.C., Xu F.* Influences of light-dark shifting on the immune system, tumor growth and life span of rats, mice and fruit flies as well as on the counteraction of melatonin // *Biol. Signals.* 1997. Vol. 6. P. 77-89.
20. *Musatov S.A., Anisimov V.N., André V. et al.* Effects of melatonin on N-nitroso-N-methylurea-induced carcinogenesis in rats and mutagenesis in vitro (Ames test and COMET assay). // *Cancer Lett.* 1999. Vol. 138. №1-2, P. 37-44.

21. *Rodriguez C., Martín V., Herrera F. et al.* Mechanisms involved in the pro-apoptotic effect of melatonin in cancer cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. Vol. 25. № 14(4). P. 6597-6613.

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАРЕЛИИ¹⁹

ПАШКОВА И.Г., КУДРЯШОВА С.А., ПУТЕШОВА Н.С.

РОССИЯ, ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

PASHK@ONEGO.RU

Основные антропологические характеристики (длина и масса тела, компонентный состав, тип телосложения) представляют собой адаптивные признаки, существенно различающиеся у населения разных климатогеографических областей (Алексеева, 1998). Многочисленные исследования показывают, что проживание человека в гипокомфортных климатогеографических условиях в сочетании с антропогенной нагрузкой приводит к более интенсивному использованию и истощению адаптационных резервов организма, а действие факторов внешней среды на организм человека отмечено в различии антропометрических параметров населения (Дерябин, 1990; Николаев 2001, 2010). Конституциональный подход в оценке состояния здоровья и предрасположенности к различным заболеваниям имеет научную и практическую значимость. Неравномерность темпов индивидуального развития человека обусловлена глубинными биологическими причинами, связанными с естественным разнообразием строения и функций тела. Основой этого разнообразия служит конституциональная принадлежность организма (Никитюк, 2000).

19 Исследование проведено при поддержке Программы стратегического развития на 2012-2016 гг. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития».

Отсутствие информации об уровне физического развития и конституциональной изменчивости соматических признаков у представителей мужского и женского населения Республики Карелия ограничивают возможность проведения сравнительного анализа данных с представителями других регионов.

Целью работы явилось изучение возрастной динамики антропометрических показателей и конституциональной характеристики взрослого населения Республики Карелия (РК).

Материалы и методы исследования. Проведена комплексная оценка физического развития 1138 человек (820 женщин и 318 мужчин) разных возрастных групп, проживающих в экологических условиях Республики Карелия. При выделении возрастных групп использована «Схема возрастной периодизации онтогенеза человека», принятая на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР (Москва, 1965). По социальному статусу обследуемые были студентами, рабочими, служащими, работающими и неработающими пенсионерами. Антропометрическое обследование проводили в соответствии с методическими рекомендациями (Николаев и соавт., 2001). Для определения компонентного состава тела использовался аналитический метод определения содержания абсолютного и относительного (% от массы тела) количества жировой, мышечной и костной ткани (Matiegka, 1921). На основе полученных антропометрических данных проводилась конституциональная диагностика (Чтецов и соавт., 1978, 1979). Полученные данные сравнивались с результатами антропометрических исследований в других регионах РФ, имеющиеся в литературе. Все результаты антропометрического обследования обработаны с помощью вариационно-статистических методов. Выборки данных проверяли на нормальность распределения с использованием критериев Колмагорова - Смирнова и Шапиро-Уилкса при уровне значимости $p < 0,05$. Для определения достоверности различий характеристик исследуемых независимых выборок с нормальным распределением использовались параметрический критерий Фишера, t-критерий Стьюдента. В случае распределения отличного от нормального применялся

непараметрический критерий Манна-Уитни в отношении двух независимых выборок из генеральной совокупности и анализ по Краскелу-Уоллису для сравнения более двух независимых выборок (Гланц, 1999). Различия значений исследуемых параметров считали достоверными при 95% пороге вероятности ($P < 0,05$). Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием следующих программных продуктов: «Statistica 6.0 for Windows», «Microsoft Excel».

Результаты исследований и их обсуждение. У девушек РК выявлены высокие значения относительной массы жирового компонента, которые на 10,8% превышают нормативные значения, высокие значения мышечного компонента (на 4% выше нормы) и низкие значения костного компонента (на 1,1% ниже нормы). Нормальные значения массы тела, согласно индексу массы тела (ИМТ), имели 80,2% девушек, а у 11,4%, выявлен дефицит массы. В составе тела юношей отмечалось высокое содержание мышечной (на 2,9% выше нормы), жировой массы (на 8,8% выше нормы) и более низкие значения костной массы (на 1,4% ниже нормативных значений). У 18,2% юношей выявлена повышенная масса тела и у 3,2% ожирение. Возрастная динамика габаритных размеров и компонентного состава тела жителей Карелии обоего пола характеризовалась общей тенденцией статистически значимого ($p < 0,001$) увеличения массы тела ко второму зрелому возрасту. Возрастное увеличение массы тела обусловлено, прежде всего, изменениями в компонентном составе тела, а именно увеличением массы жировой ткани, ростом абсолютных значений мышечной массы на фоне снижения ее относительных показателей при незначительных изменениях костной массы. У представителей обоего пола отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение количества жировой ткани ко второму периоду зрелого возраста, которое достигало максимальных значений в 51-55 лет. В данной возрастной группе выявлены статистически значимые ($p < 0,001$) половые различия, которые проявлялись большими величинами показателей абсолютной и относительной жировой массы, толщины всех кожно-жировых складок у женщин с преимущественным накоплением жировой ткани на задней поверхности плеча, в нижней части туловища и на бедре, тогда как у мужчин – на туловище. Известно, что увеличение толщины подкожной

абдоминальной жировой ткани является фактором риска многих заболеваний, особенно сердечнососудистых и эндокринных. По мнению разных авторов, увеличение массы тела и формирование абдоминального ожирения на фоне дефицита половых гормонов связано с изменениями метаболизма и регуляции жировых клеток, усиленной глюкокортикоидной стимуляцией и относительной гиперандрогенией (Kirchengast, 1993). В пожилом и в старческом возрасте было выявлено снижение массы тела, более выраженное у мужчин - на 11,1% и на 11,5% соответственно, тогда как у женщин - на 1,6% и 3,2%. У мужчин статистически значимое ($p < 0,05$) снижение жировой массы начиналось раньше (в 61-65 лет), чем у женщин (в 66-70 лет). Наблюдалась общая тенденция к снижению массы жирового компонента, но с разной скоростью: без статистической значимости у женщин и статистически значимая ($p < 0,001$) у пожилых мужчин. Статистически значимое ($p < 0,01$) снижение относительного содержания мышечной массы и у женщин, и у мужчин начиналось в 46-50 лет.

Проведенный сравнительный анализ средних значений антропометрических параметров между жителями разных регионов РФ показал, что у карельских девушек и женщин первого зрелого возраста значения массы тела, мышечного и жирового компонентов выше в сравнении с данными жителей Южного и Центрального регионов РФ, но ниже, чем у сверстниц Сибири и Северо-Восточного региона РФ. Карельские юноши характеризуются большей массой тела и абсолютными значениями жирового компонента, чем юноши Центрального региона и Сибири, но меньшими величинами показателей, чем у сверстников Южного региона. Значения абсолютной массы мышечного компонента юношей РК не отличаются от данных сверстников Сибири, но выше, значений юношей Центрального региона. Карельские мужчины первого зрелого возраста отличаются большими значениями габаритных размеров тела в сравнении с данными мужчин Сибири и Северо-Востка РФ. Большие величины массы тела, мышечного и жирового компонентов у жителей северных регионов создает дополнительный энергетический запас для оптимального процесса терморегуляции в условиях холодного климата (Агаджанян, 2000).

Проблема ожирения и избыточного веса в последнее время выходит на первый план в связи с тем, что она является одной из главных причин возникновения многих заболеваний. В юношеском и первом зрелом возрасте средние значения ИМТ у женщин РК были статистически значимо ($p < 0,05$) меньше, чем у мужчин. Дефицит массы тела выявлен у большего числа девушек и молодых женщин (11% и 10,5%, соответственно), чем у юношей и молодых мужчин (3% и 6,4%). Не было выявлено статистически значимых различий в значениях ИМТ у представителей второго зрелого возраста, среди которых избыточную массу и ожирение имели 59% мужчин и 47% женщин. В пожилом возрасте у женщин значения ИМТ статистически значимо ($p < 0,001$) превышали показатели мужчин, а излишнюю массу и ожирение имели 69% женщин и 48% мужчин. В старческом возрасте 63% женщин имели излишнюю массу тела и 21% – ожирение. Полученные данные по РК не противоречат результатам исследования, проведенного среди женщин Архангельской области (Ишекова, 2003), где был выявлен, согласно ИМТ, более высокий уровень распространенности лиц с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с другими регионами РФ. Среди взрослого населения Северо-Запада РФ (Новгородская и Псковская области) повышенную массу тела имеют 40,5% мужчин и 31,4% женщин, а 27,3% женщин и 14,3% мужчин страдают ожирением (Мишкина, 2009). Причиной авторы считают снижение двигательной активности населения, нарушения режима питания, неблагоприятную наследственность, социально-экономические условия и длительность проживания на Севере.

Региональные особенности изменений в составе тела жителей РК в разные возрастные периоды определяют большое разнообразие конституциональных типов и характер их возрастной динамики, что доказывает необходимость учета этих данных для комплексной оценки здоровья населения в условиях воздействия на организм экологических факторов северного региона. Среди мужчин РК преобладали лица брюшного соматотипа (38%), тогда как представители мускульного типа составили 29%, неопределенного - 18%, грудного – 15%. Среди женщин преобладали лица мегалосомной конституции (74,9%), значительно реже - представительницы лептосомной (12,3%), мезосомной (11,8%) и

неопределенной (1%) конституций. Между конституциональными типами установлены статистически значимые различия в значениях антропометрических параметров и основных компонентов тела. С увеличением возраста у женщин отмечался рост доли лиц мегалосомного типа конституции, а именно эурипластического низкорослого соматотипа, а у мужчин - брюшного типа, характеризующиеся высоким уровнем развития жировой ткани.

Таким образом, полученные в исследовании результаты возрастной изменчивости антропометрических параметров, компонентного состава тела, а также большое разнообразие и динамику конституциональных типов в условиях воздействия на организм экологических факторов северного региона показывают необходимость их учета для комплексной оценки здоровья населения.

Литература:

1. Агаджанян Н.А., Власова И.Г., Ермакова Н.В. Основы физиологии человека. М.:изд-во РУДН, 2000. — 408 с.
2. Алексеева Т.И. Адаптация человека в различных экологических нишах Земли (биологические аспекты). М.: МНЭПУ, 1998. — 280 с.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. — 460.
4. Дерябин В.Е., Пурунджан А.Л. Географические особенности строения тела населения СССР. М.: Изд-во МГУ, 1990. — 191 с.
5. Ишекова Н.И., Сидоров П.И., Соловьев А.Г. Распространенность избыточной массы тела среди женского населения Архангельска // Гигиена и санитария: Двухмесячный научно-практический журнал. 2003. N 2 . — С. 36-38.
6. Мишкина М.Ю. Метаболический и тревожно-деперссивный синдром среди населения Северо-Запада России // Автореф. дисс....канд. мед. наук. Великий Новгород, 2009. 24 с.
7. Николаев В.Г., Гребенникова В.В., Ефремова В.П., Сапожников В.А., Шарайкина Е.П. Онтогенетическая динамика индивидуально-типологических особенностей организма человека. Красноярск, 2001. — 150 с.
8. Николаев В.Г., Синдеева Л.В. Опыт изучения формирования морфологического статуса населения Восточной Сибири // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т.6. № 2. С. 238-241.
9. Никитюк Б.А. Интеграция знаний в науках о человеке. М. : Спорт.Академ.Пресс, 2000. — 439 с.
10. Чтецов В.П., Уткина М. И., Лутовинова И.Ю. Опыт объективной диагностики соматических типов на основе измерительных признаков у мужчин // Вопросы антропологии. 1978. Вып. 58. С. 3-22

11. *Чтецов В.П., Уткина М. И., Лутовинова И.Ю.* Опыт объективной диагностики соматических типов на основе измерительных признаков у женщин // Вопросы антропологии. 1979. Вып. 60. - С. 3-14.
12. *Kirchengast S.* Antropometric-hormonal correlation patterns in fertile and postmenopausal women from Austria/ S.Kirchengast // Ann. Hum. Biol. 1993. Vol. 20. P. 47-65.
13. *Matiegka J.* The testing of physical efficiency/ J. Matiegk// Amer. J. Phys. Antropol. 1921. V.4. P. 223- 230.

ПОСТОЯННОЕ ОСВЕЩЕНИЕ УСКОРЯЕТ СТАРЕНИЕ И СТИМУЛИРУЕТ СПОНТАННЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ У САМОК-МЫШЕЙ ЛИНИИ 129/Sv²⁰

ПОПОВИЧ И.Г., ЗАБЕЖИНСКИЙ М.А., ТЫНДЫК М.Л., ЮРОВА М.Н., ПАНЧЕНКО А.В.,
СЕМЕНЧЕНКО А.В., АНИСИМОВ В.Н.

Россия, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава РФ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Известно, что гормон эпифиза мелатонин обеспечивает адаптацию эндогенных биоритмов к изменяющимся условиям внешней среды. В свою очередь – яркое освещение в ночное время суток («световое загрязнение») приводит к подавлению выработки мелатонина (Stevens, 2006). Постоянное освещение, таким образом, может оказывать негативное влияние на общее состояние здоровья, приводить к развитию онкологических заболеваний, а также способствовать ускоренному старению. Так, существуют эпидемиологические наблюдения, свидетельствующие о значительном увеличении риска рака молочной железы у женщин, работающих в ночные смены (Schernhammer et al., 2001). У грызунов постоянное освещение приводит к нарушению эстрального цикла, а также развитию новообразований в различных органах: молочной железе, яичниках и матке (Анисимов, 2008).

Целью нашего исследования было изучение биологических показателей старения и спонтанного канцерогенеза у самок мышей линии 129/Sv, которые с 5 мес. возраста и до конца жизни содержались в условиях постоянного освещения (ПО).

Материалы и методы. Животные в возрасте 5 мес. были рандомизированно по весу разделены на две группы: подопытные мыши,

20 Работа была поддержана грантом Президента РФ НШ 638

которые находились в условиях постоянного освещения – группа ПО, и животные контрольной группы, содержащиеся при стандартном режиме освещения (12 часов день - 12 часов ночь). У всех мышей оценивали динамику веса тела, изучали возрастное изменение эстральной функции (цитологическое исследование влагалищных мазков), температуры тела, показатели продолжительности жизни: средняя продолжительность жизни (СПЖ), СПЖ последних 10% мышей, скорость популяционного старения, среднее время удвоения смертности, а также оценивали частоту развития спонтанных новообразований.

Результаты. С возрастом у мышей обеих групп наблюдалось нарастание массы тела, однако, у мышей в группе ПО в 9 мес. возрасте этот показатель был на 7% ниже, чем в контрольной группе животных. В последующие месяцы жизни отмечено существенное увеличение массы тела в подопытной группе мышей - на 51,9%, тогда как в контроле - на 22,6% ($p < 0,05$).

Температура тела с возрастом у животных контрольной группы существенно не менялась, составляя $37,07 \pm 0,066^{\circ} \text{C}$; $37,09 \pm 0,05^{\circ} \text{C}$ и $37,66 \pm 0,07^{\circ} \text{C}$ в 6-, 10- и 20-мес. возрасте соответственно. У мышей в группе ПО температура тела была статистически достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в контрольной группе: $37,55 \pm 0,036^{\circ} \text{C}$; $38,03 \pm 0,07^{\circ} \text{C}$ и $38,15 \pm 0,06^{\circ} \text{C}$ соответственно.

У мышей в группе ПО по сравнению с контрольной группой на протяжении 6-20 мес. жизни не наблюдались какие-либо различия в длительности эстрального цикла (ЭЦ). В 20-мес. возрасте в подопытной группе мышей отмечалась только тенденция к увеличению длительности ЭЦ ($7,3 \pm 0,44$ дня) по сравнению с контрольными животными этого же возраста ($6,1 \pm 0,31$ день). Также в этом возрасте у мышей подопытной группы наблюдалась тенденция к увеличению относительного количества длинных циклов (> 7 дней) – 41,7% по сравнению с контрольными мышами – 14,3%. Постоянное освещение приводило, начиная с 10 мес. возраста, к статистически достоверному ($p < 0,05$) увеличению количества мышей с иррегулярными циклами (45,7%, 54,5%, 68,4%, соответственно в 10-, 13- и

20-мес. возрасте по сравнению с животными контрольной группы (10,9%, 20,0% и 8,3 %).

У животных обеих групп на протяжении 2 лет не наблюдались различия в выживаемости, однако, после этого времени отмечалось увеличение смертности в подопытной группе мышей. Так, в группе ПО последнее животное умерло в возрасте 902 дней, тогда как в контрольной – в 997 дней, т.е. через 3 месяца. Средняя продолжительность жизни мышей и СПЖ последних 10% животных была статистически достоверно ниже в подопытной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,001$). Рассчитанная по уравнению Гомпертца скорость старения была выше (9,39 дней), а время удвоения смертности (74 дня) – ниже у мышей в группе ПО по сравнению с аналогичными показателями в контроле (7,97 и 87 дней, соответственно, $p < 0,05$).

Постоянное освещение существенным образом не изменило смертность мышей от спонтанных новообразований рогов и тела матки, характерных для этой линии мышей (по гистологическому типу опухоли классифицированы как гемангиомы и саркомы (Turusov, Mohr, 1994), однако первая опухоль была обнаружена в группе ПО (442-й день) на два месяца раньше, чем в контрольной (500-й день). Средний латентный период развития новообразований был также меньше в подопытной группе ($745 \pm 17,4$ дней), по сравнению с контрольной ($800 \pm 20,6$ дней) ($p < 0,05$).

Обсуждение. Наблюдающееся увеличение веса тела у мышей, находящихся в условиях ПО, по сравнению с контрольными животными, можно охарактеризовать как проявление метаболического синдрома, который сопровождается развитием ожирения, снижением толерантности к глюкозе и другими признаками. Аналогичная картина наблюдалась и у крыс с постоянным эструсом (Vinogradova, Anisimov, 2012). Как известно, развитие метаболического синдрома является фактором риска для развития ряда заболеваний: диабета, сердечно сосудистых и рака (Dilman, 1994; Анисимов, 2008). Подавление функции эпифиза, вызванное постоянным освещением, может способствовать развитию метаболического синдрома. Так, в наших предыдущих исследованиях

было установлено, что у трансгенных самок-мышей линии HER-2/neu постоянное освещение способствовало увеличению спонтанного канцерогенеза молочных желез (Baturin et al., 2002, Anisimov, 2006). В наших экспериментах также впервые было показано, что ПО способствует развитию спонтанных новообразований рогов и тела матки у мышей линии 129/Sv, существенно сокращая латентный период их развития.

Есть данные, свидетельствующие о том, что искусственное увеличение светового дня на несколько часов, приводит к увеличению продолжительности эстрального цикла, а в дальнейшем и его нарушению, что проявляется в развитии синдрома персистирующего эструса. Такие изменения происходят с возрастом в женском организме в естественных условиях – климактерический синдром (Dilman, Anisimov, 1979). В нашем эксперименте у самок мышей линии 129/Sv, которые содержались при режиме постоянного освещения, мы также наблюдали нарушения эстральной функции, что выражалось в увеличении количества иррегулярных циклов, начиная с 10 мес. возраста, и является свидетельством раннего старения репродуктивной функции. Аналогичные результаты были ранее продемонстрированы в нашей лаборатории у мышей низкоракowej линии СВА, находящихся при режиме ПО. Воздействие ПО значительно ускоряло возрастные нарушения репродуктивной функции и существенно усиливало спонтанный канцерогенез (Anisimov., 2006).

Статистически достоверное снижение показателей продолжительности жизни у мышей, содержащихся при постоянном освещении по сравнению с контрольной группой, также является свидетельством ускоренного старения животных, вызванного нарушением светового режима.

Таким образом, результаты, представленные в статье, свидетельствуют о том, что нарушение светового режима может играть важную роль в развитии не только новообразований молочных желез, но широкого спектра опухолей различной локализации.

