

Научное медицинское
общество геронтологов
и гериатров

Том 18, № 3, 2009 г.

Научно-практический журнал
Основан в декабре 1990 г.

ПРОБЛЕМЫ СТАРЕНИЯ И ДОЛГО ЛЕТИЯ

Выходит 4 раза в год

Киев



СОДЕРЖАНИЕ

Биология старения

- Медведев Ж. А.* Обеспечивает ли клонирование соматических клеток взрослых животных полное омоложение? 261
- Родніченко А. Є., Андріанова Л. Ф., Бутенко Г. М.* Особливості імунної відповіді у мишей різних генотипів та віддалені наслідки застосування імунотропних препаратів у ранньому віці 280
- Грабовецкая Е. Р., Давыдов В. В.* Возрастные особенности модуляции глутатионтрансферазной активности постмитохондриальной фракции миокарда крыс возникающими при стрессе факторами 295
- Левашов М. И.* Возрастные изменения компактной кости крыс-самцов линии Вистар 301

Гериатрия

- Опанасенко М. С., Конік Б. М., Палівода М. Г., Терешкович О. В., Бичковський В. Б., Калениченко М. І., Демус Р. С., Леванда Л. І., Кононенко В. А.* Клінічний досвід використання відеоторакоскопії для діагностики та лікування захворювань органів грудної порожнини у хворих різного віку 312
- Асанов Э. О.* Влияние гипоксических тренировок на толерантность к физической нагрузке и экономичность работы системы гемодинамики у людей пожилого возраста 323
- Болтіна І. В.* Вікові особливості співвідношення рівня ситуативної тривожності та значень цитогенетичних показників у лімфоцитах периферичної крові 328

Социальная геронтология и герогигиена

<i>Чайковська В. В., Єгорова Л. В.</i> Потреби літніх людей у різних видах медико-соціальної допомоги в умовах територіального центру соціального обслуговування пенсіонерів	334
<i>Герасимов И. Г.</i> Продолжительность жизни детей в зависимости от возраста родителей	342
Новые книги	351

Електронна версія журналу розміщена на сайті www.geront.kiev.ua/psid

Зав. редакцією *В. В. Панюков*

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

Сдано в набір 28.08.2009. Підп. в печ. 17.09.2009. Формат 70 x 100/16.
Офсетная печать. Печ. л. 7,4. Уч.-изд. 7,7. Зак. 33/3
ООО "Велес", 03680 Київ, ул. Э. Потье, 14

© Государственное учреждение "Институт геронтологии АМН Украины"

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

“Пробл. старения и долголетия”, 2009, **18**, № 3.— С. 261–279

УДК 612.68.014.3:575.1

ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЛИ КЛОНИРОВАНИЕ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ВЗРОСЛЫХ ЖИВОТНЫХ ПОЛНОЕ ОМОЛОЖЕНИЕ?

Ж. А. Медведев

Лондон, Великобритания (4, Osborn Gardens, Mill Hill, London NW7 1DY, U.K.)

Теория Августа Вейсмана о существовании бессмертной зародышевой плазмы, отличающейся от стареющих соматических тканей, объединила менделевскую генетику с дарвиновской теорией эволюции. Последующее открытие ДНК и биохимических механизмов наследственности, общих для зародышевых и соматических клеток, переместило объяснение бессмертия зародышевой плазмы и смертности сомы в область разной эффективности и полноты восстановления повреждений ДНК. Соматические клетки, специализируясь для выполнения разных физиологических функций, теряют способность к полному восстановлению постоянно происходящих повреждений ДНК, для реализации которой необходимы сложные ферментативные системы, затраты энергии и рекомбинация генетического материала при процессах полового размножения. Старение соматических клеток имеет необратимый характер. Эта теория подверглась сомнению после рождения в 1996 г. Долли — ягненка, полученного путем пересадки соматического ядра из клетки молочной железы взрослой овцы в безъядерный овоцит. Этот результат считали противоречащим теории Вейсмана. Однако у Долли появились признаки преждевременного старения. Она умерла, прожив лишь половину той продолжительности жизни, которая характерна для овец этой породы. Изучения реального физиологического и биохимического состояния тканей Долли не проводилось. Клонирование различных млекопитающих путем переноса соматических ядер в безъядерные овоциты превратилось в прикладную область биотехнологии задолго до решения принципиальной проблемы реального генетического возраста соматических клонов; ведь может оказаться, что кло-

нированное от взрослых и старых животных потомство имеет сокращенную продолжительность жизни. В то же время, эти исследования могут быть одним из интересных методов изучения генетических и биохимических механизмов старения.

Ключевые слова: омоложение, соматические клетки, клонирование.

Теория бессмертной зародышевой плазмы

Август Вейсман, которого вместе с Грегором Менделем, можно считать основателем современной генетики, перешел от экспериментальных исследований в области зоологии к теоретическому изучению наследственности в результате частичной потери зрения. В 1884 г., когда Вейсману было лишь 50 лет, он уже не мог работать с микроскопом. Вскоре он не мог и читать. Именно это переключило его внимание на чисто теоретические проблемы. В 1892 г. он опубликовал в Йене свой классический труд "*Das Keimplasma. Eine Theorie der Vererbung*" ("Зародышевая плазма. Теория наследственности"). Согласно теории Вейсмана, все живые существа содержат в своих половых клетках особое вещество — "зародышевую плазму", которая определяет наследственность и благодаря которой осуществляется преемственность поколений и связь между разными видами в процессе эволюции. После оплодотворения развивающийся эмбрион формирует соматическую и зародышевую (репродукционную) линии клеток. Однако каждая из этих клеток содержит наследственное вещество обоих родителей, мужской и женской линий. На определенной стадии развития должно происходить разделение наследственного вещества зародышевой плазмы на две равные половины. Это требование теории Вейсмана давало логичное объяснение открытому ранее (в 1883 г.) явлению редукционного деления при образовании сперматозоидов и яйцеклеток у аскарид. Французский микроскопист Эдуард ван Бенеден в обширном исследовании показал, что в сперматозоиды и в яйцеклетки аскарид попадают лишь по две хромосомы из четырех, которые обнаруживаются в соматических клетках [30]. Клеточное деление, включавшее продольное деление каждой из хромосом и расхождение гомологичных хромосом в дочерние клетки, было открыто лишь несколькими годами раньше (в 1879 г.) и названо митозом. Существование клеточных ядер и делений клеток было известно задолго до этого. Однако наблюдения за поведением хромосом стали возможными благодаря более совершенным системам окрашивания клеток и внутриклеточных структур. Редукционное деление было названо мейозом (от греческого *meio*, что значит "меньше"). Вейсман в 1890 г. правильно предположил, что мейоз трансформирует диплоидные клетки, содержащие два набора хромосом (по одному от каждого из родителей), в гаплоидные клетки, имеющие половинное число хромосом, но способные к восстановлению диплоидного набора при процессах оплодотворения.