Литература:

1. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2 т. – 2-е изд., перераб. и доп.- СПб.: Наука, 2008. –Т.1.- 481 с.; – Т.2.- 434 с.
2. *Anisimov V.N.* Light pollution, reproductive function and cancer risk // *Neuro Endocrinol. Lett.* -2006. – V. 27. – P. 35–52.
3. *Baturin D.A., Alimova I.N., Anisimov V.N., et al.* The Effect of Constant Light Regimen on Estrus Function and Mammary Tumorigenesis in Female Transgenic HER-2/neu Mice and CBA Mice // *Neuroendocrinology Letters.* - 2002. – V. 23 (suppl 2). - P. 96 - 104.
4. *Dilman V.M.* Development, Aging and Disease. A New Rationale for an Intervention. Chur: Harwood Academic Publishers. 1994.
5. *Dilman V.M., Anisimov V.N.* Hypothalamic mechanisms of ageing and of specific age pathology – I. Sensitivity threshold of hypothalamo-pituitary complex to homeostatic stimuli in the reproductive system // *Exp Gerontol.* – 1979. – V. 14. – P.161-74.
6. *Schernhammer E.S., Laden F., Speizer F.E. et al.* Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study // *J Natl Cancer Inst.* – 2001. – V. 93. – P. 1563-1568.
7. *Stevens R.G.* Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence // *Int J Epidemiol.* – 2009. – V. 38. – P. 963-970.
8. *Turusov V.S, Mohr U, eds.* Pathology of Tumours in Laboratory Animals. Vol. I. Tumours of the Mouse. 2nd ed. (IARC Sci. Publ. No 111). Lyon: IARC, 1994.
9. *Vinogradova I.A., Anisimov V.N.* Light Regimen, Pineal Preparations, Aging and Life Span. Experimental Study. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing. 2012

ДЕРМАТОГЛИФИЧЕСКАЯ КОНСТИТУЦИЯ ЮНОШЕЙ КАРЕЛИИ²¹

РИГОНЕН В.И.

РОССИЯ, ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Дерматоглифика – раздел антропологии, изучающий индивидуальные, возрастные, географические вариации строения кожных узоров ладоней, пальцев и стоп человека, сформированных капиллярными линиями: (derma - лат. – кожа; glyrho – греч. – вырезаю). Дерматоглифические узоры это физиологический паспорт человека, геном, вывернутый наизнанку. Данные дерматоглифики применяются в генетике, криминалистике, расоведении.

Закладываются линии на 3–м месяце внутриутробного развития, а на поверхности кожи появляются на 18 неделе. Папиллярные линии не меняются с возрастом, не подвергаются влиянию окружающих условий, отличаются большой индивидуальной вариабельностью.

Дерматоглифика позволяет на основе сравнения папиллярных узоров делать выводы о происхождении тех или иных групп и популяций.

Природные ископаемые не могут обеспечить прочную базу государства будущего. Его основа в людях. К позитивным факторам развития России относится высокая степень этнокультурной однородности.

Современные достижения медицины позволяют предполагать наибольшую эффективность организации индивидуальной профилактики

21 Исследование проведено при поддержке Программы стратегического развития на 2012-2016 годы «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития».

заболеваний на основе знания конституциональных особенностей населения.

Представляет интерес изучения у юношей региональных особенностей частных конституций (соматотип, дерматоглифика).

Эмпирическое изучение кожного покрова пальцев и ладоней насчитывает несколько тысячелетий (Волоцкой, 1937; Гладкова, 1966; Гусева, 1986; F.Galton, 1965). Первая систематика узоров кожи появилась ещё в Китае. Выделялось 2 класса кожных рисунков пальцев – петли и завитки. Первый научно – исторический очерк изучения кожного рельефа пальцев и ладоней был представлен F. Galton (F. Galton, 1965). По его данным ещё в XVII веке. В Европе началось исследование кожных узоров, т.к. в то время происходило общее развитие анатомии человека. Английский врач N.Grew в 1684 году впервые описал гребешковую кожу на пальцах кисти. А в 1685 году голландец G. Bidloo исследовал кожные рисунки большого пальца кисти. Над этой проблемой работал и профессор анатомии Болонского университета M. Malpighi. В 1823 году чешский анатом J.E. Purkinje дал первую научную классификацию кожных рисунков верхних конечностей человека. Он выделил 9 типов узоров: средние продольные линии, поперечные дуги, косые линии, косые выемки, миндалины, спирали, эллипсы, круги, двойные завитки. В конце 19 века опубликованы работы, которые давали возможность использовать пальцевые узоры в целях идентификации личности человека, т.е. в судебной медицине. F. Galton впервые высказал идею о взаимосвязи дерматоглифических рисунков с наследственными и расовыми признаками. В 1923 году П.С. Семёновский сопоставил распределение кожных узоров у отдельных народностей России, чем положил начало развитию этнической дактилоскопии в нашей стране.

Пик научного развития дерматоглифики, как одного из направлений морфологии и как метода оценки индивидуальной изменчивости человека, пришёлся на II–ю половину XX века.

Использование ПДУ кисти человека как маркера для изучения всех аспектов его изменчивости, включая социально – экологические, на протяжении жизни нескольких поколений общим сроком более 100 лет,

свидетельствуют о его неисчерпаемой информационной ёмкости. Практическое применение изучения ПДУ просто, доступно, точно. Анатомическим субстратом рельефных дерматоглифических узоров поверхности пальцев является кожа. Она занимает особое место в организме. Это орган со сложной морфо – функциональной организацией, выполняющий многочисленные функции. Типы узоров различаются по анатомической структуре. В строении ПДУ выделяют общие признаки и детали. К общим признакам ПДУ относят трирадиус (дельту) и центр узора. Основные типы узоров: дуга, петля, завиток. Отмечается так же влияние полового фактора в распределении основных типов узоров. У лиц женского пола преобладают простые узоры – дуги и петли, у лиц мужского пола – сложные, т.е., завитки и составные узоры. Это связано с гормональным влиянием, размерами пальцев.

Дерматоглифические методы широко используются при исследовании различных заболеваний, синдромов и пороков развития (Гусева, 1979; Гусева с соавт., 1990; Рицнер с соавт., 1971; Clavert, 1983). Наиболее грубые изменения кожных узоров обнаружены при хромосомных аномалиях (синдром Дауна, Шерешевского - Тернера, Клайнфельтера и др.).

В настоящее время имеются данные дерматоглифического обследования пациентов не только с хромосомной патологией и врождёнными инфекциями, но и с неинфекционными заболеваниями кожи, сердца, онкопатологией (Cusumano et al., 1983; Enna et al., 1970; Vormittag et al., 1981).

Отмечаются диагностические возможности дерматоглифики в оценке предрасположенности к ряду болезней: холециститу, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (Никитюк, Чистикин, 1997), заболеваниям крови (Gualdi – Russo et al., 1981; Kumar , 1971; Patel, 1973), лёгочной патологии.

Пальцевые дерматоглифы, по концепции Б.А. Никитюка о частных и локальных конституциях организма, являются неотъемлемым компонентом его общей конституции. В них находят отражение общие закономерности его реактивности, пространственно – временные характеристики онтогенеза и взаимодействие со средой.

ПДУ, как конституциональные маркеры, отражает взаимодействие организма со средой на самых ранних этапах его онтогенеза. Возможен уровень оценки устойчивости к условиям среды и характера её фенотипической реализации под воздействием экстремальных условий с помощью дерматоглифических маркеров. В процессе урбанизации загрязнение среды обитания человека является основным фактором, определяющим взаимосвязь и изменения как биологических (дерматоглифических), так и демографических параметров. Найдена зависимость в строении гребешковой кожи и солнечной активности, как экологического фактора. Скорость внутриутробного развития экто – мезодермального пальцевого покрова зависит от уровня солнечной активности, причём её увеличение ведёт к задержке, а снижение – к ускорению развития.

Одним из классических направлений развития является этническая антропология. Признаки по своей природе не адаптивны и не поддаются действиям отбора, поэтому они постоянны и стабильны во времени. Для анализа рас и расообразования важное значение имеет изучение основных закономерностей изменчивости дерматоглифических признаков на разных таксономических уровнях. Это указывает на точность метода и широту биологического проявления дерматоглифических признаков. Поэтому по отпечаткам пальцев человека можно установить его расу, национальность, географический регион, из которого он произошёл. Данные конституциональной и этнической изменчивости ПДУ человека имеют глубокую взаимосвязь. Они отражают географическую изменчивость человека и изменчивость морфогенеза гребешковой кожи под влиянием внешних факторов воздействия.

К началу XXI века северные территории Земли остаются одной из немногих стратегических зон, где плотность населения низкая, а разведанные запасы полезных ископаемых и, в частности, углеводородного сырья, способны ещё долгие годы удовлетворять энергетические потребности общества и обеспечивать миграцию трудовых ресурсов из перенаселённых евро – азиатских регионов.

Поэтому рассмотрение концептуальных подходов к районированию территорий с экстремальными условиями окружающей среды для оценки целесообразности закрепления там населения остаётся актуальным для России, как крупнейшей северной державы.

Учитывая накопившиеся материалы и научные исследования в области районирования РФ, есть возможность обобщения и формирования унифицированной методики, позволяющей дифференцировать территории на основании объективных критериев комфортности или дискомфорта среды для населения, в которой характеристики его популяционного здоровья являются важной составляющей и должны учитываться в дальнейшем при определении районных коэффициентов.

Литература:

1. *Абрамова Т.Ф.* Пальцевая дерматоглифика и физические способности / Абрамова Т.Ф. // Автореф. дисс. докт. биол. наук – М, 2003. 51 с.
2. *Акопов В. И.* Организационные и научные вопросы медико-криминалистической идентификации личности неопознанного трупа с помощью дерматоглифики пальцев рук и ног / В.И. Акопов, А. П. Божченко, В.А. Ракитин, В. В. Щербаков и др. // Проблемы экспертизы в медицине. – 2001. – Т. 1. – С. 8-12.
3. *Божченко А.П.* Установление личности на основе генетического анализа дерматоглифических признаков пальцев рук: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2000. – 24 с.
4. *Волоцкой М.В.* Географическая изменчивость пальцевых узоров // Краткие сообщения о научных работах Н.-и. Ин-та и Музея антропол. МГУ за 1938-1939 гг. – М., 1941.
5. *Гальперина З.З.* Антропогенетический анализ морфологических особенностей кожного рельефа пальцев кисти // Близнецовый метод в биологии, медицине, спорте: Тез. III Всесоюз. симпоз. - Винница, 1984. - С. 20-25.
6. *Гладкова Т.Д.* Кожные узоры кисти и стопы обезьян и человека. - М.: Наука, 1966. – 151 с.
7. *Гусева И.С.* Морфогенез и генетика гребешковой кожи. - Минск: Беларусь, 1986. – 158 с.
8. *Звягин В.Н.* Дерматоглифика в судебной медицине // Папиллярные узоры: идентификация и определение характеристик личности. – М., 2002. – С. 81-112.
9. *Комиссарова, Е.Н.* Комплексная оценка индивидуально-типологических особенностей у детей периода первого детства: Автореф. дисс... докт. биол. наук. – СПб., 2002. - 32 с.
10. *Никитюк Б.А.* Конституция человека // Итоги науки и техники: Антропология. - М., 1991. - Т. 4. – 152 с.

11. Филиппов В.И. Состояние нервно-мышечного аппарата и некоторые дерматоглифы // Новости спортивной и медицинской антропологии. - М., 1990. - Вып. 2. - С. 111-113.
12. Хитъ Г.Л. Дерматоглифика народов СССР. - М.: Наука, 1983. – 280 с.
13. Эджубов Л.Г. Современные проблемы идентификационной и регистрационной дактилоскопии / Л.Г. Эджубов, Ш.Н. Хазиев. // Папиллярные узоры: идентификация и определение характеристик личности (дактилоскопия и дерматоглифика). – М., 2002. – С. 178-204.
14. Galton F. Fingerprints. – London: Macmilland & Co., 1892.

ЛОНГИТУДИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ЕДИНИЦ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ²²

Соколов А.Л., Мейгал А.Ю.

Россия, ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

MEIGAL@PETRSU.RU

Введение. Двигательная система ребенка первого года жизни проходит своего рода «вертикализацию», повторяя филогенетические этапы развития от четвероногого и четверорукого состояния к полувертикальному состоянию с опорой на руки, затем к ходьбе на полусогнутых ногах и, в конечном счете, к свободной ходьбе с широко расставленными руками. Вертикализация отражает этапы созревания антигравитационной активности: 1) подъем и удержание головки; 2) освоение позы сидя; 3) стояние с опорой; 4) стояние без опоры и освоение ходьбы (Аршавский, 1982, 1993). Особенностью первого года жизни является асинхронность созревания систем и функций (гетерохрония), избыточность реакций, наличие временных, впоследствии вытормаживающихся реакций (Бурсиан, 1993). Нами ранее были установлены закономерности динамики нейромышечного статуса ребенка на первом году жизни по данным интерференционной электромиограммы (иЭМГ) (Соколов и соавт. 2012; Мейгал, Ворошилов, 2009). Вместе с тем, созревание элементарного звена двигательной системы – двигательных единиц (ДЕ) исследовано недостаточно, особенно в неонатальном

22 Исследование проведено при поддержке Программы стратегического развития на 2012-2016 годы «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития».

периоде. Существуют единичные работы на эту тему, в основном для детей старше одного года. Нам представлялось принципиально важным использовать накожный метод регистрации потенциалов ДЕ, который является неинвазивным (Мейгал и соавт., 2008).

Имеются литературные данные об импульсной активности больших групп детей как здоровых, так и с синдромом двигательных нарушений (Meigal et al., 1995; Мейгал и соавт., 1995), в которых показано, что параметры импульсации претерпевают изменения в течение 3 лет постнатальной жизни и, далее до возраста 60-70 лет. В частности, было установлено, что частота импульсации постепенно снижается от рождения до 3-летнего возраста, а также уменьшается пропорция высокочастотных «периодических» ДЕ. Вместе с тем, наибольший интерес с точки зрения онтогенеза представляют лонгитудинальные исследования, в которых в течение длительного времени исследуются (наблюдаются) одни и те же дети. Этот метод дает возможность увидеть индивидуальное развитие, а не среднестатистическое.

В этой связи нам представлялось интересным и важным зарегистрировать импульсную активность ДЕ у здоровых детей от рождения до возраста 1 год, то есть в раннем возрасте на протяжении процесса вертикализации.

Методика. Исследованы параметры суммарной ЭМГ и ДЕ у детей в течение года, ежемесячно (n=4). 3 ребенка обследованы в возрасте от 1 до 12 месяцев, один от – от 46 до 53 месяцев (3 года 10 месяцев – 4 года 5 месяцев). Дети обследованы в домашних условиях, с информированного согласия мамы ребенка, с разрешения Этического комитета при Минздрасоцразвития РК, в присутствии врача-педиатра. Для регистрации потенциалов отдельных ДЕ использовали поверхностные биполярные электроды фирмы «Нейрософт» (Иваново, Россия). Заземляющий электрод обычно укрепляли в области нижней трети голени или прижимали рукой к коже. Отводящие электроды прижимали рукой к коже ребенка. Соблюдались правила антисептики (протирали антисептиком и спиртом электроды, руки, персональный компьютер).

Усиление электромиографического сигнала проводили с помощью электромиографов Нейро-МВП-4 (ООО «Нейрософт», Иваново, Россия).

Запись электромиограммы производили последовательно с четырех мышц верхних и нижних конечностей на жесткий диск для последующей обработки. Частота опроса АЦП 20 КГц, полоса пропускания сигнала 50-1000 Гц.

В ходе исследования обычно удавалось отчетливо различать на одной записи до 1–2 ДЕ. Идентификацию ДЕ проводили по форме и амплитуде ее потенциала, а также по характерной частоте импульсации. В естественных условиях функционирования активность ДЕ обычно представляла собой серии последовательных разрядов различной длительности. Для установления вида функциональной зависимости средней частоты импульсации и среднего межимпульсного интервала ДЕ от массы тела и возраста использовали регрессионный анализ. Проанализированы следующие параметры, используемые при изучении любого импульсного процесса: средний межимпульсный интервал – X (мс); среднюю частоту импульсации – f (имп/с); длительность и амплитуду потенциала действия ДЕ (ПДДЕ).

Исследование параметров импульсации отдельных ДЕ во время спонтанной моторной активности проводилось с достаточно крупных мышц, имеющих подкожную локализацию: справа трехглавая мышца плеча (*m. triceps brachii*) и двуглавая мышца плеча (*m. biceps brachii*); слева икроножная мышца (*m. gastrocnemius*) и передняя большеберцовая мышца (*m. tibialis anterior*). Статистическая обработка проведена с использованием программы Statgraphics 15.0 Centurion. Для сравнения параметров импульсации ДЕ различных возрастных групп, а также здоровых детей и детей с СДН использовали двухвыборочный t -критерий для независимых выборок. Для расчета корреляции использован параметрический критерий Пирсона.

Результаты и обсуждение. У 4 детей получены импульсные последовательности 43 ДЕ. Тенденция к изменению среднего межимпульсного интервала практически не прослеживалась ни у детей до 1 года, ни у ребенка в возрасте 3-4 лет. При сравнении ДЕ детей обеих групп показано, что средний межимпульсный интервал ДЕ практически не отличался и составил $121,12 \pm 52,49$ мс в группе детей до 1 года и

121,6±31,87 мс у ребенка 3-4 лет. Однако в группе детей до 1 года ДЕ разделялись на два диапазона – с большими (>100 мс) и меньшими (<90 мс) межимпульсными интервалами. Отличия были характерны и для параметров самих потенциалов действия ДЕ. Так, амплитуда ПДДЕ до 1 года составила 26,76±14,69 мкВ, в 3-4 года – 34,2±22,65 мкВ, длительность ПДДЕ, соответственно, 9,10±2,42 мс и 10,38±3,76 мс ($p>0,05$).

Таким образом, частота ДЕ составила примерно 8 имп/с в обоих возрастах, что соответствует частоте взрослого человека. Это связано с тем, что у детей в настоящем исследовании не было обнаружено ни одной высокочастотной «периодической» ДЕ, которые и определяли высокий средний межимпульсный интервал в течение первых месяцев жизни (рис. 1). Также, полученные данные подтверждают хорошо известное явление гетерохронии (Бурсиан, 1993), когда разные параметры изменяются несинхронно, как, например, параметры импульсации ДЕ и амплитуда ПДДЕ. Таким образом, рост и вертикализация ребенка возрасте до 4 лет в основном направлены на количественный рост самой двигательной единицы, а не на изменение параметров ее функционирования.

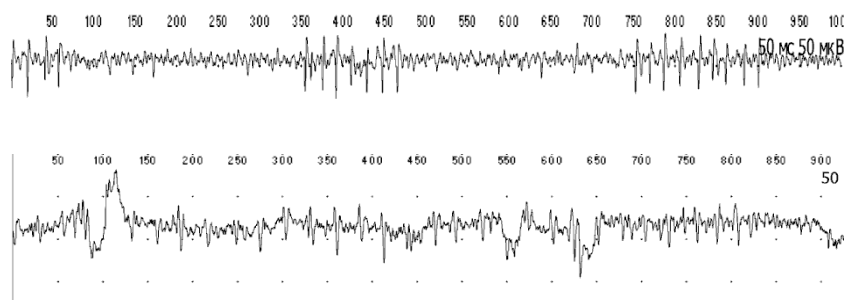


Рис. 1. Примеры активности высокочастотных «периодических» ДЕ у новорожденных детей (Мейгал, Ворошилов, 2009).

Ранее, в популяции детей, нами были получены данные, указывающие на снижение частоты в течение первого года жизни (Мейгал и соавт., 1995). Вместе с тем, анализ зависимости параметров импульсации ДЕ, с учетом ранее полученных данных (Соколов и соавт., 2011), показывает, что основная тенденция к снижению частоты импульсации все-таки существует в виде постепенного снижения (регрессии) частоты импульсации ДЕ по мере увеличения возраста. Зависимость среднего

межимпульсного интервала от месяца жизни описывается линейным уравнением (рис. 2).