Еще при жизни А. Вейсмана (умершего в 1914 г.) переоткрытие законов Менделя доказало существование дискретных частиц наследственного вещества (генов) и их локализацию именно в хромосомах. Идентификация генов с ДНК была установлена лишь в 1944 г. С 1961 г. началась расшифровка генетического нуклеотидного кода, с помощью которого контролируется синтез разнообразных белков. Стало очевидным, что весь набор характерных для любого вида хромосом и макромолекул ДНК в равной степени попадает при эмбриональном развитии и в клетки зародышевой плазмы, из которых формируются сперматозоиды и овоциты, и в соматические клетки, из которых образованы ткани и органы. Доказательство правильности теории Вейсмана сводилось теперь не к обнаружению различий самого наследственного вещества в соматической и зародышевой линиях клеток, а к тому, почему ДНК в зародышевых клетках остается вечно молодой и способной воспроизводиться через тысячи и миллионы клеточных поколений, тогда как ДНК в соматических клетках относительно быстро накапливает множество изменений, повреждений и мутаций, которые частично проявляются в форме функционального и морфологического старения органов и тканей.

Разные возможности омоложения соматических и зародышевых клеток

Соматические клетки и образуемые из них ткани и органы постепенно стареют, накапливая различные изменения. Согласно многим теориям старения, разнообразные изменения ДНК и соматические мутации считаются первичной причиной возрастных изменений. Однако множество наиболее заметных возрастных изменений тканей (накопление пигмента липофусцина в нейронах, склероз артерий, потеря костными тканями кальция и фосфора, уменьшение эластичности коллагеновых волокон, изменения в почечных канальцах, в голосовых и слуховых мембранах, в хрусталике глаза, изменения проницаемости оболочек клеток и десятки других) не имеют прямой связи с функциями ДНК. Половые клетки, уже дифференцированные и созревшие для выполнения своих функций, также стареют и умирают, если не произошло их слияния, дающего начало эмбриональному развитию. Старение недифференцированных зародышевых клеток, еще не прошедших стадию мейоза, происходит в разных формах вместе со старением всего организма. Именно поэтому возраст родителей имеет прямое влияние на «груз мутаций», передаваемых потомству, и частоту возникновения генетических и морфологических аномалий у новорожденных. Жизнеспособность зародышевой плазмы полностью теряется у женщин к 40–50 годам, тогда как у мужчин сохраняется до глубокой старости. При старении уменьшается лишь число образуемых сперматозоидов. Зародышевые клетки животных реализуют свою потенцию к бессмертию только в том случае, если они выполняют единственную функцию, которая соответствует их специализации, — оплодотворение (то есть слияние мужского и женского гаплоидных ядер и восстановление диплоидности, необходимой

для соматических клеток). За оплодотворением следует быстрый каскад эмбриональных митозов, происходящих по генетической программе. Именно в этот период осуществляется полное омоложение всего генетического и цитоплазматического материала и начинается развитие нового молодого поколения, способного со временем повторить тот же цикл. Это омоложение достигается благодаря большому числу разнообразных и сложных процессов, характерных только для зародышевых клеток и происходящих в период их дифференцировки, слияния и в раннем эмбриогенезе. Зародышевые клетки имеют значительно больший объем биохимических и цитологических механизмов обновления своей генетической системы, чем соматические клетки. Сохранение в полном объеме видовой специфичности ДНК является, по существу, главной функцией зародышевой плазмы. Соматические клетки, специализируясь в разных направлениях, уже не способны сохранять всю очень сложную ферментативную и энергетическую систему репарации генома. При многих типах специализации (в нейронах, в мышечных клетках, в почечных клетках, в циркулирующих клетках крови) утрачивается и способность к митозам. Идеи Вейсмана в приложении к современной геронтологии в наибольшей степени учитывает теория "временной сомы" (*Disposable soma theory*) [15, 16], согласно которой эволюция и отбор оставили соматическим клеткам только тот набор восстановительных ферментов, которые необходимы для их специфических функций. Любая биохимическая реакция требует энергии. В соматических клетках энергия, генерируемая митохондриями, расходуется на реализацию их функций, в зародышевых клетках — на сохранение генетической информации ДНК. Однако помимо баланса энергии между соматическими и половыми клетками имеются другие различия цитоморфогенетического характера, обеспечивающие бессмертие зародышевой плазмы.

Морфогенетическое обновление зародышевых клеток

Мейоз. При обычном клеточном делении хроматиновый материал ядра конденсируется в хромосомы, каждая из которых имеет двойную спираль ДНК, удерживаемую в определенной конфигурации с помощью нуклеосом, образуемых гистонами — щелочными белками хроматина. Число, размер и форма хромосом неодинаковы у разных животных. У человека во всех соматических клетках имеется 46 хромосом, 22 пары аутомосом и одна пара половых хромосом — XX у женщин и XY у мужчин. В результате разнообразных физических или химических воздействий в ДНК клеток могут возникать повреждения. Некоторые из них могут проявляться как вредные мутации или нарушать тонкую структуру хромосом. Большинство таких аномалий в хромосомах остаются скрытыми, рецессивными, так как парная хромосома диплоидного ядра, сохраняя нормальный набор генов, компенсирует возникшее повреждение. Таким образом диплоидная клетка может накапливать достаточно большой "груз" изменений в хромосомах, не теряя при

этом свою жизнеспособность. Мейоз, происходящий в серии клеточных делений, ведущих к образованию половых клеток, ликвидирует диплоидную компенсацию повреждений индивидуальных хромосом. При формировании гаплоидных ядер возникшие в предыдущий период аномалии и мутации уже не компенсируются парными хромосомами. Они переходят из рецессивного в доминантное состояние. Многие аномалии хромосом или мутации генов, переходящие в результате мейоза в доминантное состояние, делают клетку менее жизнеспособной, теряющей возможность к дальнейшей дифференцировке в сперматозоид или овоцит. Мейоз и следующие за ним процессы формирования гаплоидных половых клеток осуществляют таким образом эффективный отбор наиболее полноценных гаплоидных геномов для процессов оплодотворения. Давление факторов отбора на гаплоидные клетки намного сильнее, чем на диплоидные [21, 22].

Кроссинговер гомологичных хромосом и рекомбинация генов. При мейозе формирующиеся хромосомы не делятся в результате дубликации их ДНК, а сближаются между собой в гомологичные пары. В этом состоянии, которое у животных особенно долго продолжается в овогенезе, между гомологичными хромосомами может происходить физический обмен участками (*crossing-over*), результатом которого является генетическая рекомбинация, увеличивающая генетическое разнообразие потомства и дающая большие возможности для естественного отбора. Однако рекомбинация, возможная лишь при мейозе, является также одним из наиболее эффективных способов удаления таких повреждений ДНК, которые недоступны для ферментов репарации ДНК в соматических клетках. Некоторые авторы считают рекомбинацию участков ДНК при мейозе главным процессом генетического омоложения [4, 5, 11, 20]. Разрывы в одной из нитей двуспиральной молекулы ДНК могут восстанавливаться в соматических клетках с помощью ДНК-полимераз. Однако разрывы двойной спирали ДНК (например, под действием облучения, ликвидируются лишь при рекомбинации).

Обновление цитоплазматических и хроматиновых белков. Процессы сперматогенеза и овогенеза не только обновляют геномы зародышевых клеток, но осуществляют также полную замену белков цитоплазмы и хроматина. Белки клеток эмбриона, начиная с первых делений оплодотворенной яйцеклетки, синтезируются по обновленной и "омоложенной" информации геномов нового поколения. Формирование сперматозоидов сопровождается полным удалением цитоплазмы из гаплоидных клеток после мейоза. В головку сперматозоида попадает только ядро. При этом все хроматиновые белки ядра (гистоны и негистоновые) заменяются на новые более щелочные белки с высоким содержанием аргинина. Функции этих белков состоят не в том, чтобы регулировать избирательную реализацию генетической информации ДНК, транскрипцию (что необходимо в обычных клетках), а обеспечивать кроссинговер и рекомбинацию генов. На последующих стадиях сперматоге-

неза в ядрах образуются еще более щелочные белки, которые обеспечивают компактную структуру головки сперматозоида [3, 25]. Щелочные белки более прочно связываются с ДНК, которая является полимерной кислотой. Все эти сильно щелочные белки расщепляются в цитоплазме яйцеклетки после оплодотворения. При формировании яйцеклетки обновление белков цитоплазмы происходит путем быстрой серии делений зародышевых клеток в эмбриональный период при дифференцировке яичников. У человека в женских эмбрионах образуется около 400 000 так называемых первичных овоцитов, которые в последующем сохраняются в покоящемся состоянии много лет до полового созревания.

Сперматогенез обеспечивает более полное обновление ДНК зародышевых клеток, чем овогенез. Многие наследственные генетические аномалии передаются лишь по женской линии. Это явление связано с тем, что у человека и других млекопитающих сперматогенез обеспечивает значительно более полное обновление генома, чем овогенез. При созревании гамет для последующего оплодотворения отбор полноценных из них более эффективен в мужской линии. Сперматозоиды начинают образовываться из зародышевых клеток в период полового созревания и продолжают образовываться в течение многих лет, часто до конца жизни. Процесс формирования гаплоидного зрелого подвижного сперматозоида из незрелых диплоидных сперматогоний продолжается около 90 сут и проходит несколько стадий. Происходит очень сложная перестройка клеточных структур, которая сопровождается множеством ошибок. У большинства мужчин около 50–60% сперматозоидов имеют разные аномалии в строении головки, хвоста или в подвижности. Значительный процент сперматозоидов относится к категории незрелых. Однако такие сперматозоиды не имеют никаких шансов участия в слиянии с яйцеклеткой. В 1 мл спермы человека содержится около 20 млн. сперматозоидов (40–50 лет назад концентрация сперматозоидов в сперме человека была выше — от 40 до 50 млн/мл). Снижение концентрации сперматозоидов у человека связывают с урбанизацией и загрязнением среды. Для оплодотворения одной яйцеклетки мужские особи крупных млекопитающих образуют около 200 млн. сперматозоидов. Реально участвует в оплодотворении только один спермий — наиболее подвижный и обеспеченный самой совершенной биохимической навигацией. Женские зародышевые клетки резервируются уже в эмбрионе (у человека — на 24–26 неделе беременности). Процесс формирования первичных овоцитов останавливается в начальной фазе деления клеток (профаза). В этом состоянии клетки остаются 13–5 лет, до начала полового созревания. К этому времени большая часть первичных овоцитов погибает от разных причин. Этот процесс у человека, обозначенный термином "атрезия", еще очень плохо изучен, так как его нельзя смоделировать на лабораторных животных. Существуют предположения о том, что погибают в основном дефективные овоциты. Однако доказательств наличия отбора

пока нет. К началу менопаузы овоцитов не остается. У лабораторных животных окончание периода фертильности не связано с опустошением запаса овоцитов. По-видимому, это различие определяется разницей в продолжительности жизни. К началу полового созревания овоциты человека накапливают около 0,1 % клеток с хромосомными аномалиями. В дальнейшем число аномалий возрастает пропорционально возрасту и может достигать 5–6 %. У человека от 50 % до 78 % оплодотворенных яйцеклеток не дают эмбрионов [2, 26]. Старением овоцитов объясняется и тот факт, что передача в потомство многих генетических болезней и синдромов зависит от возраста матери, а не отца [8, 14]. В природных условиях удаление генетических дефектов этого типа осуществляется естественным отбором. В человеческом обществе роль такого отбора сильно ослаблена.

Старение как продукт эволюции

Эволюция жизни в течение сотен миллионов лет не выходила за пределы одноклеточных форм, достигнув при этом очень высоких уровней сложности. У разных видов бактерий, одноклеточных водорослей и грибов число генов, кодирующих белки, достигает нескольких тысяч. Они могут обладать богатым набором разных ДНК полимераз, способных восстанавливать повреждения в ДНК. ДНК как очень длинная молекула, двуспиральная конфигурация которой поддерживается слабыми водородными связями, является неустойчивой структурой и легко повреждается. Сравнительно небольшие колебания температуры среды могут приводить к разрыву некоторых водородных связей. В этом случае на поверхности полимера появляется небольшой выступ. Изменения конфигурации могут быть обнаружены ферментами и исправлены. Однако в тех случаях, когда изменения в ДНК приводят к нарушению последовательности нуклеотидов без изменения двуспиральной конфигурации полимера, репарационные ферменты не способны их обнаруживать. Такие изменения являются уже мутациями, они меняют структуру белков и наследуются при клеточных делениях. Большинство мутаций вредны для клеток и снижают их жизнеспособность, но некоторые мутации что-то совершенствуют, обеспечивая эволюцию. Большинство бактерий способны при благоприятных условиях к очень быстрому размножению путем простых делений, происходящих каждые 15–20 мин. При такой скорости размножения, превышающей возможную скорость появления мутаций, невозможно старение клеток в форме накопления повреждений ДНК или генов. В этом случае для бесконечной смены поколений не требуется особая зародышевая плазма. У более крупных одноклеточных организмов (*Protozoa*), например у амёб и инфузорий, деления клеток происходят через более продолжительные интервалы, измеряемые десятками часов. Скорость размножения этих клеток уже не превышает скорости мутационного процесса в природных условиях, в основном