На рис. 3 видно что в течение первых нескольких суток жизни имеется разделение частотного континуума ДЕ на два диапазона – менее 14 имп/с (>70 мс для межимпульсного интервала) и более 16 имп/с (<60 мс). Такое же разделение двигательных единиц на два диапазона отмечено после сухой иммерсии, моделирующей гипогравитационные условия, и после реальных космических полетов, то есть после невесомости (Козловская, 2007). Согласно нашим данным, полученным при нелинейном анализе электромиограммы новорожденных детей, внутриутробное состояние плода практически идентично условиям иммерсии (гипогравитации) и может служить моделью невесомости (Meigal, 2012, 2013). В этой связи нам представляется возможным считать, что важным фактором созревания двигательной системы и динамики паттернов импульсации ДЕ является снятие эффекта иммерсии (гипогравитации) и постепенный переход двигательной системы под действие земной гравитации. Именно созревание антигравитационных систем приводит к вертикализации ребенка к окончанию первого года жизни.

$$\text{МИИ (ISI)} = 77,03 + 0,071 \times \text{Возраст (дни)}$$

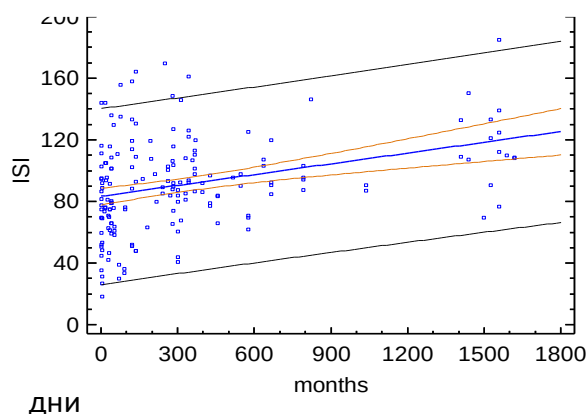


Рис. 3. Регрессионная зависимость между средним межимпульсным интервалом (ISI) и возрастом в месяцах. Объединенные данные настоящего исследования и (Соколов и соавт., 2011)

Литература:

1. Аршавский И.А. Принцип доминанты в индивидуальном развитии организма // Журн. высш. нервн. деят. – 1993. Т. 43. № 4. С. 785-794.
2. Аршавский И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. - М.: Наука, 1982.
3. Бурсиан А.В. Факторы, определяющие специфичность нервной деятельности в раннем онтогенезе // Усп. физиол. наук. 1993. Т. 24. №2. С. 3-19.
4. Зарипова Ю.Р., Мейгал А.Ю., Соколов А.Л. Возможности накожной электромиографии как метода диагностики двигательных нарушений у детей // Медицинский академический журнал. 2005. Т.5. №2. Прил. 6. С. 147-154.
5. Козловская И.Б. Гравитационные механизмы в двигательной системе // Современный курс классической физиологии / под ред. Ю.В.Наточина и В.А.Ткачука. СПб: Изд-во ГЭОТАР-Медиаб, 2007. С. 115-135.
6. Мейгал А.Ю., Ворошилов А.С. Перинатальная модель перехода человека от гипогравитации к земной гравитации на основе нелинейных характеристик электромиограммы // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2009. Т.43. №6. С. 14-18.
7. Мейгал А.Ю., Кузьмина Г.И., Шигуева Т.А., Закирова А.З. Способ селективного отведения потенциалов действия двигательных единиц человека накожными электродами // Физиология человека. 2009. Т.35. №5. С. 104-108.
8. Мейгал А.Ю., Соколов А.Л., Лупандин Ю.В. Терморегуляционная активность двигательных единиц новорожденных и детей раннего возраста // Физиология человека. 1995. Т. 21. № 4. С. 111-118.
9. Соколов А.Л., Зарипова Ю.Р., Мейгал А.Ю. Активность двигательных единиц здоровых детей и детей с синдромом двигательных нарушений на первом году жизни // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011. №2. С. 29-35.
10. Meigal A.Yu. Interplanetary space flight compared with fetal/neonatal motor strategy: Theoretical and practical implications // Pathophysiology. 2012. V.19. №3, P.296-307.
11. Meigal A.Yu. Synergistic action of gravity and temperature on the motor system within the lifespan: a "Baby Astronaut" hypothesis // Medical Hypotheses. 2013. V.80, №3. P.275-283.
12. Meigal A, Pavlova I, Lupandin Y, Sokolov A, Antonen E. Thermoregulatory activity of motor units during human development // Arctic Med Res. 1995. V.54. №4. P.192-200.

ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕННОГО ФОТОПЕРИОДА НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ПРОТЕОЛИЗА В БАЗАЛЬНЫХ ЯДРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

СОПОВА И.Ю., ЗАМОРСКИЙ И.И.

УКРАИНА, БУКОВИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ,
ЧЕРНОВЦЫ

SOPOVA.I.YU@GMAIL.COM

Состояние системы протеолиза является одним из важных показателей развития патологического процесса в организме (Lee, 1991; Turgut et al., 2005). Как чрезмерная активация, так и угнетение протеолиза свидетельствует о нарушении регуляции физиологических процессов в организме (Веремеенко и соавт., 1998). В связи с этим целью нашего исследования стало изучение активности протеолиза в условиях разного светового режима в базальных ядрах, глубоких структурах головного мозга, которые имеют сложное морфологическое строение, полифункциональны, ответственны за развитие разнообразных патологий.

Материал и методы. Работа выполнена на 48 крысах-самцах. Фотопериодические изменения моделировались неделю с помощью режимов освещения: 1) естественная смена световой и темновой фаз – обычный фотопериод; 2) постоянное освещение (состояние гипофункции эпифиза); 3) постоянная темнота (состояние гиперфункции эпифиза). Для исследования извлекали структуры головного мозга: хвостатое ядро, бледный шар, прилежащее ядро перегородки, миндалина. Навески структур получали путем объединения проб от 2-х животных. Состояние системы протеолиза определяли по активности протеолитических ферментов, расщепляющих альбумин, казеин, коллаген, и

фибринолитической активности. Интенсивность тканевого фибринолиза определяли на основании реакции с азофибрином, определяя суммарную, ферментативную и неферментативную фибринолитическую активность. Протеолитическую активность также определяли на основании реакции с азосоединениями (Веремеенко, 2000). При этом определяли интенсивность протеолиза по азоальбумину, азоказеину и азоколу (Магальяс и соавт., 2001). Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики с помощью пакета программ "STATISTICA 5.0." и проанализированы с использованием дисперсионного анализа (Гойко, 2004). Статистически достоверными считались изменения при $p \leq 0.05$.

Результаты и обсуждение. Исследование фибринолитической активности как составной части процессов протеолиза показало, что в условиях измененного фотопериода наблюдались существенные изменения показателей интенсивности фибринолиза в базальных ядрах (табл.) (для суммарной фибринолитической активности $F_{1,82}=4,30$, $p=0,041$) за счет существенных изменений этих показателей в отдельных исследуемых структурах (хвостатом ядре (для суммарного $F_{1,19}=12,19$, $p=0,0024$; ферментативного $F_{1,19}=26,68$, $p=0,0001$), прилежащем ядре (для суммарного $F_{1,19}=15,63$, $p=0,0009$; ферментативного $F_{1,19}=8,68$, $p=0,017$).

В условиях пребывания животных в темноте в прилежащем ядре наблюдалось снижение суммарного фибринолиза на 20,4% ($F_{1,12}=11,46$, $p=0,005$), обусловленное падением ферментативной фибринолитической активности ($F_{1,12}=13,34$, $p=0,033$). В то же время в прилежащем ядре головного мозга животных, находившихся на свету, было обнаружено увеличение суммарного фибринолиза на 37,0% ($F_{1,12}=21,89$, $p=0,0005$), также за счет ферментативной составляющей ($F_{1,12}=29,39$, $p=0,002$).

В хвостатом ядре, как при пребывании животных в постоянной темноте, так и на свету, наблюдалось увеличение интенсивности фибринолиза. В постоянной темноте активность фибринолиза возрастала достоверно, но непоказательно – на 14,7% (суммарная $F_{1,12}=5,46$, $p=0,038$), и 18,3% (ферментативная $F_{1,12}=15,60$, $p=0,0019$). На свету суммарный и ферментативный фибринолиз в этой структуре мозга возрастал на 56,6% ($F_{1,12}=55,96$, $p=0,000007$) и 89,6% ($F_{1,12}=112,21$, $p=0$) соответственно.

Таблица.

Влияние измененного фотопериода на состояние системы протеолиза в базальных ядрах мозга ($M \pm m$, $n=6-8$) (продолжение на следующей странице)

Показатели	Группы животных	Структуры мозга			
		Прилежащее ядро	Хвостатое ядро	Бледный шар	Миндалины
Суммарная фибринолитическая активность, $E_{440}/$ (час $\times$ г ткани)	Контр.	89,1 $\pm$ 3,53	61,6 $\pm$ 2,98	68,9 $\pm$ 2,69	48,4 $\pm$ 1,83
	Темн.	70,9 $\pm$ 4,03 *	70,6 $\pm$ 2,45 *	77,7 $\pm$ 2,1 *	51,2 $\pm$ 2,83
	Свет	122,0 $\pm$ 6,1 *	96,4 $\pm$ 3,58 *	87,2 $\pm$ 2,3 *	45,7 $\pm$ 1,41
Неферментативная фибринолитическая активность, $E_{440}/$ (час $\times$ г ткани)	Контр.	23,6 $\pm$ 1,50	22,1 $\pm$ 1,23	21,3 $\pm$ 1,59	15,0 $\pm$ 1,06
	Темн.	26,4 $\pm$ 0,62	23,4 $\pm$ 0,80	24,4 $\pm$ 0,89	14,9 $\pm$ 0,98
	Свет	21,5 $\pm$ 0,94	21,9 $\pm$ 1,33	22,3 $\pm$ 1,07	9,2 $\pm$ 0,26 *
Ферментативная фибринолитическая активность, $E_{440}/$ (час $\times$ г ткани)	Контр.	65,4 $\pm$ 3,77	39,4 $\pm$ 2,03	47,6 $\pm$ 2,50	33,4 $\pm$ 1,41
	Темн.	44,5 $\pm$ 4,30 *	46,6 $\pm$ 2,43 *	53,3 $\pm$ 2,08	36,2 $\pm$ 2,41
	Свет	100,5 $\pm$ 5,6 *	74,7 $\pm$ 4,05 *	65,6 $\pm$ 2,4 *	36,5 $\pm$ 1,37
Протеолиз по альбумину $E_{440}/$ (час $\times$ г ткани)	Контр.	102,6 $\pm$ 6,23	106,5 $\pm$ 4,5	79,8 $\pm$ 3,26	55,1 $\pm$ 1,41
	Темн.	92,3 $\pm$ 3,58	78,3 $\pm$ 3,94 *	92,8 $\pm$ 2,5 *	53,2 $\pm$ 1,95
	Свет	125,2 $\pm$ 6,1 *	118,5 $\pm$ 6,41	87,2 $\pm$ 1,84	58,3 $\pm$ 2,67
Протеолиз по казеину $E_{440}/$ (час $\times$ г ткани)	Контр.	108,5 $\pm$ 3,81	78,0 $\pm$ 3,68	65,3 $\pm$ 1,14	50,7 $\pm$ 2,36
	Темн.	72,8 $\pm$ 1,86 *	87,1 $\pm$ 2,22	80,9 $\pm$ 1,7 *	50,1 $\pm$ 1,38
	Свет	96,9 $\pm$ 3,78	80,2 $\pm$ 1,78	72,7 $\pm$ 1,1 *	58,9 $\pm$ 1,45 *
Протеолиз по коллагену $E_{440}/$ (час $\times$ г ткани)	Контр.	2,9 $\pm$ 0,22	3,1 $\pm$ 0,12	1,8 $\pm$ 0,07	1,6 $\pm$ 0,08
	Темн.	4,7 $\pm$ 0,26 *	3,7 $\pm$ 0,16 *	4,6 $\pm$ 0,24 *	2,3 $\pm$ 0,08 *
	Свет	3,9 $\pm$ 0,08 *	3,0 $\pm$ 0,08	2,6 $\pm$ 0,08 *	2,1 $\pm$ 0,07 *

Примечание. * - достоверность изменений по отношению к контролю ($p < 0,05$)

В бледном шаре животных, находившихся в постоянной темноте, также незначительно возрастала суммарная фибринолитическая активность – на 12,8% ($F_{1,12}=6,52$, $p=0,025$). Увеличение суммарного фибринолиза в паллидуме при постоянном свете было более существенным – на 26,5% ($F_{1,12}=26,42$, $p=0,0002$), что обусловлено увеличением ферментативной фибринолитической активности в 1,4 раза в сравнении с контрольными величинами ($F_{1,12}=20,98$, $p=0,0006$).

Изменения протеолитической активности под действием разного фотопериода имели схожую направленность с изменениями интенсивности фибринолиза. В прилежащем ядре животных, содержащихся в постоянной темноте, лизис казеина снижался на 32,9% ($F_{1,12}=27,41$, $p=0,0002$), а в хвостатом ядре уменьшался лизис альбумина на 26,4% ($F_{1,12}=22,28$, $p=0,0005$). В то же время в бледном шаре животных, находившихся в постоянной темноте, увеличивалась как протеолитическая активность по азоальбумину (на 16,3% $F_{1,12}=9,84$, $p=0,009$), так и по азоказеину (на 23,9% $F_{1,12}=58,69$, $p=0,000006$).

Анализ результатов исследования показал, что протеолитическая активность в базальных ядрах в условиях постоянного света, если изменялась, то только возрастала. На свету наблюдалось увеличение активности ферментов, расщепляющих казеин: в паллидуме на 11,4% ($F_{1,12}=21,83$, $p=0,0005$) и миндалине на 16,2% ($F_{1,12}=7,33$, $p=0,019$); а лизис альбумина возрастал в прилежащем ядре на 22,1% ($F_{1,12}=6,72$, $p=0,024$).

Коллагеназная активность в базальных ядрах головного мозга существенно возрастала как в условиях постоянного света, так и в условиях темноты. У животных, находившихся на свету, протеолитическая активность по азоколу увеличивалась в прилежащем ядре ($F_{1,12}=16,32$, $p=0,002$) и амигдаллярном комплексе ($F_{1,12}=22,07$, $p=0,0005$) в 1,3 раза и в бледном шаре в 1,5 раза ($F_{1,12}=61,42$, $p=0,0005$). У животных, находившихся в темноте, лизис коллагена увеличивался в прилежащем ядре – в 1,6 раза ($F_{1,12}=28,42$, $p=0,0002$), в хвостатом ядре – в 1,2 раза ($F_{1,12}=8,29$, $p=0,014$), в паллидуме – в 2,5 раза ($F_{1,12}=121,88$, $p=0$) и амигдале – в 1,4 раза ($F_{1,12}=34,26$, $p=0,0001$).

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что нарушение фотопериодичности существенно влияет на состояние системы протеолиза в базальных ядрах головного мозга, и характер изменения интенсивности протеолиза зависит от характера изменения фотофазы. Угнетение функции эпифиза (постоянное освещение) однозначно сопровождается увеличением активности протеолиза в базальных ядрах, сверхмерное усиление эпифизарной активности (постоянная темнота) может вызывать неоднозначные, разнонаправленные изменения показателей протеолиза в данных структурах мозга.

Таким образом, любое существенное изменение фотопериода сопровождается, десинхронизмом ритмики. Однако в сравнительном аспекте нарушение фотопериодичности со значительным увеличением фотофазы в определенных условиях может оказаться более критичным для организма, поскольку продолжительное воздействие искусственного освещения в ночное время суток приводит к гиперсимпатикотонии. В то же время под действием постоянного освещения снижается количество секретируемого мелатонина, что может служить основой для повышения чувствительности организма к стрессу.

Литература:

1. *Веремеенко К. Н., Голобородько О. П., Кизим А. И.* Протеолиз в норме и при патологии. Киев: Здоров'я, 1998.
2. *Гойко О. В.* Практичне використання пакета STATISTICA для аналізу медико-біологічних даних. Київ, 2004.
3. *Мищенко И. В.* Физиология системы гемостаза. Полтава: АСМИ, 2003.
4. *Веремеенко К. Н.* Системная энзимотерапия: Теоретические основы, опыт клинического применения. К.: Морион, 2000.
5. *Магальяс В. Н. и др.* Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. Чернівці: БДМА, 2001.
6. *Lee K. S.* Inhibition of proteolysis protects hippocampal neurons from ischemia // *Neurobiology*. 1991. Vol. 88. P. 7233–7237.
7. *Turgut M., Uyanikgil Y., Baka M. et al.* Pinealectomy exaggerates and melatonin treatment suppresses neuroma formation of transected sciatic nerve in rats: gross morphological, histological and stereological analysis // *J. Pineal. Res.* 2005. V. 38. N 4. P. 284–291.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИЗУЧЕНИЯ СТАТИСТИКИ РАКА В СВЯЗИ СО СВЕТОВЫМ РЕЖИМОМ В КОЛЬСКОМ ЗАПОЛЯРЬЕ

ТАЛЫКОВА Л.В.¹, ГУЩИН И.В.¹, ДУДАРЕВ А.А.², ШИЛОВ В.В.², ЧУПАХИН В.С.²,
КОВАЛЕНКО А.А.³

¹ Россия, НИЛ ФБУН СЗНЦ гигиены и общественного здоровья, г. Кировск
Мурманской области

² Россия, ФБУН СЗНЦ гигиены и общественного здоровья, г. Санкт-
ПЕТЕРБУРГ

³ Россия, Мурманский областной онкологический диспансер

Опубликованные в последние годы результаты отечественных и зарубежных экспериментальных и эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии связи «светового загрязнения» с повышением уровня заболеваемости некоторыми видами рака, в том числе раком молочной железы и толстого кишечника (Анисимов и соавт., 2002; Батурин и соавт., 2004; Анисимов и Виноградова, 2006; Панченко и соавт., 2008.; Schernhammer et al., 2001, 2003; Pedreanez et al., 2004). Причину увеличения заболеваемости раком под воздействием круглосуточного освещения, прежде всего при работе в ночные смены, исследователи видят в снижении уровня и нарушении циркадного ритма выработки мелатонина в организме. В последние годы в экономически развитых странах отмечена тенденция роста заболеваемости раком молочной железы и выхода данной нозологии на первое ранговое место среди всех

локализаций. В России данная тенденция также имеет место (Анисимов, 2006).

Заболеваемость раком молочной железы в Мурманской области впервые заняла лидирующую позицию в 2001 году, затем вновь опустилась на 2-ое место, но с 2005 года и по настоящий момент стабильно лидирует среди всех локализаций. В 2012 году доля рака молочной железы среди всех заболевших составила 12,6% от общей совокупности диагностированных раков, среди женщин – 22,6 % (по РФ – 19,0%); среди раков женской половой сферы раки молочной железы составили 69% (данные ГОБУЗ МООД).

Мурманскую область отличают климато-географические условия заполярья, формирующие особый фотопериодизм региона – чередование полярного дня и полярной ночи. Продолжительность полярной ночи в Мурманской области колеблется от 17 суток на юге до 72 – на севере. Продолжительность полярного дня составляет 2 месяца – с 22 мая по 22 июля, когда солнце не опускается за горизонт. Общий же период «белых ночей» длится 3,5 месяца с 30 апреля по 15 августа (<http://www.b-port.com/murmansk-region.html>).

Следует отметить, что Мурманская область является наиболее индустриализованным регионом Российской Федерации, 93% населения области проживает в городах и поселках городского типа, большинство которых являются моногородами с одним градообразующим предприятием горно-химического или горно-металлургического комплекса; значительная часть поселений относится к системе ЗАТО (закрытые административно-территориальные образования) Министерства обороны РФ.

Предприятия горно-металлургического комплекса являются источниками загрязнителей, оказывающих негативное воздействие на окружающую среду и здоровье человека. Среди промышленных выбросов особое место занимает диоксид серы, в основном образующийся в результате переработки сульфидных медно-никелевых руд; значителен и стабильно возрастает с 1990-х годов также вклад автотранспорта в продукцию диоксида серы.

В ряду поллютантов следует особо выделить соединения никеля, в отношении которых канцерогенная активность доказана для раков легких и придаточных пазух носа. «Никелевый рак» изучался еще с 1950-х годов как за рубежом (Doll, 1984), так и в России, в том числе в Мурманской области. Исследования смертности от злокачественных новообразований (за период 1964-1989) среди населения Кольского полуострова, проживающего вблизи предприятий по добыче и переработке никельсодержащих руд, были проведены на базе НИЛ ФБУН СЗНЦ гигиены и общественного здоровья (г. Кировск Мурманской области) в начале 1990-х годов (Талыкова, 1997). В результате этих исследований было установлено, что число бывших работников никелевого производства, отработавших в нем не менее 3-х лет и умерших от злокачественных новообразований (возрастные группы 20-59 лет), составило 368 человек (266 мужчин и 102 женщины). Общий стандартизованный показатель смертности мужчин от рака среди работников никелевого производства составил $357,0 \pm 15,2$ случаев на 100 тыс.; среди прочего населения, не связанного с никелевым производством – $110,0 \pm 6,9$; у женщин соответственно – $181,2 \pm 12,7$ и $63,4 \pm 4,6$. Наиболее значительные и достоверные различия (в сравнении показателей онкосмертности среди работников никелевых производств и прочего городского населения) выявлены для рака органов дыхания: в пирометаллургическом производстве (плавильный и рафинировочный цехи) – 4-кратные, в гидрометаллургическом производстве никеля – 7-кратные у мужчин, и соответственно – 31-кратные и 56-кратные у женщин. Среди прочего городского населения смертность от рака органов дыхания у женщин была в 10-12 раз ниже, чем у мужчин, что подтверждается и более поздними данными (таб.1). В условиях работы в основных цехах никелевого производства, для которых характерны многократные превышения ПДК соединений никеля, показатели смертности от раков органов дыхания были практически одинаковы у мужчин и женщин. Различий в распространенности рака молочной железы у работниц никелевого производства и прочего населения при предварительном анализе не было выявлено.

При подготовке статьи были проанализированы имеющиеся данные о смертности от рака молочной железы женщин, работавших в различных цехах никелевого производства в период 1964-89 годов и умерших в возрасте до 59 лет включительно. Из 102 женщин–работниц никелевого производства, умерших от рака, лишь 7 женщин (6,9 %) умерли от рака молочной железы. По данным официальной статистики в настоящее время злокачественные новообразования молочных желез имеют наибольший удельный вес в структуре онкологической смертности – 16,5%. К сожалению, дизайн исследования предполагал ограничения возраста умерших 59 годами, что было связано со спецификой миграционных процессов на Крайнем Севере, прежде всего, с интенсивной эмиграцией населения, достигшего пенсионного возраста, за пределы Кольского полуострова. Доля населения старше 60 лет в промышленных городах Кольского Севера вплоть до 1991 года была незначительной и колебалась в пределах 4-6%. При этом численность экономически активного населения Мурманской области в период 1980-2012 держится на стабильном уровне с незначительными колебаниями в пределах 422-446 тыс. чел., а общая численность работников никелевого производства составляла в разные годы от 20 до 13 тыс. чел. (4,6-3,0% от экономически активного населения). Учитывая, что доля женщин в общей численности работающих во всех цехах и подразделениях никелевого производства не превышает 25%, а в цехах с высоким содержанием соединений никеля в воздухе рабочих зон работает не более половины из них (12,5%), то следует признать, что даже очень высокие показатели смертности работниц никелевого производства не могут ощутимо сказаться на областных показателях онкологической смертности женщин. Смертность от рака органов дыхания среди мужчин, которая в Мурманской области в 1999-2011 годах стабильно превышает соответствующие показатели по РФ, нуждается в дополнительном статистическом анализе (таб.1). При этом следует отметить, что в литературе нет информации по оценке сочетанного канцерогенного действия соединений никеля и «светового загрязнения».

Параметры световой среды в условиях производств в Мурманской области имеют региональные особенности. Основные технологические процессы

добычи, обогащения, переработки руд в горно-добывающей и горно-химической промышленности характеризуются непрерывным циклом, обеспечиваемым круглосуточной работой со сменами по 6, 8 или 12 часов. По такому графику трудятся все рабочие основных технологических специальностей, мастера, сменные электрики, механики, значительная часть ремонтного персонала. Световой режим, в том числе уровень освещенности в ночной период, определяется местом проведения работ. Добыча руд в условиях подземных рудников независимо от параметров естественного освещения на поверхности, осуществляется в условиях искусственного освещения. Добыча руд не требует высокого уровня освещенности в связи со значительным размером объекта различения. Освещенность рабочих поверхностей при проведении ремонтных работ, использовании дерево- и металлообрабатывающих станков, обеспечивается местными источниками света, в том числе шахтерскими лампами и составляет 400-600 лк, однако лицо рабочих находится вне зоны основного светового потока. Добыча руд в карьерах открытых рудников осуществляется с применением большого числа транспортных средств, кабины которых по гигиеническим нормативам не требуют высокого уровня освещенности, подсвечивается только приборная панель, но в период полярного дня при безоблачном небе общая освещенность в кабине в течение ночной смены может достигать 600-800 лк и более. Наличие или отсутствие естественной освещенности внутри производственных помещений во многом определяется их конструктивными особенностями и расположением рабочих мест, поэтому представители многих профессий даже в разгар полярного дня в течение ночной смены подвергаются только воздействию искусственного освещения, интенсивность которого полностью определяется характером выполняемых работ и может быть установлена по результатам аттестации рабочих мест и дополнительных эпидемиологических исследований уровня световой экспозиции.

Предварительный анализ показателей смертности населения Мурманской области от раков различных локализаций за период 1999-2011 годов (таб.1) продемонстрировал стабильно более высокие, чем в РФ показатели смертности по всем видам раков, в отношении которых имеются

экспериментальные и эпидемиологические доказательства связи со световым загрязнением, что в определенной мере может быть следствием высокоширотного расположения Мурманской области и присущего ей фотопериодизма. Однако полученные статистические данные нуждаются в дополнительном осмыслении и анализе с учетом специфики различных вариантов производственной световой среды.

В качестве дополнительного источника информации для оценки вероятности развития раков в результате светового загрязнения можно использовать регистр родов, сформированный на основании данных историй родов родильного дома г. Мончегорска с марта 1973 года по 31 декабря 2005 года и включающий в себя данные о 26 848 родах. С учетом знаний о специфике работы предприятий этого города (место размещения крупнейшего никелевого производства) и наличия сведений о профессии и месте работы каждой женщины, все они были разделены на 3 группы (1 – с ночными сменами; 2- возможен вариант, как с ночной сменой, так и без нее; 3 – без ночных смен). В этих группах были выбраны женщины-родильницы старше 29 лет и по данным анамнеза о состоянии здоровья до наступления беременности оценена частота дисгормональных нарушений: мастопатия, дисфункция яичников, ожирение, диабет. Количество женщин в гр. I и II составило 1157 человек, в т.ч. с дисгормональными нарушениями – 186, в III группе число женщин 3135, в т.ч. с дисгормональными нарушениями – 415. Исходя из приведенных данных, OR развития подобных нарушений в группе женщин с ночными сменами составил 1,22 (95% CI = 1,01-1,48). Учитывая, что ряд дисгормональных нарушений может рассматриваться как предраковое состояние, полученные данные подтверждают неблагоприятное влияние работы в ночные смены на их развитие.

Таким образом, первичный анализ имеющейся официальной статистики смертности и распространенности раков, результатов предшествующих эпидемиологических исследований на региональном уровне, делает возможным осуществление дальнейших работ по изучению влияния светового режима на канцерогенез в условиях Кольского заполярья.

Таблица 1

Стандартизованные (мировой стандарт) показатели смертности от раков в Российской Федерации и Мурманской области (МО) в 1999 – 2011 годах, на 100 тыс.чел. (продолжение на следующих страницах)

Годы	РФ/МО	ОП	Женщины				Мужчины			жен	муж
		Все раки	Обод.- кишка	Прямая, сигма	Молоч, железа	Яичники	Обод.- кишка	Прямая, сигма	Предст. железа	Трахея, легкие, бронхи	
1999	РФ	120,2	7,2	5,0	16,4	5,5	9,9	9,0	11,6	5,5	46,8
	МО	121,3	9,7	5,1	18,5	6,1	12,8	7,2	10,9	4,1	50,4
2000	РФ	135,5	7,2	5,7	17,2	5,8	9,3	9,6	8,2	5,9	60,8
	МО	128,3	7,5	5,5	16,7	8,0	16,5	10,3	8,7	4,2	53,2
2001	РФ	133,0	7,2	5,6	17,1	5,7	9,3	9,5	8,5	6,0	58,2
	МО	123,4	6,8	4,4	16,3	8,0	11,5	10,0	7,9	5,4	46,0
2003	РФ	129,8	7,4	5,5	17,5	5,8	9,7	9,8	9,0	5,6	55,1
	МО	138,0	11,0	7,0	18,6	8,0	12,0	11,6	16,7	3,6	61,5
2004	РФ	129,3	7,3	5,5	17,6	5,8	10,0	9,6	9,5	5,7	54,4
	МО	138,3	10,0	7,0	18,2	5,7	15,0	16,3	14,4	4,2	63,6
2005	РФ	127,4	7,3	5,4	17,3	5,7	9,9	9,6	9,9	5,6	53,5
	МО	129,7	8,4	6,4	17,9	6,6	17,4	13,7	8,0	6,4	55,1
2006	РФ	125,0	7,4	5,4	16,9	5,8	10,1	9,4	10,1	5,4	51,8
	МО	128,1	9,3	6,3	15,3	8,2	13,6	13,5	10,5	5,0	57,6
2007	РФ	124,7	7,4	5,1	17,2	5,8	9,9	9,6	10,3	5,5	51,2
	МО	128,9	9,9	4,0	18,7	6,9	13,4	13,7	10,8	5,1	58,4
2008	РФ	124,2	7,7	5,3	17,1	5,7	9,9	9,5	10,9	5,6	50,0
	МО	128,1	10,6	6,7	16,2	5,3	11,4	10,7	10,0	6,6	44,8
2009	РФ	125,2	7,5	5,3	17,2	5,8	10,3	9,6	11,4	5,6	50,0
	МО	127,3	9,6	7,6	15,3	6,8	12,4	12,8	14,4	5,3	49,6
2010	РФ	123,9	7,5	5,2	16,9	5,8	10,2	9,4	11,6	5,7	64,8
	МО	123,9	11,0	6,4	13,7	6,3	12,1	10,9	19,1	5,4	48,0
2011	РФ	120,2	7,2	5,0	16,4	5,5	9,9	9,0	11,6	5,5	63,2
	МО	121,3	9,7	5,0	18,5	6,1	12,8	7,2	10,9	4,1	51,4
Сумма	РФ	126,5 ±3,7	7,4 ±0,1	5,3 ±0,2	17,1 ±0,3	5,7 ±0,1	9,9 ±0,2	9,5 ±0,2	10,2 ±1,0	5,6 ±0,1	55,0 ±4,5
	МО	128 ±4,7	9,5 ±0,8	6,0 ±0,9	17,0 ±1,4	6,8 ±0,8	13,4 ±1,5	11,5 ±2,1	11,9 ±2,9	4,9 ±0,8	53,3 ±4,9

Обязательным условием проведения исследований должен стать сбор подробных сведений об уровнях естественной и искусственной освещенности рабочих местах. Для этого могут быть использованы данные

о параметрах световой среды на предприятиях, накопленные НИЛ в ходе научных исследований и в рамках проведения аттестации рабочих мест.

Дополнительные сведения по заболеваемости и смертности от различных локализаций рака, в том числе тех из них, риск возникновения которых связан с особенностями светового режима, могут быть получены в результате сотрудничества с ГОБУЗ Мурманский областной онкологический диспансер.

Литература:

1. Анисимов В.Н., Батулин Д.А., Айламазян Э.К. Эпифиз, свет и рак молочной железы // *Вопр. онкол.*— 2002.—Т. 48.—С. 524–535.
2. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Световой режим, мелатонин и риск развития рака // *Вопр. онкол.*, 2006. Т.53, №5. С.491-498.
3. Батулин Д.А., Алимова И.Н., Попович И.Г. и др. Влияние световой депривации на показатели гомеостаза, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у трансгенных мышей HER-2/neu // *Вопр. онкол.* 2004. Т.50, №3. С.33 2-33 8.
4. Панченко А.В., Петрищев Н.Н., Кветной И.М., Анисимов В.Н. Канцерогенез в толстой кишке крыс в условиях различных режимов освещения // *Вопросы онкологии*, 2008, том 54, № 3, С 332-337.
5. Талыкова Л. В. Гигиеническая характеристика вредных факторов окружающей и производственной среды и профилактика преждевременной смертности населения, проживающего в индустриализованных районах Крайнего Севера: Автореф. диссертации кандидата медицинских наук /Талыкова Людмила Васильевна – Санкт-Петербург, 1997 – 18 с.
6. Doll R. Nickel exposure: a human health hazard.// *IARS Sci.Publ.*-1984.-v.53.-P.3-21
7. Pedraza A., Rincon J., Romero M. et al. Melatonin decreases apoptosis and expression of apoptosis-associated proteins in acute puromycin aminonucleoside nephrosis // *J. Nephrol. Dial. Transplant.*—2004.— Vol. 19.—P. 1098–1105.
8. Schernhammer E.S., Laden F., Speizer F.E. et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study // *Ibid.*—2001.— Vol. 93.— P. 1563–1568.
9. Schernhammer E.S., Laden F., Speizer F.E. et al. Nightshift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study // *J. Natl. Cancer Inst.*—2003.—Vol. 95.— P. 825–828.
10. <http://www.b-port.com/murmansk-region.html>

ФИТОПРОФИЛАКТИКА СТАРЕНИЯ

ТУРИЩЕВ С. Н.

РОССИЯ, ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА

TURSN@MAIL.RU

Не оспаривая правомочность других определений старения, мы предлагаем свое: старение – это естественное нарушение и индуцированное замедление обменных процессов, протекающее на фоне угасания внутрисекреторной функции, дегенерации сосудов, повышения удельного веса структурных элементов соединительной ткани. Это определение базируется на подходе, который был применен в разработке дефиниции остеоартроза, который, как известно, прежде всего, является следствием старения: «...Остеоартроз в той или иной степени проявляется практически у каждого человека по мере старения организма. В основе его развития и течения лежит естественное нарушение и индуцированное замедление обменных процессов, протекающее на фоне угасания внутрисекреторной функции, старения сосудов, повышения удельного веса элементов соединительной ткани...» (Турищев, 2007). Можно сказать, что фитопрофилактика старения – это, прежде всего, борьба с возрастными заболеваниями. Так же, как омоложение возможно только при избавлении от разрушающих организм недугов и, во вторую очередь, зависит от разного рода тонизирующих и косметических мероприятий. О самосохранении надо думать с ранних лет, но мало кто придерживается даже минимума общепризнанных правил здорового образа жизни. Может это и естественно, поскольку здоровый организм работает в автоматическом режиме, на наш взгляд, самом рациональном. В нем реализуются заложенные природой саморегуляция, оптимальная и предельно точная системная реакция на любые воздействия и изменения,

выводящие организм из спокойного рабочего состояния, снижающие его жизнеспособность. Понятия профилактика, лечение, реабилитация часто разделяют. Есть смысловые вариации в контексте обстоятельств, а суть одна: принимая пациента на любом этапе, врач занимается улучшением его состояния, выстраивает вектор оздоровления, применяя необходимые средства и методы – то есть лечение.

Сохранение жизненного потенциала пожилых или, иначе говоря, профилактика старения – обязательный и значимый сегмент деятельности врачей общей практики. Это многокомпонентная, персонифицированная задача, не имеющая идеального воплощения на практике – иначе все жили бы более 100 лет. Пожилые люди весьма уязвимы: борьба с хроническими болезнями, профилактика возможных обострений – это шанс спастись, избежать инвалидности. Для рационального лечения важно знать: как возникло заболевание у данного человека, какие факторы нужно устранить или нейтрализовать, чем и как предпочтительнее проводить коррекцию. Существенное значение имеет представление об атеросклерозе как фоновом процессе, поскольку все другие распространенные возрастные заболевания формируются и протекают с участием этого патогенетического фактора (ИБС, гипертоническая болезнь, остеоартроз и др.). Наш подход к проблеме борьбы со старением основывается на 3 «китах»: теории биосистем, информационной концепции оздоровления и применении биомодификаторов. Можно считать универсальным правило, приемлемое при лечении любых заболеваний: максимальное включение собственных ресурсов организма (саморегуляция) и минимализация внешних лечебных воздействий (лекарства, операции...). При возрастных микстах: атеросклерозе, гипертонии, заболеваниях суставов, диабете, можно подобрать фитосредства, которые будут уменьшать проявления болезней, предупреждать их прогрессирование, обострение и выстраивать «вектор оздоровления». С этой точки зрения, почти «универсально» полезны растения: лопух, одуванчик, репешок, шиповник, лен, арония, береза, омела, подсолнечник, гречиха, тыква, арбуз... Их можно принимать отдельно и объединяя в комбинации по несколько растений. Чаще главная опасность со стороны сердечно-сосудистой системы (инсульты, инфаркты);

у многих на первый план выходят заболевания легких, суставов, печени, почек (Задонченко и соавт., 1997). Наличие общепатологических, фоновых процессов, таких, как воспаление, атеросклероз предполагает включение общих, базисных компонентов в лечебные программы при внешне разных заболеваниях (Саркисов и соавт., 1997). Если специализированная неотложная помощь по каким-то причинам невозможна, проводят фитотерапию и при острых состояниях: болях в сердце, повышении артериального давления. Целесообразно использовать растения спазмолитического действия: мяту, Melissa, душицу, семена укропа, кориандра, тмина, аниса, ромашку; успокаивающего действия: валериану, пустырник, Иван-чай, таволгу, пион, хмель, липу; особенно при артериальной гипертензии часто используют мочегонные: лист березы, почечный чай, хвощ, лист брусники, толокнянки... Эффективны будут короткие сборы, например: 1) семена укропа, корень валерианы, лист березы – поровну; 2) Иван-чай, плоды фенхеля, мята, трава хвоща – поровну. Учитывая возможность осложнений медикаментозной терапии, по возможности, отдают предпочтение фитотерапии, ароматерапии, фармакопрессуре. Анализ 25-летнего опыта применения фитотерапии как основного метода оздоровления пожилых (207 человек) показал ее конкурентоспособность и высокую эффективность. Несмотря на индивидуальные особенности и многообразие возрастных микстов у наблюдаемых пациентов, можно вывести ряд закономерностей, базирующихся на многолетнем мониторинге (от 1 до 20 лет). Включение антисклеротических растений в базисные фитокомпозиции при многокурсовом регулярном лечении позволило наблюдаемым больным в 96 % случаях избежать инфарктов и инсультов. Практически все отмечали улучшение состояния на фоне проводимого лечения уже после 1-го курса лечения (по одному или нескольким симптомам); в 75% случаев – существенно улучшалось состояние больных, замедлялось прогрессирование манифестирующих заболеваний; в 14%, при лечении более 5 лет, - по субъективной оценке и объективным данным, удавалось выйти на уровень самочувствия 10-летней давности и более. При лечении пожилых необходим психосоматический подход, о котором нередко забывают. В 91% случаев в развернутом диагнозе от лечебных учреждений не отражался

психоневрологический статус, хотя при первом же внимательном врачебном осмотре отклонения выявлялись в 100% случаев. Превалировали астенические и депрессивные состояния, фобии, дисрегуляторные проявления. Причиной этих нарушений чаще всего являлись одиночество, отсутствие жизненной мотивации, плохое материальное благосостояние, физическая и социальная незащищенность, нарастающая слабость, снижение когнитивной функции, социальная дезадаптация, длительный болевой синдром, неэффективность проводимого традиционного лечения. Составляя программы фитотерапии пациентов пожилого и старческого возраста мы всегда придавали большое значение психоневрологическому статусу и проводили коррекцию используя психотерапевтические приемы и специфические комбинации фитосредств. С целью включения механизмов саморегуляции, пациенту доходчиво объясняли особенности состояния его организма и рассматривали пути улучшения его здоровья. При этом использовали прием социальной и психологической навигации: давали рекомендации по оптимизации быта, социального статуса, материального обеспечения, взаимоотношений с близкими и соседями; проводилась коррекция психологического состояния, информационных потоков и информационной среды обитания, предлагались подходящие варианты мотивации - создавался вектор адаптации, повышения жизнеспособности. Как наиболее часто фиксируемый результат такой работы отмечалось улучшение настроения, формирование жизненной мотивации, повышение действенности комплексной терапии. Собственно фитотерапия, как фармакологическое воздействие проводилась с учетом индивидуальной модели информационной конфигурации конкретного больного. В большинстве случаев, наиболее целесообразным был антисклеротический блок, как основа соматотропного лечения пожилых, индуцирующий также изменения психосоматического содержания.

Опыт показывает, что применение лекарственных растений самостоятельно или в комбинации с другими средствами и методами в лечении смертельно опасных заболеваний существенно повышает эффективность лечебных программ для пожилых, особенно в долгосрочной перспективе. Рациональная фитотерапия пациентов старше

70 лет, страдающих гипертонией, ИБС, ХОБЛ, бронхиальной астмой, циррозом печени и другими тяжелыми заболеваниями позволяет достигнуть улучшения и длительной стабилизации состояния пациентов. Фитопрофилактика старения достоверно уменьшает проявления болезней, предупреждает их прогрессирование, обострение и формирует вектор оздоровления.

Литература:

1. *Задионченко В.С., Кольцов П.А., Ливановский Ю.А.* Лечение терапевтических больных в поликлинике. Руководство для врачей. М.: Стар'Ко, 1997.
2. *Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К.* Общая патология человека: Учебник (2-е изд., перераб. и доп.). М.: Медицина, 1997.
3. *Турищев С.Н.* Современная фитотерапия. М.: Гэотар-медиа, 2007.

ВЛИЯНИЕ РЕЖИМОВ ОСВЕЩЕНИЯ И ВОЗРАСТА НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ОРГАНАХ КРЫС²³

Унжаков А.Р.¹, Хижкин Е.А.¹, Виноградова И.А.²

¹ Россия, Институт биологии Карельского научного центра Российской Академии наук

² Россия, Петрозаводский государственный университет

UAR@BIO.KRC.KARELIA.RU

Свет представляет собой важнейший физический фактор внешней среды, оказывающий комплексное воздействие на различные функциональные системы организма. Наряду с этим он является сигнальным раздражителем и обеспечивает запуск процессов суточной и сезонной регуляции метаболизма в тканях животных (Виноградова, 2007; Синцерова, 2013).

Биологический процесс старения начинается с момента рождения и необратимо продолжается в течение всей жизни. Физиологические и биохимические изменения, которые происходят в организме животных и человека с возрастом, в первую очередь выражаются в снижении биологических функций и способности приспосабливаться к метаболическому стрессу. Понижается эффективность работы многих

23 Работа поддержана грантом Президента РФ НШ – 1642.2012.4, ФЦП ГК № 02.740.11.8050 и Программой стратегического развития на 2012-2016 годы «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития».