под влиянием радиации, температурных колебаний и химических веществ. Сохранение этих видов обеспечивается появлением первичных форм полового процесса (конъюгация) и упрощенных форм редукционного деления. В простейших многоклеточных организмах (если судить по нематодам) все соматические клетки дифференцируются и теряют способность к делениям. Тотальная дифференцировка всех соматических клеток характерна и для насекомых с очень короткой продолжительностью жизни, измеряемой неделями. Это очень уменьшает возможности ферментов репарации ДНК. Соматические клетки накапливают возрастные изменения не только в ДНК, но и в цитоплазме и в клеточных мембранах. В результате этого возникает необходимость иных форм размножения и особой "зародышевой" специализации и появления полового размножения. Однако среди многоклеточных организмов возникли и виды, способные к бесполому размножению. Специализированные клетки, потерявшие способность к делениям, стареют не только в результате накопления изменений в ДНК. Для сохранения их функциональной активности в течение более длительного срока возникают новые системы обновления и защиты, ферменты-антиоксиданты, детоксификация, пигментация, иммунитет, возможность регенерации и т. п.

Эмбриональное развитие как селектор полноценных геномов

Мейоз, сперматогенез и овогенез отсеивают множество генетических аномалий, которые отрицательно влияют на такие основные функции клеток, как синтез белков и РНК, образование рибосом, окислительные процессы и энергетический обмен, формирование клеточных оболочек и многие другие. Однако передаваемые от родителей генетические аномалии, которые влияют на те или иные функции органов и тканей (например, гемофилия, диабет, альбинизм, фиброз и множество других) и проявляются уже после рождения, не могут быть распознаны для отбора в зародышевой плазме. Они не распознаются и в эмбриогенезе, успешное завершение которого обеспечивается метаболизмом материнского организма. Эмбриональное развитие происходит по очень строгой генетической программе. Мутации, которые могут нарушать эту программу, отсеиваются достаточно эффективно, но болезненным способом — прерыванием беременности и гибелью эмбриона. У человека хромосомные аномалии разного типа обнаруживаются у 0,6 % всех новорожденных. Эта цифра ниже у молодых родителей и выше у родителей среднего возраста. Если беременность прерывается спонтанным абортom, то у 60 % отторгнутых в первые 3–4 мес эмбрионов обнаруживают те или иные хромосомные аномалии. Хромосомные аномалии находят также у 5 % мертворожденных детей [7]. Существуют хромосомные аномалии, которые приводят к гибели эмбрионов на самых ранних стадиях развития. Они нередко являются причиной мужского или женского бесплодия.

Тканевые различия в способности репарации после повреждений в ДНК

Теория временной, или одноразовой (*disposable*) сомы предполагает, что утрата соматическими клетками возможностей для полного восстановления после любых повреждений ДНК, которое обеспечивается в зародышевых клетках большим числом разнообразных ферментов, освобождает энергетические системы клеток для других функций, необходимых сложному многоклеточному организму. Энергия окисления утилизируется в биохимических процессах клеток через универсальную для всех форм жизни молекулярную систему фосфорилирования аденозинмонофосфорной кислоты (АМФ). В форме аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) "энергетический заряд" используется и в синтезе белков, и в сокращении мышечных волокон, и в передаче импульсов по нервной системе. При восстановлении после повреждений в ДНК (как и при синтезе ДНК) участвующие в этих процессах четыре нуклеотида также предварительно фосфорилируются за счет АТФ. Эта система энергетического обмена проходит через всю эволюцию жизни — от одноклеточных форм до человека. Высокоспециализированные клетки (например, мышечные клетки сердца или нейроны) используют большую часть образуемой митохондриями АТФ на реализацию их прямых функций, а не на восстановление после повреждений в ДНК. В этом случае в ядрах клеток нет необходимости в наличии полного набора всех ферментов для восстановления повреждений ДНК. Из примерно десяти известных ферментов репарации ДНК в клетках, потерявших способность к делениям, сохраняется только ДНК бета-полимераза и ДНК фотолиаза. В таких клетках теряется способность к делениям. Однако синтез ДНК в этих клетках может происходить для увеличения числа копий каких-то важных для данной функции генов (амплификация генов) и сопровождаться выходом амплифицированной ДНК в цитоплазму [1]. Менее специализированные функциональные клетки, например печеночные, сохраняют способность к делениям их хромосом, но без деления самой клетки. Это ведет к полиплоидизации печеночных клеток. При старении пропорция печеночных клеток с высокими уровнями полиплоидии (октаплоиды и выше) заметно увеличивается [23]. Однако функции многих тканей и органов требуют смены клеточных популяций. Организм должен постоянно воспроизводить эритроциты, лимфоциты, клетки эпителия кишечника, клетки кожи и т. д. В системах этого воспроизводства, которое требует серии клеточных делений, необходимо сохранение эффективной репарации после повреждений в ДНК. Разные формы повреждений требуют разных ферментов, несколько типов ДНК полимераз (альфа, бета и гамма), эндонуклеазы, ДНК лигазы, топоизомеразы, ДНК метилтрансферазы, геликазы и др. Особое направление молекулярной геронтологии посвящено изучению изменений активности ферментов репарации ДНК при старении, а также возможной корреляции эффективности репарации ДНК с вариациями видовой максимальной продолжительности жизни. Сотни исследований в этой области показывают, что при старении животных эффективность репарации после повреждений в ДНК снижается. Восстановление после повреждений

в ДНК в тканях млекопитающих позитивно коррелирует с эволюционным увеличением продолжительности жизни [4, 8, 24, 31]. Теория старения как накопления в тканях соматических мутаций или вообще любых нерепарируемых повреждений ДНК, которая не противоречит теории "временной сомы", а конкретизирует ее, является наиболее универсальной.