органов (сердце, почки, мозг, лёгкие, печень). Частично это снижение является результатом потери клеток этих органов и частичной утратой возможностей их полного восстановления. Клеточные ферменты также снижают свою эффективность, то есть процесс старения протекает на всех уровнях организма.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ, ЕС.1.1.1.27) – широко распространенный фермент, который обнаружен во всех органах и тканях организма животных и человека (Райдер, Тейлор, 1983). В соматических тканях млекопитающих существует два типа субъединиц ЛДГ – В и А, которые различаются по аминокислотным последовательностям и, соответственно по каталитическим свойствам. Изоферменты ЛДГ, обладая общей субстратной специфичностью, не идентичны и в физиологических условиях катализируют противоположно направленные реакции взаимопревращений лактата и пирувата, осуществляя собственно пируваткиназную (восстановление пирувата в лактат с помощью "анаэробных" изоферментов с полипептидами А) или лактатдегидрогеназную (окисление лактата в пируват с помощью "аэробных" изоферментов с полипептидами В) реакции. ЛДГ катализирует передачу восстановительных эквивалентов от лактата на НАД⁺ или НАДН на пируват, т.е. участвует как в энергетическом, так и углеводном метаболизме (Кожевникова, 2000).

Поскольку процесс возрастных изменений сопровождается перестройками энергетического и углеводного метаболизма, и, учитывая роль изоферментов ЛДГ в регуляции направленности процессов аэробного и анаэробного метаболизма в процессе онтогенеза (Тютюнник и др., 2002), представляется интересным выявить значение его альтернативных путей в постнатальный период развития.

В связи с вышеизложенным целью исследования было изучение влияния возраста и различных световых режимов на распределение изоферментного профиля ЛДГ в органах крыс.

Материалы и методы. Исследования выполнены с использованием Центра коллективного пользования научным оборудованием ИБ КарНЦ РАН. Объектом исследования служили самцы крыс линии ЛИО, матери которых

в период беременности находились в разных световых условиях – при естественном (NL), постоянном (LL) и стандартном (12:12, LD) освещении. После рождения потомство от самок последней группы были разделены на две подгруппы и находились при постоянном (LD/LL) и стандартном (LD/LD) освещении. Потомство от самок двух первых групп содержали в тех же световых режимах, что и их матерей во время беременности при естественном (NL/NL) и постоянном освещении (LL/LL), соответственно.

При естественных световых условиях учитывались особенности годовой фотопериодичности северо-запада России, когда освещенность зависит от сезона года – зимой минимальная продолжительность светового дня составляет 4,5 часа, в то время как летом достигает 24 часов («белые ночи»). Крысы в группе NL/NL родились в конце осени и исследовались до 3-месячного возраста (декабрь). В течение этого времени на северо-западе России продолжительность светового дня убывала (от 12,2 часов в сентябре до 4,5 часов в декабре). При постоянном освещении (LL/ LL) использовали люминесцентные лампы (750 лк на уровне клеток). Животные, содержащиеся в условиях стандартного режима освещения (LD), находились 12 часов при свете 750 лк и 12 часов в темноте.

В 3-х, 6-ти, 12-ти месячном возрасте по 5 крыс из каждой группы декапитировали, брали образцы крови и тканей (печень, почки, сердечная и скелетная мышцы, легкие), которые замораживали и хранили при температуре -25°C до проведения анализов. Разделение изоферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ) осуществляли методом горизонтального энзимэлектрофореза на пластинках агарового геля с последующим окрашиванием и сканированием фореграмм. Полученные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики, сравнение проводили с применением непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни (Зайцев, 1991). Работа выполнена с соблюдением правил проведения работ с использованием экспериментальных животных (Этическая экспертиза..., 2005).

Результаты и их обсуждение. Проведен анализ результатов по изучению влияния режимов освещения и возраста на содержание изоферментов ЛДГ в тканях печени, почек, сердечной и скелетной мышцах, легких и

селезенки у 3-х, 6-ти и 12-ти месячных крыс. Выявлены тканевые особенности в распределении изоферментов ЛДГ. Наибольшие изменения, связанные с влиянием режимов освещения и возраста, наблюдались в изоэнзимных спектрах почек и печени, наименьшие – в сердечной и скелетной мышцах, селезенке, легких.

При анализе изоферментных спектров ЛДГ печени и почек крыс выявляются как общие закономерности распределения электрофоретических фракций в соответствии с типом метаболизма тканей, так и различия, связанные с периодами постнатального развития и с режимами освещения (см. рис.).

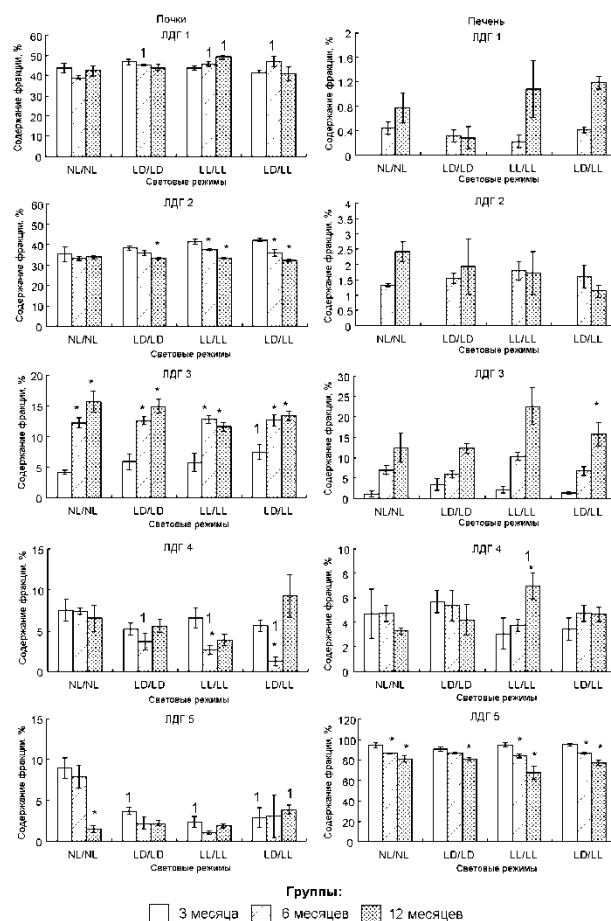


Рис. Влияние режимов освещения и возраста на содержание изоферментов ЛДГ в почках и печени крыс ($M \pm m$).

Условные обозначения: NL/NL, LD/LD, LL/LL – беременные самки и крысята от них с момента рождения содержались при естественном, стандартном и постоянном освещении, соответственно, LD/LL – беременные самки

содержались при стандартном освещении, а крысы от них при постоянном освещении с момента рождения; 1 – изменения достоверны по сравнению животными, которые содержались в группе NL/NL ($p < 0,05$), * – изменения достоверны по сравнению с 3-месячными крысами при одинаковых световых режимах ($p < 0,05$).

Ткани печени принято относить к группе тканей, отличающихся усиленным анаэробным метаболизмом. Подтверждением этого является высокое относительное содержание ЛДГ-5 в изоферментном профиле ЛДГ печени крыс во все изученные периоды онтогенеза. У 6-и 12-ти месячных крыс суммарное содержание аэробных форм (ЛДГ-1 + ЛДГ-2) было значительно ниже, чем анаэробных (ЛДГ-4 + ЛДГ-5). Показано, что относительное содержание первых форм не превышало 3,2, тогда, как на долю вторых приходится до 92,3% от общей активности ЛДГ. Следует отметить, что у 3-месячных крыс полностью отсутствуют аэробные фракции ЛДГ-1 и ЛДГ-2, а суммарное содержание анаэробных фракции у животных этого возраста достигало максимальных значений – 98,9% от общей активности фермента при содержании в условиях естественного освещения.

При анализе влияния возраста на изоферментный профиль ЛДГ печени выявлено, что при всех режимах освещения происходило достоверное снижение содержания анаэробного изофермента ЛДГ-5 у 6 и 12-ти месячных крыс по сравнению с 3-х месячными животными.

Выявлено значительное увеличение содержания изофермента ЛДГ-4 в изоферментном спектре ЛДГ печени у 12-ти месячных крыс, которые подвергались воздействию постоянного освещения во время беременности и после рождения (группа LL/LL) по сравнению с животными, которые содержались в группе NL/NL ($p < 0,05$).

Энергетическим источником работы почек, особенно ее мозгового вещества, служит аэробный метаболизм, потребность в энергии которого в раннем онтогенезе млекопитающих нарастает в связи с усилением клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и затрат на образование концентрированной мочи. Следует отметить, что высокий уровень анодных изоферментов ЛДГ в тканях почек крыс, обеспечивающих интенсивный аэробный метаболизм, характерен и для

почек других млекопитающих (Райдер, Тейлор, 1983; Кожевникова и др, 2000). Наши данные свидетельствуют о способности почек к такому типу обмена, подтверждением чего является высокое относительное содержание ЛДГ-1 в тканях почек крыс, составляющее в пределах от 39,1 до 47,0% от общей активности ЛДГ в зависимости от режима освещения или возраста животных. Кроме того, в этом органе обнаружен низкий ($<0,2$) коэффициент анаэробноаэробного обмена (отношение активности ЛДГ-5 к активности ЛДГ-1). У крыс разного возраста суммарное содержание аэробных форм (ЛДГ-1 + ЛДГ-2) было значительно выше, чем анаэробных (ЛДГ-4 + ЛДГ-5). Выявлено, что на долю первых форм приходится до 85,3 от общей активности ЛДГ, тогда как относительное содержание вторых не превышало 16,5%. Причем такое значительное преобладание аэробных фракций ЛДГ-1 и ЛДГ-2 в почках проявляется у молодых крыс в 3-х месячном возрасте, составляя от 79,3 (при естественном световом режиме NL/NL) до 85,2 – 85,3% (LD/LD и LL/LL) от общей активности фермента. Такая тенденция сохраняется у животных старших возрастных групп.

В изоферментных спектрах ЛДГ почек влияние световых режимов отмечено для фракции ЛДГ-1, ЛДГ-4 и ЛДГ-5. Установлено, что наибольшее влияние постоянного освещения, независимо от того, подвергались ли его воздействию самки во время беременности и новорожденные крысята (LL/LL) или крысята сразу после рождения (LD/LL), на изоферментный спектр почек проявилось у крыс в 6-месячном возрасте (см. рис.). В этой возрастной группе у крыс наблюдалось достоверное повышение содержания аэробного изофермента ЛДГ-1 при одновременном снижении доли фракции ЛДГ-4 по сравнению с животными, которые содержались в группе с естественным освещением NL/NL ($p < 0,05$). При анализе влияния возраста на изоферментный профиль ЛДГ почек выявлено снижение содержания аэробного изофермента ЛДГ-2 у 12 и 6-ти месячных крыс по сравнению с 3-х месячными крысятами, которые содержались при постоянном освещении (LL/LL и LD/LL).

Таким образом, в результате исследования выявлены особенности возрастных изменений в распределении изоферментов ЛДГ в органах в зависимости от условий освещения. Наиболее сильное влияние на соотношение фракции ЛДГ в почках и печени оказывает постоянное

освещение. Уменьшение доли аэробного пути распада углеводов, наиболее эффективного по энергопродукции, в почках крыс в процессе постнатального развития, очевидно, связано с возрастным постепенным снижением эффективности функционирования этого органа у этих изученных млекопитающих.

Литература:

1. *Виноградова И. А.* Влияние светового режима на развитие метаболического синдрома у крыс в процессе старения // Успехи геронтологии. 2007. Т. 20. №2. С. 70-75.
2. *Зайцев Г. Н.* Математический анализ биологических данных. М. Наука. 1991.
3. *Кожевникова Л. К., Тютюнник Н. Н., Унжаков А. Р., Мелдо Х. И.* Изоферменты лактатдегидрогеназы при сезонных адаптациях хищных пушных зверей. Журн. эволюционной биохимии и физиологии. 2000. Т.36. №1. С. 24–29.
4. *Райдер К., Тейлор К.* Изоферменты. М.: Мир, 1983.
5. *Синцорова А.М.* Влияние световых режимов на морфологический состав и некоторые показатели обмена веществ у цыплят бройлеров. [Электронный ресурс]. 2013.URL: <http://agro.snauka.ru/2013/03/941>.
6. *Тютюнник Н. Н., Кожевникова Л. К., Унжаков А. Р., Мелдо Х. И.* Изоферментные спектры лактатдегидрогеназы органов норки и крыс в постнатальном онтогенезе // Онтогенез. 2002. Т. 33. .№3. С.222-229.

СВЕТОВЫЕ РЕЖИМЫ МОДУЛИРУЮТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ПРЕ- И ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ У КРЫС²⁴

Хижкин Е.А.¹, Илюха В.А.^{1,2}, Виноградова И.А.², Узенбаева Л.Б.¹, Морозов А.В.¹, Матвеева Ю.П.², Анисимов В.Н.³

¹ Россия, Институт биологии Карельского научного центра Российской Академии наук

² Россия, Петрозаводский государственный университет

³ Россия, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

HIZHKIN84@MAIL.RU

Генерация и регуляция циркадианных ритмов, синхронизированных с 24-часовым циклом чередования света и темноты, у млекопитающих осуществляется супрахиазматическими ядрами (СХЯ) гипоталамуса (Moore, 1983). В период внутриутробного развития циркадианный ритм активности СХЯ у зародышей скоординирован по времени с ритмами беременных самок и с внешним световым циклом (Reppert et al., 1989). Более того, у крыс постнатальное материнское влияние продолжается до

24 Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития 2012-2016 г. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития», при финансовой поддержке РФФИ (№ 12-04-31368), гранта Президента НШ-1642.2012.4, ФЦП ГК № 02.740.11.0700 и ФЦП ГК № 8050.

тех пор, пока у новорожденных не откроются глаза, и они сами не начнут воспринимать смену окружающего света и темноты (конец первой недели жизни), а также пока не произойдет функциональное становление эпифиза (Duncan et al., 1986; Calvo, Boya, 1984).

Попытки идентифицировать природу материнского сигнала, передающего информацию о циркадианном ритме плоду, показали, что он должен удовлетворять как минимум двум требованиям: иметь способность преодолевать все тканевые барьеры, в том числе и плацентарный, и его уровень в организме должен циклически изменяться в течение суток. Такими свойствами обладает гормон пинеальной железы мелатонин, который помимо регуляции многих физиологических функций (иммунный ответ, половое созревание, пролиферация и дифференцировка клеток и др.) участвует в антиоксидантной защите организма. Нарушение светового режима изменяет синтез мелатонина, что отражается как на уровне отдельных антиоксидантов, так и на состоянии всей антиоксидантной системы (АОС) организма (Vinogradova et al., 2010). Действие постоянного света увеличивает перекисное окисление липидов (ПОЛ) в тканях животных и снижает общую антиоксидантную активность, в то время как применение мелатонина вызывает снижение ПОЛ (Анисимов, 2008).

Целью настоящего исследования явилось выявление возрастных особенностей реагирования АОС, и скорости полового созревания у самцов крыс в ответ на длительное нарушение светового режима.

Исследования выполнены с использованием Центра коллективного пользования научным оборудованием ИБ КарНЦ РАН. Эксперимент проведен на самцах крыс ЛИО, матери которых в период беременности находились при естественном (NL), постоянном (LL) и стандартном (12:12, LD) освещении. После рождения потомство от самок последней группы было разделено на две подгруппы и помещено в постоянное (LD/LL) и стандартное (LD/LD) освещение. Потомство от самок двух первых групп содержали в тех же световых режимах, что и их матерей во время беременности при естественном (NL/NL) и постоянном освещении (LL/LL), соответственно. В 3-, 6- и 12-месячном возрасте по 5 крыс из каждой группы декапитировали и отбирали образцы тканей печени для

последующего анализа. Активность антиоксидантных ферментов (АОФ) измеряли спектрофотометрически: супероксиддисмутазы (СОД) по модифицированной адренохромной методике (Misra, Fridovich, 1972), каталазы по количеству разложенной перекиси водорода (Bears, Sizer, 1952). Активность ферментов рассчитывали на 1 г сырой ткани. В исследовании также регистрировали сроки полового созревания крыс. Полученные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики, сравнение проводили с применением непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Работа выполнена с соблюдением правил проведения работ с использованием экспериментальных животных (Этическая ..., 2005).

В результате проведенного исследования в печени у крыс было выявлено возрастное увеличение активности изученных ферментов АОС (рис.). При этом если активность СОД повышалась в каждом из исследованных возрастных периодов, то в динамике активности каталазы отмечено снижение в 6-месячном возрасте и дельнейшее увеличение у 12-месячных крыс. Световые условия, в которых содержались животные, оказывали модулирующее влияние на активность АОФ. Наиболее выраженными эти изменения были у крыс, содержащихся при естественном освещении. Поскольку экспериментальные животные родились осенью (21-29 сентября), то постнатальное развитие крыс группы NL/NL проходило в период, когда на северо-западе России продолжительность светового дня убывает. Такие изменения фотопериода сопровождаются усилением синтеза эпифизом мелатонина (Simonneaux, Ribelayga, 2003), который в свою очередь способен не только стимулировать активность АОФ, но и влиять на экспрессию генов этих ферментов. Аналогичные, выявленным нами, возрастные изменения активности АОФ наблюдались другими авторами (Илюха, 1995; Львова, Абаева, 1996), а также нами в других исследованиях (Виноградова и др., 2007; Хижкин и др., 2010). Практически у всех видов млекопитающих до определенного возраста (период полового созревания) в органах отмечается повышение активности ферментов, сменяющееся их снижением.

Значимые изменения активности СОД и каталазы под влиянием режимов освещения выявлено только у 3-месячных крыс (рис.). В возрасте 6-ти и 12-

ти месяцев между экспериментальными группами существенных различий в активности АОФ в печени обнаружено не было. У крыс в 3-месячном возрасте влияние постоянного освещения, независимо от того, подвергались ли его воздействию самки во время беременности и новорожденные животные (LL/LL) или крысы сразу после рождения (LD/LL), вызывало максимальное рассогласование сопряженных изменений активности АОФ в печени потомства – значительное снижение активности СОД сопровождалось повышением активности каталазы. Одновременно с этим в 3-месячном возрасте у крыс отмечено существенное снижение в крови уровня сегментоядерных нейтрофилов и увеличение доли лимфоцитов в группе, находившейся при постоянном освещении с момента внутриутробного развития по сравнению с крысами, содержащимися при стандартном освещении. При естественном световом режиме у 3-месячных крыс рассогласование активности антиоксидантных ферментов в печени менее выражено по сравнению с группами LD/LL и LL/LL.

Изменения активности антиоксидантных ферментов коррелируют со сроками полового созревания самцов. Следует учитывать, что с одной стороны, для синтеза половых стероидных гормонов необходимы активные формы кислорода (АФК), а с другой, метаболические превращения этих гормонов связаны с генерацией АФК (Голубев, 2009). Организм вынужден тонко регулировать уровень АФК, поскольку его значительное снижение из-за высокой активности АОФ тормозит процесс полового созревания. Так, у самцов, содержащихся в условиях LD/LD, начало полового созревания отмечалось уже на 33-34 день, а наступало в среднем на 39-й день жизни, что соответствует физиологическим нормам. При постоянном освещении с периода беременности (LL/LL) и с момента рождения (LD/LL) половое созревание начиналось на 1-2 дня позже, но заканчивалось к 39-40 суткам, как и в группе контроля. Сроки полового созревания в режимах LL/LL и LD/LL достоверно не отличались от физиологической нормы. Вместе с тем, время опускания семенников у крыс в группах сдвигалось как в сторону сокращения – при постоянном освещении, так и в сторону удлинения в режиме естественного осеннего

освещения (NL/NL), при котором половое созревание у самцов задерживалось и наступало в среднем на 41-й день жизни.

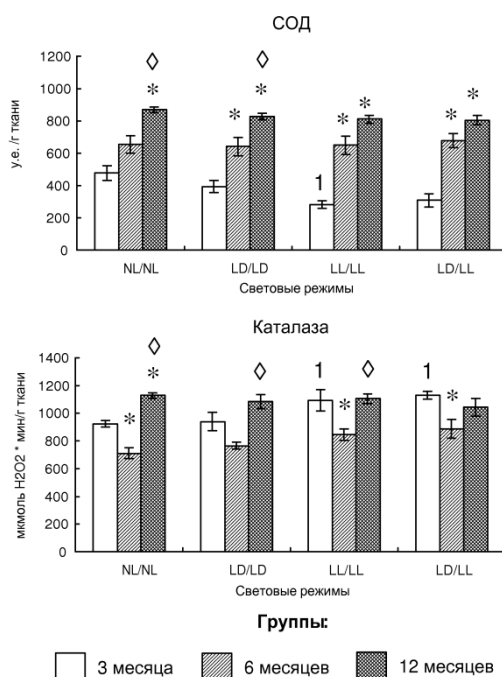


Рис. Влияние режимов освещения на активность АОФ в печени крыс разных возрастов ($M \pm m$)

Условные обозначения: NL/NL, LD/LD, LL/LL – беременные самки и крысы от них с момента рождения содержались при естественном, стандартном и постоянном освещении, соответственно, LD/LL – беременные самки содержались при стандартном освещении, а крысы от них при постоянном освещении с момента рождения; 1 – изменения достоверны по сравнению животными, которые содержались в группе NL/NL; *, $\diamond$ – изменения достоверны по сравнению с 3- и 6-месячными крысами, соответственно ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

Таким образом, содержание крыс в период пренатального развития и сразу после рождения в условиях постоянного освещения вызывало рассогласование работы АОФ в раннем постнатальном онтогенезе у потомства – снижение активности СОД сопровождалось повышением активности каталазы. Однако, несмотря на однонаправленность изменений их выраженность в группах LD/LL и LL/LL различалась. Следует

отметить, что такое раннее снижение эффективности системы утилизации АФК, может вызывать значительное ограничение функциональных возможностей органа, характерное для более поздних стадий онтогенеза.

В нашем эксперименте понижение или повышение активности АОФ не меняло их возрастной динамики в целом, что, очевидно связано с жесткой генетической детерминацией этого процесса и включением компенсаторных механизмов (Илюха, 2004). При этом специфические световые режимы только модулировали возрастные изменения активности ферментов АОС в печени у крыс. Очевидно, с модулирующим влиянием на АОФ связаны и различия в динамике полового созревания животных, поскольку изменение уровня синтеза мелатонина с помощью постоянного или специфического естественного освещения приводит к взаимосвязанным перестройкам в функционировании физиологических систем (Илюха и др., 2012). Наши данные согласуются с ранее полученными результатами (Stetson et al., 1986) свидетельствующими о том, что уже в период внутриутробного развития световой сигнал передается от матери к плоду. В течение постнатального развития у незрелорождающихся грызунов материнская циркадианная система продолжает координировать синхронное развитие биологических часов потомства (Rowe, Kennaway, 2002).

Литература:

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2 т. // СПб.: Наука. Т.1. 2008. 481 с.
2. Виноградова И.А., Юнаш В.Д., Федорова А.С., Илюха В.А., Хижкин Е.А., Унжаков А.Р. Возрастные изменения физической работоспособности и некоторых биохимических показателей мышц крыс под влиянием световых режимов и гормонов эпифиза // Успехи геронтологии. 2007. Т. 20, №1. С. 66 – 73.
3. Голубев А.Г. Биология продолжительности жизни и старения // СПб.: Изд-во Н-Л. 2009. 288 с.
4. Илюха В.А. Ферменты антиоксидантной системы в постнатальном онтогенезе у норок // Онтогенез. 1995. Т. 26, №2. С. 115–118.
5. Илюха В.А. Антиоксидантные ферменты в физиологических адаптациях млекопитающих (сравнительно-видовой, онтогенетический и прикладной аспекты): Автореф. дис... д-ра биол. наук. Сыктывкар, 2004. 35 с.
6. Илюха В.А., Виноградова И.А., Хижкин Е.А., Ильина Т.Н., Узенбаева Л.Б., Лотош Т.А., Айзиков Д.Л., Кижина А.Г., Морозов А.В., Анисимов В.Н. Влияние

- постоянного и естественного освещения на физиологическое состояние крыс // Принципы экологии. Научный электронный журнал. 2012. Т. 1. № 1 С. 28–39.
7. Львова С.П., Абаева Е.М. Антиоксидантная система тканей крыс в раннем постнатальном развитии крыс // Онтогенез. 1996. Т.27, № 3 С. 204–207.
 8. Хижкин Е.А., Илюха В.А., Ильина Т.Н., Унжаков А.Р., Виноградова И.А., Анисимов В.Н. Антиоксидантная система и энергообеспечение сердца крыс при старении зависят от световых режимов и устойчивы к введению мелатонина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. № 3. С. 363–365.
 9. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации // Ред. Ю.Б. Белоусова. Москва. 2005. 156 с.
 10. Bears R.F., Sizer I.N. A spectral method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase // J. Biol. Chem. 1952. Vol. 195, №1. P. 133–140.
 11. Calvo J., Boya J. Postnatal evolution of the rat pineal gland: light microscopy //J. Anat. 1984. Vol. 138, № 1. P. 45–53.
 12. Duncan M.J., Banister M.J., Reppert S.M. Developmental appearance of light-dark entrainment in the rat // Brain Res. 1986. Vol. 369. P. 326–33.
 13. Misra H.H., Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase // J. Biol. Chem. 1972. Vol. 247. P. 3170–3175.
 14. Moore R.Y. Organization and function of a central nervous system circadian oscillator: the suprachiasmatic hypothalamic nucleus // Fed Proc. 1983. Vol. 42, № 11. P. 2783–2789.
 15. Reppert S.M., Weaver D.R., Rivkees S.A. Prenatal function and entrainment of a circadian clock // Res. Perinat. Med. 1989. Vol. 9. P. 25–44.
 16. Rowe A.S., Kennaway D.J. Melatonin in rat milk and the likelihood of its role in postnatal maternal entrainment of rhythms // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2002. Vol. 282. P. 797–804.
 17. Simonneaux V., Ribelayga C. Generation of the Melatonin Endocrine Message in Mammals: A Review of the Complex Regulation of Melatonin Synthesis by Norepinephrine, Peptides, and Other Pineal Transmitters // Pharmacol. Rev. 2003. Vol. 55. P. 325–395.
 18. Stetson M.H., Elliott J.A., Goldman B.D. Maternal transfer of photoperiodic information influences the photoperiodic response of prepubertal Djungarian hamsters (*Phodopus sungorus*) // Biology of Reproduction. 1986. Vol. 34. P. 664–669.
 19. Vinogradova I.A., Anisimov V.N., Bukalev A.V., Ilyukha V.A., Khizhkin E.A., Lotosh T.A., Semenchenko A.V., Zabezhinski M.A. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in young but not in old rats // Aging. 2010. Vol. 2, № 1. P. 82–92.

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЯ СВЕТОВОГО РЕЖИМА В АНТЕНАТАЛЬНЫЙ И ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОДЫ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ САМОК КРЫС²⁵

Хилков Т.Н., Матвеева Ю.П., Айзиков Д.Л., Виноградова И.А.

Россия, ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Световой фактор оказывает влияние на протекание важных фотобиологических процессов в организме. Суточные и сезонные колебания интенсивности света являются внешними факторами, регулирующими такие физиологические процессы как рост, размножение, двигательная активность, сон. В процессе эволюции различные виды организмов сформировали адаптации для оптимального использования световой энергии. В этой связи изменения светового режима или спектрального состава света могут вызвать патологические изменения в различных системах органов и повлиять на продолжительность жизни (Анисимов В.Н., 2008). Актуальность изучения механизмов влияния света на продолжительность жизни обусловлена острой проблемой нарастающего светового загрязнения искусственными источниками освещения. Исследования светового влияния особенно значимы для жителей северных широт, где имеет место негативное влияние на здоровье и продолжительность жизни периодов «белых ночей» и «полярной ночи». Кроме естественного колебания фотопериода на данных территориях существует проблема «светового загрязнения»

25 Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития 2012-2016 г. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития» и при поддержке гранта РГНФ № 12-06-00340 «Циркануальные ритмы в процессе адаптации организма к условиям Европейского Севера: механизмы и пути профилактики».

связанная с освещением в ночное время. Нарушение циркадианного и циркануального ритмов выработки мелатонина и, как следствие, снижение его уровня и в организме, по мнению ряда исследователей, является причиной приводящей к сокращению продолжительности жизни и к преждевременной смерти (Виноградова И.А., Анисимов В.Н., 2012; Hansen J., 2006; Stevens R.G., 2006).

Целью данного экспериментального **исследования** явилось сравнительное изучение влияния различных световых режимов на продолжительность жизни самцов и самок крыс.

Методика исследования. В эксперименте были использованы 105 крыс самок линии Вистар. Животные рождены в условиях вивария ПетрГУ. Крыс содержали в помещениях вивария площадью 25 м² каждое в клетках (44x25x62 см). Все животные получали стандартный лабораторный корм и имели свободный доступ к воде. Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным, принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС), «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Беременные самки крыс были рандомизированно (по весу) разделены на две группы и содержались до родов в различных световых режимах.

Первая группа (n=13) находилась при постоянном искусственном освещении (750 лк; LL). Вторая группа (n=16) – в условиях естественного освещения (NL). В данном случае учитывались особенности светового режима Северо-запада России (Петрозаводск расположен на 61°40' северной широты). В августе в период разведения продолжительность светового дня составила 15,5 часа; в сентябре в период ощенения – 11,75 часа; в октябре – 9,6 часа. Таким образом, происходило постепенное естественное уменьшение светового дня. Так же освещенность в помещении менялась в течение суток (на уровне клеток в утренние часы – 50 – 200 лк, днем – до 1000 лк в ясный день и 500 лк в пасмурный день, к вечеру – от 150 – 500 лк). Третья группа (n=20) содержалась при искусственно созданном стандартном фиксированном чередующемся режиме освещения (750 лк; 12 часов свет и 12 часов темнота, LD).

Потомство от самок, находившихся во время беременности при естественном (NL) и постоянном (LL) режимах освещения, оставалось в тех же световых условиях, что и их матери при естественном (NL/NL) и постоянном освещении (LL/LL), соответственно. После рождения потомство от самок группы LD было переведено в условия постоянного освещения (LD/LL).

За потомством наблюдали до естественной гибели животных. Фиксировали дату смерти и рассчитывали среднюю продолжительность жизни (СПЖ), максимальную продолжительность жизни (МПЖ) и СПЖ последних 10% животных. Анализ данных проводили общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение. Угнетение функциональной активности эпифиза у новорожденного потомства избыточным освещением, приводящее к снижению выработки мелатонина, так же как и содержание в условиях естественного колебания освещенности в течение годового цикла приводило к преждевременной смерти по сравнению с потомством, чьи матери находились во время беременности в условиях постоянного освещения. Наши предыдущие работы о влиянии постоянного освещения с одномесечного возраста на самок крыс показали так же сокращение продолжительности жизни и увеличение развития опухолей (Букалев А.В., Виноградова И.А., 2012).

Как видно из табл. 1 нарушение чередования света и темноты оказывало достоверное влияние на продолжительность жизни самок крыс. У самок, перемещенных в условия постоянного освещения сразу после рождения (группа LD/LL), средняя и максимальная продолжительность жизни была на 16,86% и 29,36% ниже, чем у потомства, находившегося при постоянном освещении как в антенатальном, так в постнатальном периоде (LL/LL). В условиях естественного освещения Карелии СПЖ самок крыс была снижена на 7,67%, а МПЖ – на 2,18% по сравнению с аналогичным параметром в условиях постоянного освещения. Средняя продолжительность жизни последних 10% крыс имела ту же тенденцию: у самок группы LD/LL этот показатель был снижен на 28,03%, а у особей группы NL/NL – на 6,36%.

Полученные результаты позволяют утверждать, что воздействие постоянного освещения на продолжительность жизни крыс зависит от сроков начала воздействия. Так, в работах W. Pierpaoli и D. Bulian (2005) было установлено, что удаление эпифиза у мышей на разных этапах постнатального онтогенеза (в 3, 5, 7, 9, 14 или 18 месяцев) приводило к сокращению либо к увеличению продолжительности жизни животных. В предыдущей нашей работе (Vinogradova I. A. et al., 2010) было показано, что воздействие света с возраста 14 месяцев увеличивало выживаемость и уменьшает смертность как самцов, так и самок крыс. Известно, что нарушение циркадианных ритмов или воздействие света в ночное время, приводят к нарушению эндогенного суточного ритма мелатонина, подавляет ночную секрецию и снижает его концентрацию в крови. Изменение длительности светового дня (естественного или искусственное) существенно модифицирует функции организма, в частности, эндокринную, иммунную и репродуктивную системы, развитие возрастной патологии и, в конечном счете, может сказываться на продолжительности жизни.

Таблица 1

Влияние различных режимов освещения на продолжительность жизни самок крыс

Показатель	Световой режим		
	Постоянное освещение (LL/LL)	Постоянное освещение (LD/LL)	Естественное освещение (NL/NL)
СПЖ, сут.	842±29,3	700±11,7*	777,4±24,1*
МПЖ, сут.	1100	777	1076
СПЖ последних 10% крыс, сут.	1070±28,2	770±91,9*	1002±65,3

Примечания. СПЖ – средняя продолжительность жизни; МПЖ – максимальная продолжительность жизни; * $p < 0,05$ – различия с показателем в группе LL/LL достоверны (критерий Уилкоксона-Манна-Уитни)

Результаты наших исследований позволяют обосновать важное положение о том, что на разных этапах постнатального онтогенеза воздействие избыточного освещения имеет разнонаправленный характер. Роль влияния постоянного освещения на ранних или поздних этапах

онтогенеза, изученного в настоящем исследовании, становится очевидной. По всей видимости, изменение продолжительности жизни лабораторных животных зависят от возраста, в котором начинается воздействие постоянным освещением.

Литература:

1. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука. 2008.
2. *Букалев А.В., Виноградова И.А., Забежинский М.А., Семенченко А.В., Анисимов В.Н.* Заболеваемость и смертность от опухолей и других причин у самок крыс при различных световых режимах // *Успехи геронтологии.* 2012. Т.25. №4. С. 589–597.
3. *Виноградова И.А., Анисимов В.Н.* Световой режим Севера и возрастная патология // *Изд-во ПетрПресс.* 2012. 128 с.
4. *Hansen J.* Risk of breast cancer after night- and shift work: current evidence and ongoing studies in Denmark // *Cancer Causes Control.* – 2006. – Vol. 17. – P. 531–537.
5. *Pierpaoli W., Bulian D.* The pineal Aging and Death Program. Life Prolongation in Pre-aging Pinealectomized Mice // *Ann. N.Y. Acad.Sci.*1057. 2005. P. 133–144.
6. *Stevens R.G.* Artificial lighting in the industrialized world: circadian disruption and breast cancer // *Cancer Causes Control.* 2006. Vol. 17. P. 501–507.
7. *Vinogradova I.A., Anisimov V.N., Bukalev A.V., Ilyukha V.A., Khizhkin E.A., Lotosh T.A., Semenchenko A.V., Zabezhinski M.A.* Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in young but not in old rats // *Aging,* 2010. Vol. 2. №2. P. 82–92.

МОЖНО ЛИ СОСТАРИТЬ РАКОВЫЕ КЛЕТКИ?

Хохлов А.Н.

Россия, Московский государственный университет имени М.В.
Ломоносова, сектор эволюционной цитогеронтологии

khokhlov@mail.bio.msu.ru

К сожалению, значительно возросший в последнее время интерес к экспериментально-геронтологическим исследованиям привел к парадоксальной ситуации: хотя в этой области появляется все больше работ, лишь небольшая их часть действительно посвящена изучению механизмов старения. На мой взгляд, это связано, главным образом, с тем, что классическое определение старения как совокупности возрастных изменений, приводящих к увеличению вероятности смерти, игнорируется (Khokhlov, 2010, 2013). Если ориентироваться на это определение, то нормальные клетки, "стареющие по Хейфлику", на самом деле не стареют, а всего лишь растрачивают свою "шагреновую кожу" - митотический потенциал. Культивируемые диплоидные фибробласты человека при постоянных пересевах полностью расходуют свой запас делений менее чем за год. С другой стороны, нейроны человека, являющиеся полностью постмитотическими клетками, могут оставаться живыми в организме в течение 120 лет. Другое дело, что вероятность их гибели непрерывно увеличивается со временем и в этом смысле они, действительно, стареют. По-видимому, проблема организма, страдающего от новообразований, не в том, что трансформированные клетки приобретают способность делиться бесконечно, а в том, что "хозяин" не может контролировать их пролиферацию – в отличие от ситуации с нормальными клетками, которые делятся только тогда, когда это действительно нужно организму (например, при заживлении ран или обновлении тканей и органов).

Впрочем, иногда и нормальные клетки выходят из-под контроля организма, в результате чего возникают доброкачественные опухоли.

Если культивируемым раковым клеткам позволять неограниченно размножаться, то конкретная линия (но не отдельные клетки!) будет "бессмертной". Скажем, известная линия клеток HeLa поддерживается в сотнях лабораторий уже на протяжении более чем 60 лет. Однако при ограничении роста такой культуры тем или иным физиологическим (не вызывающим гибель клеток) способом в ее клетках начинают накапливаться различные дефекты на самых разных уровнях, в результате чего вероятность их смерти повышается, т.е. они реально стареют (см. ниже). Разработанная нами модель "стационарного старения" (накопление "возрастных" изменений культивируемых клеток при замедлении скорости размножения в пределах одного пассажа и дальнейшем их пребывании в стационарной фазе роста) позволила показать, что закономерности гибели в этой системе очень сходны как для нормальных, так и для трансформированных клеток (Khokhlov, 1992, 1998, 2010, 2013; Akimov, Khokhlov, 1998). В то же время целый ряд наших экспериментов по испытанию различных геропротекторов и геропромоторов (факторов, замедляющих или ускоряющих, соответственно, старение экспериментальных животных) на "стационарно стареющих" раковых клетках позволил нам предположить, что в некоторых случаях именно геропромоторное действие изучаемого фактора в нашей модельной системе может свидетельствовать о его потенциальном благотворном влиянии на жизнеспособность целого организма, в котором этот препарат будет убирать "плохие" (трансформированные) клетки или тормозить их размножение, понижая тем самым вероятность смерти животного или человека (Alinkina et al., 2012; Yablonskaya et al., 2013).

Хотелось бы также остановиться еще на одной возникшей в последние годы методологической проблеме, присущей, как мне представляется, и цитогеронтологии, и экспериментальной онкологии. Термин "клеточное старение" (cellular senescence или cell senescence) был введен в обращение Леонардом Хейфликом для описания "возрастных" изменений нормальных эукариотических клеток при старении *in vitro*, т.е. при

исчерпанию ими митотического потенциала (Hayflick, Moorhead, 1961; Hayflick, 1965, 1979). Фактически он вернул геронтологов от идеи Карреля о бесконечно размножающихся клетках (Carrel, 1912, 1913), изолированных от организма, к представлениям А. Вейсмана, противопоставившего клетки зародышевого пути, популяция которых в принципе является бессмертной, соматическим клеткам, которые стареют и умирают (Weismann, 1885, 1892; Kirkwood, Cremer, 1982). Открытие впоследствии теломерного счетчика делений (Оловников, 1971) позволило объяснить, почему клетки перестают размножаться по прошествии определенного количества делений, однако не прояснило, каким образом это явление может определять старение целого организма, значительная часть которого состоит из постмитотических или очень медленно размножающихся клеток, никогда не реализующих полностью свой митотический потенциал. Тем не менее, на модели Хейфлика было получено много очень важных данных, позволивших лучше понять механизмы развития, дифференцировки и канцерогенеза. По-видимому, именно это обстоятельство и привело к появлению нового значения термина "cellular senescence", преобладающего сейчас в большинстве научных работ, основанных на представлении о том, что клеточное старение необходимо организму для борьбы со злокачественной трансформацией (Jeyapalan, Sedivy, 2008; Kuilman et al., 2010; Lawless et al., 2010; Giaimo, d'Adda di Fagagna, 2012; Campisi, 2013). В "классическом" варианте подразумевалось, что клетки "стареют" с помощью некоторого внутреннего механизма, вследствие чего в них появляются различные макромолекулярные дефекты (в первую очередь – повреждения ДНК). В настоящее же время, как правило, говоря о "клеточном старении", подразумевают накопление/появление в клетках (чаще всего – как раз в трансформированных/раковых клетках, которым не свойственно репликативное старение) определенных "биомаркеров старения" под влиянием различных внешних факторов (окислительного стресса, H₂O₂, митомицина C, этанола, ионизирующей радиации, доксорубицина и др.), вызывающих повреждение ДНК. Это явление было названо DDR (DNA Damage Response). Среди упомянутых биомаркеров – активность бета-галактозидазы pH 6.0 (ассоциированная со старением бета-галактозидаза, senescence-associated beta-galactosidase, SA-β-Gal), экспрессия белков p53 и

p21, а также белков-регуляторов воспаления вроде IL-6 или IL-8, активация онкогенов и др. Таким образом, "старение" клеток происходит не само по себе, а вследствие воздействия ДНК-повреждающих агентов. Такой подход, на мой взгляд, хотя и очень важен для определения стратегии борьбы с раком, но, уже в который раз, уводит нас от изучения реальных механизмов старения организма. Необходимо подчеркнуть, что в упомянутой выше модели "стационарного старения" мы тоже фиксируем появление определенных биомаркеров старения в культивируемых клетках, однако в этом случае они возникают по причине ограничения их пролиферации с помощью контактного торможения, т.е. вполне физиологического воздействия, которое само по себе не вызывает никаких повреждений в клетках. Ситуация очень похожа на ту, что мы наблюдаем в многоклеточном организме. Собственно, модель и была разработана на основе нашей концепции, согласно которой ограничение пролиферации является основным механизмом накопления с возрастом различных макромолекулярных дефектов в клетках многоклеточных организмов.