Соматические клетки стареют в культурах тканей

Соматические клетки, которые выполняют регенерационные функции в тканях (обновление эпителия, кожи, крови и т. д.) можно размножить и в культуре тканей, если в питательном растворе содержатся сыворотка крови и экстракты из эмбриональных тканей. До 1961 г. считалось, что клетки в культуре не стареют. Этот вывод основывался на знаменитой культуре фибробластов из сердца цыпленка, начатой Алексисом Каррелом в 1912 г. в лаборатории института Рокфеллера в Нью Йорке и поддерживавшейся в течение 34 лет (до 1946 г.). Выращивание культуры было прекращено после смерти ее основателя. Большинству других исследователей не удавалось повторить успех Каррела, но причины этих неудач объяснялись по-разному. Только в 1961 г. Леонард Хейфлик и Пауль Морхед сумели доказать, что феномен бессмертия фибробластов в культуре, начатой Каррелом, был связан с методической ошибкой. Экстракты из гомогенизированных эмбрионов цыпленка освобождались от клеток центрифугированием. Высокоскоростных центрифуг в 1912 г. еще не было, и в экстракт, добавлявшийся в питательную среду, попадали эмбриональные клетки. Хейфлик и Морхед изменили технологию подготовки полноценной питательной среды и получили совершенно иные результаты [10]. Фибробласты — это клетки, способные синтезировать коллаген, необходимый для внеклеточных структур многих органов и тканей. Фибробласты присутствуют в подкожном слое, в сердце, в легких и в других тканях. Фибробласты, выделенные в культуру из абортированных эмбрионов человека, постепенно замедляли темп делений при пересевах и после 50 делений теряли способность к митозам и постепенно умирали. Таким образом, старение можно было изучать *in vitro* в культуре тканей. 50 делений для культуры фибробластов человека были названы "лимитом Хейфлика". С культурами фибробластов человека, получаемыми по методике Хейфлика, были выполнены тысячи разнообразных исследований, причем не только в геронтологии. Фибробласты не теряли своей "человеческой" специализации и могли служить подходящей средой для размножения и изучения различных вирусов человека. Как оказалось, число делений фибробластов в культуре коррелировало с видовой продолжительностью жизни. У короткоживущих животных культура фибробластов старела быстрее. Фибробласты, выделенные из тканей старых животных, были способны к меньшему числу делений. При обработке культур канцерогенами или ультрафиолетом происходили мутации, которые трансформировали фибробласты в "раковые", способные к постоянному размножению, но

терявшие "коллагеновую" специализацию. Клетки, выделяемые в культуру из раковых опухолей, могут размножаться практически бесконечно. В этом случае обновление ДНК обеспечивается, по-видимому, быстротой делений ядра. В раковых клетках также стимулируется активность особого фермента — теломеразы, способного восстанавливать теломеры (концевые участки хромосом). Теломеры не несут информации и укорачиваются при каждом делении клеток, ограничивая тем самым возможное число дубликаций ДНК. Теломерная теория старения соматических клеток в культуре требует, однако, отдельного рассмотрения.

Старение соматических клеток в культуре, показанное после 1961 г. не только для фибробластов, очень хорошо укладывалось в общую концепцию о принципиальных различиях клеток бессмертной зародышевой плазмы и смертной сомы. Митозы диплоидных соматических клеток не дают полного обновления, так как они неспособны к элиминации соматических мутаций и разрывов двойной цепи ДНК. Полное омоложение может осуществляться лишь при половом размножении, которое дополняет возможности митозов рекомбинацией участков хромосом, гаплоидизацией при мейозе и гибридизацией геномов при оплодотворении. Однако эта достаточно стройная концепция, объясняющая бессмертие жизни при наличии неизбежного старения индивидуальных организмов, не могла быть универсальной без объяснения феномена бесполого размножения, которое характерно для небольшого числа партеногенетических видов животных, живущих в природных условиях. Я в данном случае ограничиваю анализ лишь миром животных. У растений размножение и старение имеют другие формы.

Механизм омоложения ДНК при бесполом размножении

Теория бессмертной зародышевой плазмы в ее современном варианте двух разных уровней обновления ДНК (полного при оплодотворении и ограниченного в соматических клетках) предполагает наличие полового размножения животных. Генетическая рекомбинация, происходящая в мейозе, и восстановление диплоидности объединением женского и мужского геномов обеспечивают не только глубокое обновление ДНК, но и генетическое разнообразие потомства в последующих поколениях, необходимое для процесса эволюции. Между тем, зоологам уже с 18 века были известны случаи бесполого размножения у низших животных. В середине 19 века немецкий зоолог Карл Зи-больд ввел для этого явления термин "партеногенез" (от греческого "девственное происхождение"). До 1958 г. существовало убеждение, что партеногенез встречается только у беспозвоночных и представляет собой "тупики эволюции". При бесполом размножении нет генетического разнообразия популяции, в которой имеются одни женские особи. Поэтому партеногенетические виды не могут адекватно приспосабливаться к меняющимся условиям среды за счет изменчивости и отбора и более быстро вымирают при смене климата.

В 1958 г. Илья Даревский (сотрудник Института зоологии АН Армянской ССР, изучавший фауну Армении) обнаружил в горах возле озера Севан скальных ящериц рода *Lacerta*, все представители которых были самками. Размножение этих ящериц прошло проверку в террариумах. Первоначально к открытию Даревского зоологи во всем мире отнеслись с недоверием. Случаев партеногенеза позвоночных животных не было известно. Лишь спустя еще десять лет были обнаружены однополые популяции ящериц из рода *Cnemidophorus*, обитавшие в северной Мексике и в юго-западных районах США. За этим последовали открытия однополых видов среди рыб и земноводных. К настоящему времени описаны более 70 видов позвоночных животных с бесполом размножением. Однако среди млекопитающих случаи партеногенеза пока неизвестны. Ящерицы, открытые Даревским и выделенные в самостоятельный вид *Darevskia armenica*, изучены наиболее полно. Большое внимание привлекла именно генетика этих ящериц. И. С. Даревский, возглавивший в 1962 г. лабораторию орнитологии и герпетологии в Ленинградском отделении АН СССР, продолжал эти исследования до самого недавнего времени [19]. За прошедшие годы в этом горном районе Армении были обнаружены еще несколько видов однополых ящериц. Очень интенсивно проводилось изучение эволюционной генетики однополых ящериц пяти видов, обнаруженных в Мексике [6]. Почти во всех случаях были установлены некоторые уникальные генетические особенности. Два вида однополых ящериц оказались триплоидами. В их клетках было не два, а три набора хромосом. В этом случае мейоз невозможен, однако лишний (третий) комплект генов обеспечивает возможность накопления большого объема скрытых мутаций. Было также показано, что однополые виды ящериц обнаруживают значительно меньшую фенотипическую вариабельность по сравнению с раздельнополыми видами, обитавшими в тех же географических районах. По хромосомным маркерам было определено, что однополые ящерицы имеют в своих клетках два разных набора генов. Это означает, что они произошли в далеком (или не очень далеком) прошлом от видов, размножавшихся половым путем. У однополых и раздельнополых видов в этом районе были общие раздельнополые предки. По характеру вариаций состава белков однополые ящерицы имели меньшее разнообразие, чем двуполые. Все эти данные (как и исследования других партеногенетических видов животных) свидетельствуют о том, что помимо мейоза рекомбинация генов, дающая восстановление повреждений ДНК, возможна и при формировании яйцеклеток без образования гаплоидности. Предположение о том, что однополые виды не имеют эволюционной перспективы и что их зародышевая плазма не может быть "бессмертной", по-видимому, обосновано. Именно поэтому такие виды обнаруживаются пока в очень ограниченных и специфических по условиям ареалах. Пропорция однополых видов уменьшается в филогенетической эволюции. Можно сделать предположение о том, что помимо бессмертия зародышевой плазмы и смертности индивидуальных животных существует особая форма "филогенетического старения" в форме накопления груза вредных му-

таций в ряду поколений при отсутствии полноценных механизмов восстановления структуры ДНК, возможных лишь при половом размножении. Бесполое размножение увеличивает возможность накопления груза вредных мутаций и вероятность вымирания таких видов при изменении условий среды или усилении конкуренции за источники питания.