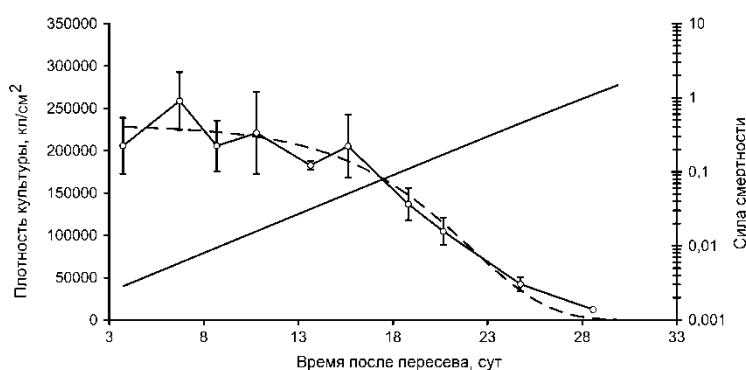


Рис. 1. Кривая выживания стационарной культуры трансформированных клеток китайского хомячка (сплошная линия – экспериментальные точки; пунктир - аппроксимация данных уравнением Гомпертца; прямая линия – изменение силы смертности со временем).

Установлено, что показатели ТС у мужчин 60–69 лет с высоким уровнем никотиновой зависимости были выше, чем у некурящих пожилых мужчин того же возраста. Известно, что курение является одним из факторов ускоренного старения (А. Ochsner, 1976). Таким образом, на основании полученных данных исследования установлено, что высокий уровень

никотиновой зависимости увеличивает риск преждевременного старения у пожилых мужчин. Можно также предположить, что высокий уровень никотиновой зависимости будет затруднять мероприятия, направленные на профилактику преждевременного старения у пожилых мужчин.

Исходя из данных количественных показателей КС установлено, что у пожилых мужчин с высоким уровнем никотиновой зависимости во всех функциональных пробах происходит увеличение показателя средней скорости ОЦМ. Известно, что данный показатель КС – один из важнейших показателей, являющейся чувствительной мерой для оценки состояния постурального контроля (Демин, 2010, 2011). На основании проведенного исследования выявлено, что у пожилых мужчин с высоким уровнем никотиновой зависимости происходит снижение постурального баланса по сравнению с некурящими пожилыми мужчинами того же возраста. Сравнение показателей средних полупериодов колебания ОЦМ во фронтальной и сагиттальной плоскостях еще раз доказывает, что продолжение трудовой деятельности на пенсии или любая физическая активность на пенсии благоприятно сказывается на контроле баланса во фронтальной и сагиттальной плоскостях (Дёмин, Грибанов, 2013).

Таким образом, ответ на вопрос, вынесенный в заголовок, зависит, как и очень многое в любой науке, от определений, на которых базируются наши представления о "правильной" геронтологии. Если придерживаться представлений о клеточном старении как процессе появления определенных молекулярных маркеров, свойственных клеткам, "состарившимся по Хейфлику", то тогда состарить раковые клетки не так уж и трудно: достаточно подействовать на них каким-либо ДНК-повреждающим агентом из довольно обширного списка и проследить, накапливаются ли в них указанные маркеры. Надо сказать, что ранее сходный подход мы использовали и в наших экспериментах на "стационарно стареющих" клетках, полагая, что старение культивируемых клеток – это накопление в них различных молекулярно-клеточных дефектов, сходных с теми, которые возникают в клетках стареющего многоклеточного организма. Однако сейчас нам кажется более корректным снятие кривых выживания клеток (в том числе и трансформированных) в используемых модельных системах с

использованием соответствующих методов оценки клеточной жизнеспособности. Гибель клеток в таких моделях совсем не обязательно должна коррелировать с накоплением упомянутых маркеров клеточного старения. В частности, целый ряд фактов позволяет полагать, что появление/накопление в клетках наиболее популярного из этих маркеров, активности SA- β -Gal, может быть связано главным образом с ограничением клеточной пролиферации (Yegorov et al., 1998; Krishna et al., 1999; Severino et al., 2000; Choi et al., 2000; Untergasser et al., 2003; Kang et al., 2004; Cristofalo, 2005). Совсем недавно мы, используя модель "стационарного старения", показали (Vladimirova et al., 2012), что в находящейся в стационарной фазе роста культуре трансформированных клеток китайского хомячка действительно растет со временем доля клеток, в которых методом Димри с соавт. (Dimri et al., 1995) определяется активность SA- β -Gal.

Напоследок, дабы быть объективным, я бы все-таки хотел подчеркнуть следующее обстоятельство: мы, конечно, всегда должны иметь в виду (основываясь на соответствующих положениях теории надежности), что стареющий многоклеточный организм не обязательно должен состоять из стареющих клеток. Они могут погибать и "экспоненциально", т.е. безо всякого старения (как в случае радиоактивного распада). Иначе говоря, элементы системы, вероятность гибели которой увеличивается со временем, вполне могут выходить из строя с постоянной, не меняющейся со временем, интенсивностью.

Автор благодарен В.Н. Анисимову за обсуждение изложенных в статье идей.

Литература:

1. Оловников А.М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Докл. АН СССР. 1971. Т. 201. № 6. С. 1496-1499.
2. Akimov S.S., Khokhlov A.N. Study of "stationary phase aging" of cultured cells under various types of proliferation restriction // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1998. Vol. 854. P. 520.
3. Alinkina E.S., Vorobyova A.K., Misharina T.A. et al. Cytogerontological studies of biological activity of oregano essential oil // Moscow Univ. Biol. Sci. Bull. 2012. Vol. 67. № 2. P. 52-57.

4. *Campisi J.* Aging, cellular senescence, and cancer // *Annu. Rev. Physiol.* 2013. Vol. 75. P. 685-705.
5. *Carrel A.* Artificial activation of the growth in vitro of connective tissue // *J. Exp. Med.* 1912. Vol. 17. № 1. P. 14-19.
6. *Carrel A.* Contributions to the study of the mechanism of the growth of connective tissue // *J. Exp. Med.* 1913. Vol. 18. № 3. P. 287-289.
7. *Choi J., Shendrik I., Peacocke M. et al.* Expression of senescence-associated beta-galactosidase in enlarged prostates from men with benign prostatic hyperplasia // *Urology.* 2000. Vol. 56. № 1. P. 160-166.
8. *Cristofalo V.J.* SA beta Gal staining: biomarker or delusion // *Exp. Gerontol.* 2005. Vol. 40. № 10. P. 836-838.
9. *Dimri G.P., Lee X., Basile G. et al.* A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. Vol. 92. № 20. P. 9363-9367.
10. *Giaimo S., d'Adda di Fagagna F.* Is cellular senescence an example of antagonistic pleiotropy? // *Aging Cell.* 2012. Vol. 11. № 3. P. 378-383.
11. *Hayflick L.* The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains // *Exp. Cell Res.* 1965. Vol. 37. № 3. P. 614-636.
12. *Hayflick L.* Progress in cytoogerontology // *Mech. Ageing Dev.* 1979. Vol. 9. № 5-6. P. 393-408.
13. *Hayflick L., Moorhead P.S.* The serial cultivation of human diploid cell strains // *Exp. Cell Res.* 1961. Vol. 25. № 3. P. 585-621.
14. *Jeyapalan J.C., Sedivy J.M.* Cellular senescence and organismal aging // *Mech. Ageing Dev.* 2008. Vol. 129. № 7-8. P. 467-74.
15. *Kang H.T., Lee C.J., Seo E.J. et al.* Transition to an irreversible state of senescence in HeLa cells arrested by repression of HPV E6 and E7 genes // *Mech. Ageing Dev.* 2004. Vol. 125. № 1. P. 31-40.
16. *Khokhlov A. N.* Stationary cell cultures as a tool for gerontological studies // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1992. Vol. 663. P. 475-476.
17. *Khokhlov A.N.* Cell proliferation restriction: is it the primary cause of aging? // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998. Vol. 854. P. 519.
18. *Khokhlov A.N.* From Carrel to Hayflick and back, or what we got from the 100-year cytoogerontological studies // *Biophysics.* 2010. Vol. 55. № 5. P. 859-864.
19. *Khokhlov A.N.* Does aging need its own program, or is the program of development quite sufficient for it? Stationary cell cultures as a tool to search for anti-aging factors // *Curr. Aging Sci.* 2013. Vol. 6. № 1 (in press).
20. *Kirkwood T.B., Cremer T.* Cytoogerontology since 1881: a reappraisal of August Weismann and a review of modern progress // *Hum. Genet.* 1982. Vol. 60. № 2. P. 101-121.
21. *Krishna D.R., Sperker B., Fritz P., Klotz U.* Does pH 6 beta-galactosidase activity indicate cell senescence? // *Mech. Ageing Dev.* 1999. Vol. 109. № 2. P. 113-123.
22. *Kuilman T., Michaloglou C., Mooi W.J., Peeper D.S.* The essence of senescence // *Genes Dev.* 2010. Vol. 24. № 22. P. 2463-2479.
23. *Lawless C., Wang C., Jurk D. et al.* Quantitative assessment of markers for cell senescence // *Exp. Gerontol.* 2010. Vol. 45. № 10. P. 772-778.
24. *Severino J., Allen R.G., Balin S. et al.* Is beta-galactosidase staining a marker of senescence in vitro and in vivo? // *Exp. Cell Res.* 2000. Vol. 257. № 1. P. 162-171.

25. *Untergasser G., Gander R., Rumpold H. et al.* TGF-beta cytokines increase senescence-associated beta-galactosidase activity in human prostate basal cells by supporting differentiation processes, but not cellular senescence // *Exp. Gerontol.* 2003. Vol. 38. № 10. P. 1179-1188.
26. *Vladimirova I.V., Shilovsky G.A., Khokhlov A.N., Shram S.I.* "Age-related" changes of the poly(ADP-ribosyl)ation system in cultured Chinese hamster cells // *Visualizing of senescent cells in vitro and in vivo. Programme and abstracts* (Warsaw, Poland, 15-16 December 2012). Warsaw, Poland, 2012. P. 108-109.
27. *Weismann A.* Das Keimplasma. Eine Theorie der Vererbung. Jena: G. Fisher Verlag, 1892.
28. *Weismann A.* Die Kontinuitat des Keimplasmas als Grundlage einer Theorie der Vererbung. Jena: G. Fisher Verlag, 1885.
29. *Yablonskaya O.I., Ryndina T.S., Voeikov V.L., Khokhlov A.N.* A paradoxical effect of hydrated C₆₀-fullerene at an ultralow concentration on the viability and aging of cultured Chinese hamster cells // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2013. Vol. 68. № 2. P. 63-68.
30. *Yegorov Y.E., Akimov S.S., Hass R. et al.* Endogenous beta-galactosidase activity in continuously nonproliferating cells // *Exp. Cell Res.* 1998. Vol. 243. № 1. P. 207-211.

К ВОПРОСУ ОБ ОЦЕНКЕ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КУЛЬТИВИРУЕМЫХ КЛЕТОК В ЦИТОГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ

Хохлов А.Н., Клебанов А.А., Рындина Т.С., Яблонская О.И., Моргунова Г.В.,
Кармушаков А.Ф.

Россия, Московский государственный университет имени М.В.
Ломоносова, сектор эволюционной цитогеронтологии

khokhlov@mail.bio.msu.ru

Alive or dead are those cells
We study in our flasks and wells?

Проблема оценка жизнеспособности клеток остро стоит практически перед всеми исследователями, работающими с культивируемыми клетками (Хохлов, 2002, 2008, 2009; Khokhlov, 2010). И особенно важна она для цитогеронтологических экспериментов, в которых основное внимание уделяется как раз динамике изменения со временем соотношения в культуре живых и мертвых клеток. Именно такого рода показатели в первую очередь требуется оценивать при изучении как старения "по Хейфлику" (т.е. при увеличении количества пассажей, пройденных нормальными культивируемыми клетками), так и "стационарного" старения (Khokhlov, 1992, 2010, 2013), т.е. увеличения вероятности гибели культивируемых клеток при замедлении скорости их пролиферации в пределах одного пассажа и при дальнейшем пребывании в стационарной фазе роста. Однако эта задача далеко не так проста, как может показаться на первый взгляд. Во-первых, клетки могут делиться, нарушая таким образом целостность клеточной "когорты". А во-вторых, корректно зафиксировать момент смерти конкретной клетки довольно трудно. В

частности, время ее умирания может быть сравнимым со временем существования.

В настоящее время существует очень много разных так называемых зондов для определения жизнеспособности клеток (см., в частности раздел "Viability and Cytotoxicity Assay Reagents - Section 15.2" на сайте invitrogen.com), но, к сожалению, все они дают достаточно сильно различающиеся результаты. И это понятно, т.к. обоснование целесообразности использования таких зондов базируется на различных представлениях о том, что именно является ключевым критерием жизнеспособности клетки (целостность плазматической мембраны, способность к синтезу АТФ, наличие дегидрогеназной активности, интенсивность клеточного дыхания и др.). Иначе говоря, довольно распространенной является ситуация, когда одна и та же клетка по результатам одного теста является живой, а по результатам другого – мертвой.

В наших собственных экспериментах мы неоднократно измеряли долю мертвых клеток в одной и той же "стационарно старой" (т.е. находившейся без пересева в течение 2-3 недель) культуре клеток с помощью различных методов. При этом мы применяли как обычную визуальную оценку состояния клеток под микроскопом, так и фотографирование культуры с помощью цифровой камеры с последующим подсчетом доли мертвых клеток на экране компьютера. В обоих случаях клетки анализировали либо "как есть" (т.е. без использования красителей/зондов), либо после добавления соответствующих препаратов, которые, как считается, обеспечивают дифференциальную окраску живых и мертвых клеток. В частности, использовали трипановый синий, метиленовый синий, нейтральный красный и МТТ (бромид диметилтиазолилдифенилтетразолия). Оказалось, что данные о проценте мертвых клеток в конкретной культуре, получаемые этими методами, во многих случаях достоверно различаются. К сожалению, это ставит под сомнение эффективность такого рода подходов к оценке жизнеспособности клеток в цитогеронтологических экспериментах.

Впрочем, существует один метод, который, как правило, действительно дает корректный ответ на вопрос о доле мертвых клеток в изучаемой культуре. Он основан на определении жизнеспособности клеток путем оценки эффективности образования ими колоний (ЭОК) (Khokhlov et al., 1991; Smith et al., 2002; Maier et al., 2008). Метод начал широко использоваться в цитогеронтологических экспериментах 70-х годов прошлого столетия в рамках изучения феномена Хейфлика, т.е. старения *in vitro* (Good, Smith, 1974; Smith et al., 1977, 1978, 1980). В частности, это было связано с тем обстоятельством, что доля образующихся колоний, состоящих из 64 и более клеток (в некоторых работах – из 16 и более клеток), как оказалось, является показателем "биологического возраста" культуры нормальных клеток, хорошо коррелирующим с числом пройденных удвоений клеточной популяции. Очень широко метод оценки ЭОК используется и при тестировании митогенной или цитотоксической активности различных соединений (Kuczek, Axelrod, 1987; Khokhlov et al., 1991).

Как правило, при изучении ЭОК на чашку Петри высевают 100-200 клеток из конкретной культуры и через несколько дней оценивают количество выросших клеточных колоний. Сходным образом можно определять и ЭОК клетками, полученными от доноров разного возраста при изучении старения *in vivo*. Правда, этот метод, по очевидным причинам, неприменим для изучения неделящихся или очень медленно делящихся клеток организма (нейроны, кардиомиоциты, гепатоциты и др.), образующих критически важные для процесса старения ткани и органы. Оценить жизнеспособность таких клеток, к сожалению, можно только с помощью упомянутых препаратов-зондов, обеспечивающих измерение того или иного функционального показателя. Однако выбор такого показателя сильно зависит от концепции старения, которой придерживается конкретный исследователь. В то же время положение о том, что если клетка делится, то она уж точно живая, является очевидным для всех геронтологов. Поэтому всегда, когда это возможно, имеет смысл измерять именно ЭОК как наилучший показатель жизнеспособности клеток в изучаемой популяции. К сожалению, достаточно часто данный метод не позволяет выявить "тонкие" изменения ЭОК, проявляющиеся в

изменении не числа образованных колоний, а их распределения по размерам. Сравнение нескольких полученных для разных чашек Петри гистограмм, описывающих распределение клеточных колоний по размерам, сопряжено со значительными трудностями. Хотелось бы для каждой гистограммы иметь некий численный показатель, являющийся ее интегральной характеристикой. В таком случае становится возможным достаточно простое статистическое сравнение данных по распределению клеточных колоний по размеру, полученных, скажем, при изучении влияния на клеточную культуру тех или иных биологически активных соединений (например, потенциальных геропротекторов и геропромоторов).

Для решения указанной проблемы мы модифицировали метод оценки ЭОК, введя понятие средневзвешенного номера класса (СВНК) распределения клеток по размерам колоний (Alinkina et al., 2012; Yablonskaya et al., 2013). Предполагалось, что сдвиг распределения в сторону колоний большего размера, приводящий к возрастанию СВНК, свидетельствует об улучшении функционального состояния изучаемой культуры, т.е. об уменьшении ее "биологического возраста". И, наоборот, уменьшение СВНК должно происходить при "постарении" изучаемой культуры. Конечно, в некоторых случаях этот метод не будет работать, ибо в принципе можно представить себе изменения формы гистограммы без изменения СВНК (рис.1), но в наших экспериментах мы пока такого не наблюдали. Еще одно преимущество рассматриваемого подхода заключается в сглаживании разброса данных, получаемых разными исследователями для одних и тех же чашек Петри с колониями. Это позволяет ускорить достаточно трудоемкий процесс подсчета количества клеток во всех выросших колониях за счет увеличения количества производящих подсчет исследователей без значительного возрастания вклада субъективизма оценок в дисперсию получаемых результатов.

На рис. 2 в качестве иллюстрации вышеописанного подхода к тестированию биологически активных соединений на клеточных культурах приведены результаты исследования влияния гидратированного С60-фуллерена на ЭОК трансформированными клетками китайского хомячка. Эти данные подтвердили геропромоторный характер влияния агента,

выявленный перед этим в эксперименте на модели "стационарного старения" (Yablonskaya et al., 2013). Видно, что расчет ЭОК и, особенно, СВНК, во-первых, позволяет сильно упростить интерпретацию результатов, представленных на верхнем графике рис. 2, а во-вторых, практически полностью устраняет проблемы субъективизма при подсчете количества клеток в колониях. Распределение колоний мы строим, разбивая результаты по 17 классам, определяемым количеством клеток в колонии: 1-15, 16-31, 32-47, ..., 240-255, 256 и более. Таким образом, размер всех классов, кроме первого и последнего, является одинаковым и составляет 16 клеток.

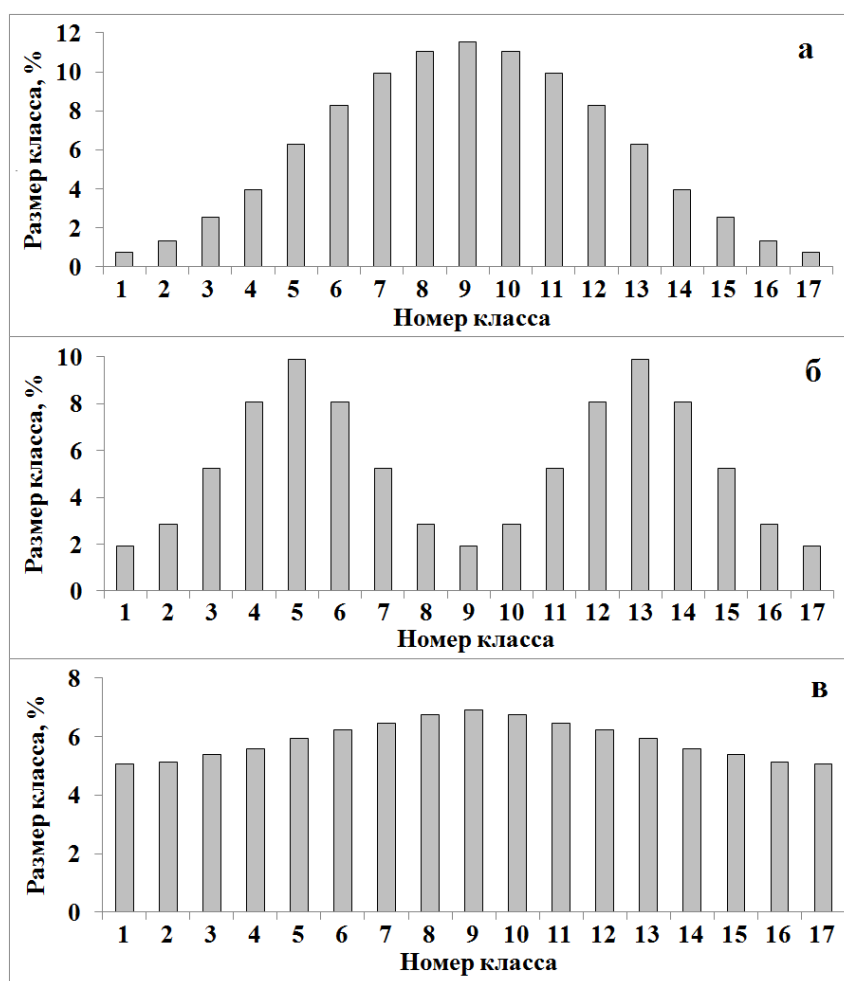


Рис. 1. Схематическое изображение одной из методологических проблем при использовании показателя СВНК (СВНК_а = СВНК_б = СВНК_в).

Напоследок следует подчеркнуть, что и другие полученные нами к настоящему времени результаты испытаний различных потенциальных геропротекторов и геропромоторов в экспериментах на культивируемых клетках подтвердили целесообразность использования предложенного подхода для экспресс-тестирования соединений такого рода (Рындина и др., 2012; Alinkina et al., 2012).

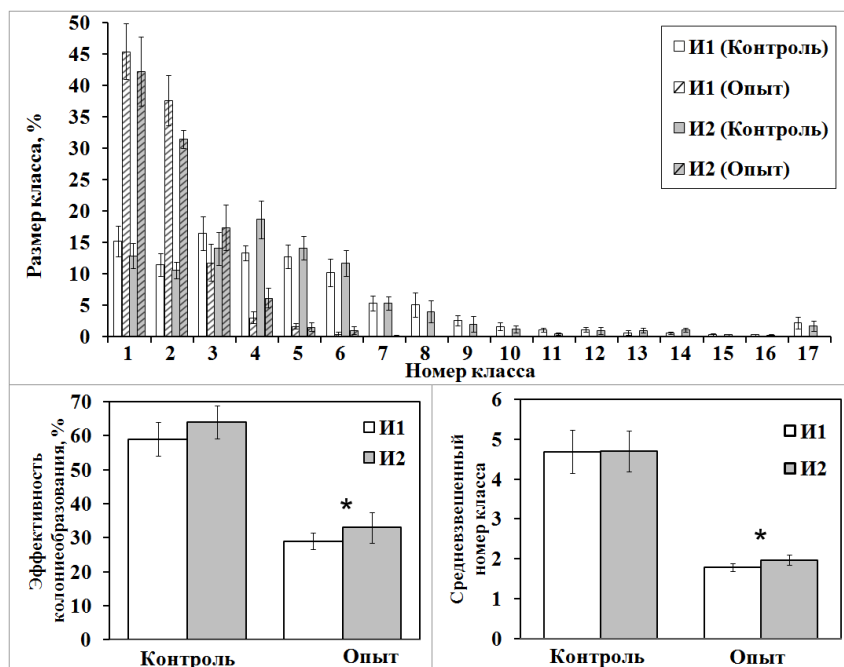


Рис.2. Сравнение результатов двух исследователей (И1 и И2) по изучению влияния гидратированного фуллерена (ГФ) на способность трансформированных клеток китайского хомячка к образованию колоний. Верхняя иллюстрация - влияние ГФ на распределение колоний по размеру; нижний левый рисунок – влияние ГФ на ЭКО (учитывали только колонии, состоящие из 16 и более клеток); нижний правый рисунок – влияние ГФ на СВНК. Приведены стандартные ошибки среднего (* – различия между опытом и контролем достоверны, $p < 0,001$) (Yablonskaya et al., 2013).

Литература:

1. Рындина Т.С., Coll F., Хохлов А.Н. О влиянии потенциального геропротектора "Quinton Marine Plasma" на жизнеспособность культивируемых клеток китайского хомячка // Клин. геронтол. 2012. Т. 18. №11-12. С. 93-94.
2. Хохлов А.Н. Итоги и перспективы цитогеронтологических исследований на современном этапе // Цитология. 2002. Т. 44. № 12. С. 1143-1148.

3. Хохлов А.Н. Геронтологические исследования на клеточных культурах: от организма к клетке и обратно // Пробл. старения и долголетия. 2008. Т. 17. № 4. С. 451-456.
4. Хохлов А.Н. Тестирование геропротекторов в экспериментах на клеточных культурах: за и против // Пробл. старения и долголетия. 2009. Т. 18. № 1. С. 32-36.
5. Alinkina E.S., Vorobyova A.K., Misharina T.A. et al. Cytoogerontological studies of biological activity of oregano essential oil // Moscow Univ. Biol. Sci. Bull. 2012. Vol. 67. № 2. P. 52-57.
6. Good P. I., Smith J. R. Age distribution of human diploid fibroblasts. A stochastic model for in vitro aging // Biophys. J. 1974. Vol. 14. № 11. P. 811-823.
7. Khokhlov A. N. Stationary cell cultures as a tool for gerontological studies // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1992. Vol. 663. P. 475-476.
8. Khokhlov A. N., Prokhorov L. Yu., Ivanov A. S., Archakov A. I. Effects of cholesterol- or 7-ketocholesterol-containing liposomes on colony-forming ability of cultured cells // FEBS Lett. 1991. Vol. 290. № 1-2. P. 171-172.
9. Khokhlov A.N. Does aging need its own program, or is the program of development quite sufficient for it? Stationary cell cultures as a tool to search for anti-aging factors // Curr. Aging Sci. 2013. Vol. 6. № 1. (in press)
10. Khokhlov A.N. From Carrel to Hayflick and back, or what we got from the 100-year cytoogerontological studies // Biophysics. 2010. Vol. 55. № 5. P. 859-864.
11. Kuczek T., Axelrod D. E. Tumor cell heterogeneity: divided-colony assay for measuring drug response // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1987. Vol. 84. № 13. P. 4490-4494.
12. Maier A. B., Maier I. L., van Heemst D., Westendorp R. G. Colony formation and colony size do not reflect the onset of replicative senescence in human fibroblasts // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2008. Vol. 63. № 7. P. 655-659.
13. Smith J. R., Pereira-Smith O. M., Braunschweiger K. I. et al. A general method for determining the replicative age of normal animal cell cultures // Mech. Ageing Dev. 1980. Vol. 12. № 4. P. 355-365.
14. Smith J. R., Pereira-Smith O. M., Schneider E. L. Colony size distributions as a measure of in vivo and in vitro aging // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1978. Vol. 75. № 3. P. 1353-1356.
15. Smith J. R., Pereira-Smith O., Good P. I. Colony size distribution as a measure of age in cultured human cells. A brief note // Mech. Ageing Dev. 1977. Vol. 6. № 4. P. 283-286.
16. Smith J. R., Venable S., Roberts T. W. et al. Relationship between in vivo age and in vitro aging: assessment of 669 cell cultures derived from members of the Baltimore Longitudinal Study of Aging // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2002. Vol. 57. № 6. P. B239-B246.
17. Yablonskaya O.I., Ryndina T.S., Voeikov V.L., Khokhlov A.N. A paradoxical effect of hydrated C₆₀-fullerene at an ultralow concentration on the viability and aging of cultured Chinese hamster cells // Moscow Univ. Biol. Sci. Bull. 2013. Vol. 68. № 2. P. 63-68.

ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ЭПИФИЗА ЭПИТАЛОНА НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ ОПУХОЛЕЙ И ДРУГИХ ПРИЧИН У САМЦОВ КРЫС В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНЫХ СВЕТОВЫХ РЕЖИМОВ²⁶

Юнаш В.Д.¹, Букалёв А.В.², Виноградова И.А.¹, Забежинский М.А.³,
Семенченко А.В.³, Анисимов В.Н.³

¹ Россия, Петрозаводский государственный университет

² Россия, Республиканская больница им. В.А. Баранова, Петрозаводск

³ Россия, НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

YUNASHVD@PSU.KARELIA.RU

Введение. Ритмичность функционирования – фундаментальное свойство всех живых систем, играющее важнейшую роль в обеспечении нормальной жизнедеятельности организма (Труфакин и соавт., 2012). Биологические ритмы присутствуют в организме с момента его зарождения до смерти и представляют собой физиологические процессы, повторяющиеся через равные промежутки времени, отличающиеся

26 Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития 2012–2016 г. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития» и при поддержке гранта РГНФ № 12-06-00340 «Цирканнуальные ритмы в процессе адаптации организма к условиям Европейского Севера: механизмы и пути профилактики».

интенсивностью и сложностью вовлекаемых структур. В зависимости от индуцирующего ритмы агента выделяют экзогенные и эндогенные ритмы (Рапопорт, 2012). Из всего многообразия колебательных процессов основное внимание исследователей сосредоточено на циркадианных и цирканнуальных ритмах (Тегенева, Грицков, 2008), которые регулируются пинеальной железой с помощью синтезируемого в железе индольного гормона мелатонина (Виноградова, Анисимов, 2012). Физиологический контроль эндокринной функции эпифиза осуществляется в значительной мере световым режимом. Воздействие на организм животных и человека света в ночное время, как искусственного, так и естественного, приводит к подавлению функции железы и продукции мелатонина, вызывает нарушение циркадианных ритмов организма, гомеостаза в целом и ускоренное развитие ряда ассоциированных с возрастом заболеваний (Анисимов, 2008). Содержание лабораторных животных в условиях постоянного освещения сопровождается уменьшением продолжительности жизни и увеличением частоты развития пролиферативных процессов и спонтанных новообразований (Анисимов, Виноградова, 2012).

Обнаружено, что применение синтетического пептида пинеальной железы, синтезированного на основе полипептидного препарата эпифиза эпиталамина, стимулирует ночную продукцию мелатонина, оказывает нормализующее влияние на многие гормонально-метаболические показатели, предотвращает старение и развитие опухолей у животных (Хавинсон, 2009).

Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие признаков ускоренного старения и увеличение частоты возникновения ассоциированных с возрастом заболеваний у некоренного населения, проживающего в высоких широтах (Анисимов и соавт., 2013). Однако обоснованные меры по предупреждению данной патологии практически отсутствуют.

Целью работы явился сравнительный анализ посмертно выявляемых заболеваний у крыс-самцов, получавших синтетический пептид эпифиза

эпиталон, в различных световых режимах, включая естественный световой режим Северо-запада России (Республика Карелия).

Материалы и методы. Исследование проведено на 307 самцах крыс собственной разводки, родившихся в начале мая. Животные содержались в помещениях вивария площадью 25 м² каждое в стандартных пластмассовых клетках при температуре 20–24 °С и получали стандартный гранулированный корм и воду без ограничений. В возрасте 25 дней лабораторные животные были разделены на 3 группы. Первая группа крыс находилась в условиях стандартного режима освещения (12 часов свет/12 часов темнота; LD; n=108). Вторая группа находилась в условиях естественного освещения Северо-запада России (Республика Карелия) (NL; n=100). При данном режиме учитывались особенности годовой фотопериодичности Северо-запада России. Освещенность определялась сезоном года: зимой минимальная продолжительность светового дня составляла 4,5 ч, а летом достигала 24 ч («белые ночи») (Виноградова и соавт., 2007). Третья группа крыс содержалась при постоянном режиме освещения (24 часа свет; LL; n=99). В возрасте 4 месяцев крысы каждой группы были случайным образом разделены на 2 подгруппы, одной из которых, начиная с этого возраста и до конца жизни 5 раз в неделю подкожно вводили синтетический пептид эпиталон в дозе 0,1 мкг/крысу, растворенный в 0,1 мл физиологического раствора NaCl, а другой подгруппе (контроль) – такой же объем растворителя. Работа выполнена с соблюдением принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС), «Правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Этической экспертизе биомедицинских исследований» (2005). В течение эксперимента еженедельно проводили визуальный осмотр на наличие различных патологических процессов. Обнаруженные при осмотре изменения регистрировали. За животными наблюдали до их естественной гибели. Всех погибших по ходу опыта животных вскрывали. Наряду с макроскопическим исследованием внутренних органов проводили также микроскопическое исследование. Полученные в экспериментах результаты подвергали статистической обработке. Достоверность

результатов оценивали методом χ^2 . Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При аутопсии животных, погибших в ходе эксперимента, были выявлены различные виды неопухолевой патологии. В ряде случаев обнаруженные заболевания являлись непосредственной причиной смерти крыс. Структура выявленных на вскрытии заболеваний представлена на рисунке 1.

В стандартном режиме освещения у контрольной группы животных наиболее часто встречались хронические заболевания респираторной системы (82,4%) и доброкачественные опухоли (24,6%), в то время как, в группе, получавшей синтетический пептид эпифиза, данные нозологические формы наблюдались в 37,2% и 9,8% случаев, соответственно. Инфекционные заболевания, хронические заболевания сердечнососудистой системы встречались с одинаковой частотой в этих двух группах и были выявлены у 15,8% и 5,3% самцов группы контроля и у 13,7% и 7,8% особей, которым вводился пептидный препарат, соответственно. Достоверно было снижено количество злокачественных новообразований при применении эпиталона. Данная патология была выявлена только у 1,96% животных, получавшей пептид, тогда как в контрольной группе крыс было зафиксировано 15,8% случаев. В то же время в экспериментальной группе у самцов диагностировали достоверно больше гепатопатий (5,9%), чем в группе контроля – 1,7%. Количество заболеваний на одну крысу составляло 1,73 в контрольной группе и 1,02 – в группе, получавшей пептид эпиталон.

При анализе данных аутопсии животных, находившихся в условиях естественного режима освещения, выявлены такие фатальные заболевания, как гемоперикард (14%) и миокардит (8%), которые в условиях стандартного освещения имели спорадический характер. В NL режиме зарегистрировано достоверно большее число животных с хроническими заболеваниями респираторной системы (100%), инфекционными заболеваниями (54%), катарактой (18%), хроническими заболеваниями сердечнососудистыми заболеваниями (16%), и гепатопатиями (6%) и меньшее число самцов с доброкачественными

опухолями (14%) по сравнению с аналогичными показателями у особей, находившихся в стандартном режиме освещения. Злокачественные образования отмечены у 12% самцов-крыс.

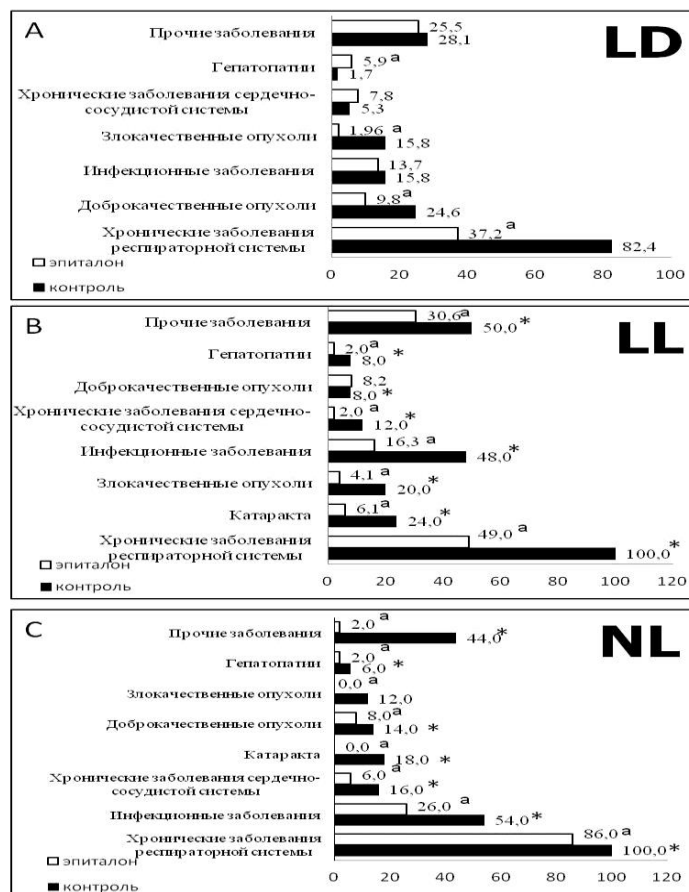


Рис. 1. Виды патологии, обнаруженные на вскрытии у самцов крыс в стандартном (А), постоянном (В) и естественном (С) режимах освещения, получавших эпиталон (в % к числу животных в группе)

* $p < 0,05$ – изменения достоверны по сравнению с показателем в LD-режиме (метод χ^2),
а $p < 0,05$ – изменения достоверны по сравнению с показателем в контрольной группе, находящейся в том же режиме освещения (метод χ^2)

При аутопсии животных, получавших эпиталон и находившихся в естественном режиме освещения, достоверно реже были диагностированы хронические заболевания респираторной системы (86%), доброкачественные опухоли (8%), хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (6%) и гепатопатии (2%) по сравнению с контрольными животными. Инфекционные заболевания в

экспериментальной группе встречались в два с лишним раза реже по сравнению с контрольной (26%).

Катаракта и злокачественные новообразования не были обнаружены ни у одной особи, получавшей синтетический пептид эпифиза эпиталон.

Количество заболеваний на одну крысу в режиме естественного освещения в группе контроля составляло 2,64; против 1,3 – в экспериментальной группе. Полученные результаты по заболеваемости животных, находившихся в условиях естественного режима освещения Северо-запада России, подтверждают данные, что проживание в дискомфортных условиях, к которым следует отнести и условия своеобразной освещенности северных территорий, приводит к более быстрому истощению адаптационных резервов организма, что может быть связано, по всей видимости, с развитием десинхроноза под влиянием нарушения продукции мелатонина (Еськов и соавт., 2008; Рапопорт, 2012).

В постоянном режиме освещения было зафиксировано увеличение числа животных, имевших хронические заболевания респираторной системы и другую патологию по сравнению с режимом LD. В данных условиях количество заболеваний, обнаруженных на вскрытии, на одну крысу было наибольшим – 2,7; при применении пептида эпиталона этот параметр уменьшался до 1,2 заболеваний на одну крысу.

Заболевания дыхательной системы у особей, находившихся в условиях постоянного освещения, также как и в условиях естественного освещения Северо-запада России (Карелия), встречались у 100% контрольных крыс на вскрытии. У самцов, получавших пептид, хронические заболевания респираторной системы были уменьшены в два раза (49%); инфекционные заболевания – в три раза (16,3%); катаракта и гепатопатии – в четыре раза (6,1% и 2 %); злокачественные новообразования – в пять раз (4,1%); хронические заболевания сердечнососудистой системы – в шесть раз (2%). Не было отмечено достоверных различий между группами по количеству доброкачественных опухолей. Кроме того, только в постоянном режиме освещения на вскрытии были выявлены разлитой перитонит и апоплексия надпочечников, послужившие непосредственной причиной смерти. Полученные данные свидетельствуют о том, что длительное и постоянное

воздействие света приводит к развитию искусственного гипопинеализма и отражается на функционировании физиологических систем организма (Букалёв и соавт., 2012).

Выводы. Представленные в работе данные свидетельствуют о ведущей роли циркадианных ритмов и шишковидной железы в этиопатогенезе различных заболеваний и развитии новообразований. Применение синтетического пептида эпیتالона, стимулирующего ночную продукцию мелатонина, уменьшает заболеваемость и смертность от различных причин у самцов крыс в различных режимах освещения. Наиболее эффективно синтетический пептид эпифиза оказывает свое протективное действие в нарушенных световых режимах (при содержании животных в условиях постоянного или естественного режима освещения Северо-запада).

Литература:

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008.
2. Анисимов В. Н., Виноградова И. А. Световой режим в условиях Севера, старение и рак / Адаптация человека к экологическим и социальным условиям Севера // Отв. Ред. Е.Р. Бойко. Сыктывкар: УрОРАН, 2012. С. 11–16. (Коми научный центр УрО РАН)
3. Анисимов В. Н., Виноградова И. А., Букалёв А. В. и др. Световой десинхроноз и риск злокачественных новообразований у человека: состояние проблемы // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59, №3. С. 302–313.
4. Букалёв А. В., Виноградова И. А., Забежинский М. А. и др. Заболеваемость и смертность от опухолей и других причин у самок крыс при разных световых режимах // Успехи геронтологии. 2012. Т. 25, №4. С. 589–597.
5. Виноградова И. А., Анисимов В. Н. Световой режим Севера и возрастная патология Петрозаводск: Петропресс, 2012.
6. Виноградова И. А., Илюха В. А., Федорова А. С. и др. Возрастные изменения физической работоспособности и некоторых биохимических показателей мышц крыс под влиянием световых режимов и препаратов эпифиза // Успехи геронтологии. 2007. Т. 20, №1. С. 66–73.
7. Еськов В. М., Назин А. Г., Русак С. Н. и др. Системный анализ и синтез влияния динамики климато-экологических факторов на заболеваемость населения Севера РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, №1. С. 26–29.
8. Рапопорт С.И. Хрономедицина. Циркадианные ритмы. Кому это нужно? // Клиническая медицина. 2012. №8. С. 73–75.
9. Тегенева О. В., Грицков П. М. Цирканнуальные биологические ритмы физических способностей школьников // Вестник ТГУ. 2008. Вып. 5(61). С. 350–354.

10. Труфакин В. А., Шурлыгина А. В., Мичурина С. В. Лимфоидная система – циркадианная временная организация и десинхроноз // Бюллетень СО РАМН. 2012. Т. 32, №1. С. 5–12.
11. Хавинсон В. Х. Пептидергическая регуляция старения. СПб.: Наука, 2009.
12. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации / под ред. Ю.Б. Белоусова. М.: Изд-во Российское общество клинических исследований. 2005.

Научное издание

Световой режим, старение и рак

Сборник научных трудов II Российского симпозиума с международным участием
(Петрозаводск, 17-19 октября 2013 года)

Подписано в печать 25.07.2013 г.
Усл. печ.л. 20,9. Заказ 004-К
Киров, МЦНИП
<http://mcnip.ru>
e-mail: izdatel@mcnip.ru