Неполноценность омоложения при клонировании соматических клеток

Число видов животных, способных к бесполому размножению, снижается от низших классов к более высоким. Партеогенез пока не был обнаружен в природных популяциях птиц и млекопитающих. Это свидетельствует о том, что однополость не обеспечивает эволюционного филогенетического бессмертия зародышевой плазмы и гибридного разнообразия признаков в каждом поколении, которое обеспечивается лишь рекомбинацией генов при мейозе и которое необходимо для отбора на выживаемость при сменах геологических периодов и климата. С теоретической точки зрения, существующее в природе размножение по более простой схеме (путем клонирования соматических тканей) имеет еще большие ограничения для полного омоложения и репарации ДНК, чем партеногенез. Размножение путем клонирования соматических тканей широко распространено в растительном мире. Однако в большинстве случаев размножение растений клонированием (например, клубнями, луковицами или корневыми отводками) существует как дополнение к половому размножению. При вегетативном размножении клоны нередко погибают после определенного числа поколений, чаще всего из-за накопления вирусов. В животном мире клонирование или размножение почкованием встречается лишь у небольшого числа морских беспозвоночных животных, например у губок, медуз и гидр (*Porifera* и *Coelenterates*). У этих животных нет типичного старения органов и тканей. У наземных животных клонирование соматических тканей как способ размножения не встречается. У некоторых видов червей может происходить регенерационное клонирование. Это явление нельзя считать размножением.

Попытки экспериментального клонирования животных путем пересадки ядер из соматических клеток в яйцеклетки, из которых предварительно удалялось собственное оплодотворенное или неоплодотворенное ядро, предпринимались давно (в основном в опытах на рыбах и земноводных, у которых эмбриональное развитие яйцеклеток происходит в водной среде). Микроманипуляции с крупными яйцеклетками не представляют в этом случае больших технических трудностей. Первый успешный опыт получения половозрелых лягушек (*Xenopus laevis*) путем клонирования соматических ядер, пересаженных в яйцеклетку, был осуществлен в 1958 г. [9]. Соматические ядра выделялись из эмбрионов (головастиком), а проверки продолжительности жизни лягушек не было. Эти опыты проводились с генетическими, а не с геронтологическими целями. Много раз предприни-

мались попытки клонирования мышей путем пересадки в яйцеклетки ядер эмбриональных соматических клеток. Однако у мышей этим способом не удавалось получить половозрелое потомство. Даже в тех случаях, когда в яйцеклетки пересаживались соматические ядра из самых ранних стадий эмбриогенеза (бластоцит, гастрюла) наблюдался очень большой процент аномалий развития. Целью таких исследований было получение максимально ранних стволовых клеточных популяций для возможного регенерационного лечения разных органов. Это было началом медицинского использования стволовых клеток (прежде всего для возможного лечения тяжелых генетических болезней). На животных отработывались методики, которые в последующем стали использовать для получения максимально омнипотентных стволовых клеток человека. Однако эксперименты с использованием эмбриональных клонов человека вызвали обширные дебаты на уровне парламентов и правительств. В некоторых странах (в частности, в США) опыты с эмбриональными клонами клеток человека были запрещены.

В условиях исключительно высокого интереса к проблемам клонирования соматических клеток рождение 5 июля 1996 г. ягненка, названного Долли (который был клоном от соматической клетки, полученной из молочной железы взрослой шестилетней овцы), стало мировой сенсацией. Этот успех был обеспечен многолетней работой большой группы шотландских ученых института *Roslin* в Эдинбурге [32]. Первые публикации не давали подробного описания методики, так как авторы сразу решили получить патенты на основные элементы технологии клонирования соматических клеток от взрослых животных. Это было открытием, имевшим большие коммерческие перспективы. Прежде всего, как казалось, такое клонирование позволяло получать копии каких-то особо "выдающихся" особей животных (например, призовых скаковых лошадей). Появились идеи воскрешения видов животных, недавно вымерших в природных биоценозах, образцы тканей которых хранились в жидком азоте. Возникли даже проекты возрождения мамонтов из тканей животных, находимых в вечной мерзлоте. Клонирование соматических клеток позволяло сохранение особо ценных трансгенных домашних животных, важные новые признаки которых могли исчезать при половом размножении в результате мейоза и транслокаций. Появлялась также возможность сохранения "гибридной силы" первого поколения (*F1*) при разных скрещиваниях. В более спекулятивной форме неизбежно обсуждалась и возможность клонирования клеток человека, что привело к ряду запретительных законодательных актов. В Великобритании не вводилось законодательного запрета на клонирование эмбриональных клеток человека, подобного американскому. Однако для работы в этой области было необходимо получение лицензии от правительства.

В Эдинбурге уже в 1996 г. была создана биотехнологическая кампания *Roslyn Bio-Med* специально для коммерческого использования техники клонирования. Она вскоре объединилась с другой более крупной местной биотехнологической акционерной кампанией *PPL Therapeutics Biotechnology*,

созданной в 1987 г. для получения трансгенных животных. Акции объединенной кампании быстро пошли вверх и начали котироваться на лондонской фондовой бирже.

Долли развивалась вполне нормально. За всеми событиями в ее жизни следила теперь мировая пресса. По достижении зрелости ей обеспечили партнера, от которого она в апреле 1998 г. родила здорового ягненка. Через год она родила двух ягнят-близнецов. Осенью 1998 г. я принимал участие в симпозиуме по проблемам старения в Королевском обществе в Лондоне. Один из докладов был представлен авторами теории "временной сомы" — Робинот Холлидеом и Томом Кирквудом. В дискуссии по докладу высказывалась критика не только этой теории, но и общей теории Вейсмана о наличии особой бессмертной зародышевой плазмы. По мнению некоторых участников симпозиума, существование Долли показывает отсутствие принципиальной разницы между соматическими и зародышевыми клетками. Робин Холлидей, крупный генетик и член Королевского общества, ответил, что нужно подождать, так как рождение Долли могло быть "рождением овцы в шкуре ягненка". Он оказался прав. В 1999 г. анализ структуры хромосом фибробластов, выделенных в культуру из кожи Долли, показал, что концевые участки хромосом, называемые теломерами, оказались у Долли короче, чем у других овец этого же возраста [27, 28]. Теломеры на концах хромосом укорачиваются при старении животных и поэтому считаются маркерами возраста. Длина теломер нередко (но не всегда) коррелирует и с видовой продолжительностью жизни. В 1999 г. теория о теломерах как о "часах жизни" была очень популярна. Поэтому немедленно появились предположения о том, что Долли в действительности значительно старше своего календарного возраста, что она при рождении имела "генетический возраст" своей матери. В 2000 г. Долли родила трех ягнят. Однако осенью 2001 г. у Долли появились признаки артрита суставов ног. Она стала сильно хромотать. Вслед за этим появились и другие признаки преждевременного старения (в частности, заболевание легких, характерное для очень старых овец). Овцы этой породы (*Finn Dorset*) живут обычно до 11-12 лет. Долли прожила лишь 6 лет. Ее жизнь была прекращена 14 февраля 2003 г. Постмортем показал рак легких вирусной природы. Это дало основание шотландским ученым объявить, что Долли умерла не от возрастных изменений, а от случайной причины. Однако это заявление распространялось лишь информационными агентствами и не было подкреплено данными детального патолого-анатомического обследования. Независимой экспертизы состояния тканей и органов Долли также не было. Сотрудники эдинбургского института явно не были в этом заинтересованы. Многие геронтологи и генетики в других странах не разделяли мнения шотландских коллег. Были разочарованы и инвесторы. Акции *PPL Therapeutics* быстро пошли вниз, и кампания вскоре исчезла из списков лондонской биржи.

Клонирование различных млекопитающих приобрело в последние годы достаточно широкий характер и осуществлялось в лабораториях разных стран.

Однако в большинстве случаев для клонирования брались клетки не от взрослых животных, по примеру Долли, а от ранних эмбрионов. Это увеличивало шансы успеха. Рождение Долли было результатом 277 экспериментов по пересадке соматических ядер в яйцеклетку. В 276 случаях начинавший развиваться зародыш погибал на разных стадиях эмбриогенеза. Это давало лишь 0,3% успеха. При клонировании соматических клеток от ранних эмбрионов успешное развитие клонов могло достигать от 3 до 5%. При использовании для клонирования соматических клеток от эмбрионов теломеры в хромосомах клонированных животных имели нормальную длину, характерную для новорожденных [17, 29]. К настоящему времени были успешно клонированы из соматических эмбриональных клеток лошади, олени, быки, дикие овцы и козы, редкие породы волков и диких кошек. 14 апреля 2009 г. информационные агентства передали сообщение об успешном клонировании в Дюбае верблюда. В этом случае родившийся верблюжонок был получен из соматической клетки яичников взрослой верблюдицы. Возраст донора соматических клеток пока неизвестен. Яичники были взяты у забитой в 2005 г. на мясо верблюдицы. Попытки по клонированию верблюдов продолжались более пяти лет. Число неудачных пересадок также остается неизвестным. Беременность у суррогатной матери продолжалась 378 сут, и новорожденный верблюжонок весил 30 кг. В США в 2009 г. биотехнологическая компания *ViaGen* в Техасе начала эксперименты по клонированию очень старого (17-летнего) знаменитого испанского быка *El Alcal-de* — производителя быков для корриды. Фибробласты уже подготовлены и хранятся в жидком азоте. Таким же образом некоторые владельцы стареющих скаковых лошадей (победителей многих скачек) планируют точно воспроизвести их качества в новом поколении.

Успешная технология получения клонированных животных от соматических ядер взрослых доноров была разработана на ветеринарном факультете Сеульского Национального университета. Специфические детали этой методики, как и в случае с Долли, были запатентованы и не публикуются. Корейские ученые сосредоточили главные усилия на попытках клонирования кошек и собак и на реализации коммерческих перспектив клонирования. В 2005 г. было опубликовано сообщение об успешном клонировании самца афганской гончей [18]. Клетки донора были взяты из кожи уха трехлетней собаки. Это успешное клонирование было результатом многолетней работы и пересадок соматических ядер в 1095 яйцеклеток, полученных от 122 собак. Развитие полноценных эмбрионов было получено лишь в трех случаях. Один из этих трех эмбрионов был абортирован мертвым, второй умер вскоре после рождения. Здоровым оказался лишь один. Щенка назвали *SNUppu* (первые три буквы были сокращенным названием университета). В следующем году эта же группа ученых, основавших большую биотехнологическую кампанию, получила клонированием двух самок афганской гончей. В 2008 г. эти самки были искусственно осеменены спермой от клонированного самца (уже половозрелого *SNUppu*). В мае 2008 г. родились десять щенят, один вскоре умер. Но девять других развивались нормально.

Эти исследования, широко обсуждавшиеся в мировой прессе, не решали тех проблем геронтологии, которые возникли в связи с преждевременной смертью Долли. Однако в 2008 г. та же группа корейских ученых опубликовала в научном журнале результаты своей работы по клонированию фибробластов, взятых из уха очень старого (14-летнего) пуделя. Это был коммерческий проект. Очень богатая американская семья пожелала получить копию своей любимой собачки. Для реализации этого пожелания был осуществлен обширный проект. Ядра фибробластов старого пуделя были пересажены в овоциты от более крупных собак. Было сделано 358 таких пересадок. Активированные электронно-стимулирующей яйцеклетки пересаживались в маточную трубу 20 готовым к оплодотворению собакам разных пород. Только две из них оказались беременными, но лишь у одной беременность сохранилась. Живой щенок массой тела 190 г был получен с помощью кесарева сечения. Клонированный пудель был генетически идентичен с донором ядра. Длина теломер была такой же, как и у хромосом фибробластов старого донора [13]. Это может свидетельствовать о том, что новорожденный клон пуделя не является полностью омоложенным. Максимальная продолжительность жизни пуделей достигает 20 лет. Однако фибробласты в разных органах накапливают признаки старения с разной скоростью. Кожа ушей может стареть медленнее, чем ткани внутренних органов. Сколько лет проживет новорожденный клон пуделя, пока неизвестно. В 2009 г. появились сообщения об успешном клонировании корейскими учеными фибробластов, взятых также от старой (11-летней) собаки. Благодаря прежним опытам успех клонирования был выше. 14 суррогатных самок получили 54 активированные яйцеклетки с соматическим ядром. Родилось несколько щенят [12]. В этом же году удалось клонировать соматические клетки от 9-летней самки редкой пекинской породы (*Pekingese*). Это также был коммерческий проект по заказу американского клиента. Образец ткани донора был получен в США в ноябре 2008 г. и доставлен в Сеул. Успех клонирования был объявлен информационными агентствами 24 февраля 2009 г. Заказов на подобное клонирование уже много. Корейская биотехнологическая кампания недавно объединилась с крупной американской биофармацевтической фирмой *RNL Bio*, которая специализируется на использовании в медицине стволовых клеток.

Таким образом, если окажется, что клонированное от взрослых и старых животных потомство имеет сокращенную продолжительность жизни, то энтузиазм богатых владельцев старых кошек и собак безусловно уменьшится. Инвестиции десятков миллионов долларов и затраты труда больших коллективов ученых с целью клонирования старых животных, потомство которых преждевременно стареет, вряд ли можно считать достаточно оправданными. Однако эти исследования могут быть одним из интересных методов изучения генетических и биохимических механизмов старения

Литература

1. Вельков В. В. Амплификация генов в прокариотных и эукариотных системах // Генетика. — 1982. — **18**, № 4. — С. 529–543.

2. *Austin C. R.* Pregnancy losses and birth defects // *Reproduction in Mammals. Chapter 5* / Eds: C. Ramel, C. R. Austin, R. V. Short. — London: Cambridge University Press, 1972. — P. 103–133.
3. *Balhorn R. A.* model for the structure of chromatin in mammalian sperm // *J. Cell Biol.* — 1982. — **93**. — P. 298–305.
4. *Bernstein C., Bernstein H.* *Aging, Sex and DNA Repair.* - New York: Academic Press, 1991. — 382 p.
5. *Bernstein H.* Germ line recombination may be a primary manifestation of DNA repair process // *J. Theor. Biol.* — 1977. — **69**. — P. 371–380.
6. *Cole Ch. J.* Unisexual lizards // *Scientific American.* — 1984. — **250**, № 1. — P. 84–90.
7. *Evans H. J.* The role of human cytogenetics in studies of mutagenesis and carcinogenesis // *Genetic toxicology of environmental chemicals* / Eds: C. Ramel, B. Lambert, J. Magnusson. — New York: Alan R. Liss, 1986. — P. 41–69.
8. *Finch C. E.* *Longevity, senescence, and the genome.* — Chicago: The University of Chicago Press, 1994. — 920 p.
9. *Gurdon J. B., Elsdale T. R., Fischberg M.* Sexually mature individuals of *Xenopus laevis* from the transplantation of single somatic nuclei // *Nature.* — 1958. — **182**, № 4627. — P. 64–65.
10. *Hayflick L., Moorhead P. S.* The serial cultivation of human diploid cell strains // *Exp. Cell Res.* — 1961. — **25**. — P. 585–621.
11. *Holliday R.* The biological significance of meiosis // *Symp. Soc. Exp. Biol.* — 1984. — **38**. — P. 381–394.
12. *Hossein M. Sh., Jeong Y. W., Park S. W. et al.* Cloning missy: Obtaining multiple offspring of a specific canine genotype by somatic nuclear transfer // *Cloning and Stem Cells.* — 2009. — **11**, № 1. — P. 123–130.
13. *Jang G., Hong S. G., Oh H. J. et al.* A cloned toy poodle produced from somatic cells derived from an aged female dog // *Theriogenology.* — 2008. — **69**, № 5. — P. 556–563.
14. *Juberg R. C., Mowrey P. N.* Origin of nondisjunction in Trisomy 21 syndrome: All studies compiled, parental age analysis, and international comparisons // *Amer. J. Med. Genetics.* — 1983. — **16**. — P.111–116.
15. *Kirkwood T. B. L.* Evolution of ageing // *Nature.* — 1977. — **270**, № 5635. — P. 301–304.
16. *Kirkwood T. B. L., Holliday R.* The evolution of ageing and longevity // *Proc. Roy. Soc.* — 1979. — **205**. — P. 532–546.
17. *Kurome M., Hisatomi H., Matsumoto S. et al.* Production efficiency and telomere length of the cloned pigs following serial somatic cell nuclear transfer // *J. Reprod. Dev.* — 2008. — **54**, № 4. — P. 254–258.
18. *Lee B. C., Kim M. K., Jand G. et al.* Dogs cloned from adult somatic cells // *Nature.* — 2005. — **436**, № 7051. — P. 641.
19. *Malysheva D. N., Tokarskaya O. N., Petrosyan V. G. et al.* Genomic variations in parthenogenic lizard *Darevskia armeniaca*: evidence from DNA fingerprinting data // *J. Heredity.* — 2007. — **98**, № 2. — P. 173–178.
20. *Marcon E., Moens P. B.* The evolution of meiosis: recruitment and modification of somatic DNA-repair proteins // *Bioessays.* — 2005. — **27**, № 8. — P. 795–808.
21. *Maynard Smith J.* *The evolution of sex.* — Cambridge: Cambridge University Press, 1978. — 234 p.
22. *Medvedev Zh. A.* On the immortality of the germ line: genetic and biochemical mechanisms. A review // *Mech. Ageing Dev.* — 1981. — **17**. — P. 331–359.
23. *Medvedev Zh. A.* Age-related polyploidization of hepatocytes: the cause and possible role // *Exp. Geront.* — 1986. — **21**. — P. 277–282.
24. *Medvedev Zh. A.* DNA — information and aging: The balance between alteration and repair // *Gerontology* / Ed. D. Platt. — Berlin — Heidelberg: Springer Verlag, 1989. — P. 3–29.
25. *Poccia D.* Remodeling of nucleoproteins during gametogenesis, fertilization, and early development // *Intern. Rev. Cytology.* — 1986. — **105**. — P. 1–65.

26. *Roberts C. J., Lowe, C. R.* Where have all the conceptions gone? // *Lancet*. — 1975. — **21**. — P. 498-499.
27. *Shiels P. G., Kind A. J., Campbell K. H. et al.* Analysis of telomere lengths in cloned sheep // *Nature*. — 1999. — **399**, № 6734. — P. 316-317.
28. *Shiels P. G., Kind A. J., Campbell K. H. et al.* Analysis of telomere length in Dolly, a sheep derived by nuclear transfer // *Cloning*. — 1999. — **1**, № 2. — P. 119-125.
29. *Tian X. C., Xu J., Yang X.* Normal telomere lengths found in cloned cattle // *Nature Genetics*. — 2000. — **26**, № 3. — P. 272-273.
30. *Van Beneden E.* Recherches sur la maturation de l'oeuf et la fecondation // *Archive de biologie*. — 1883. — **4**. — P. 265-640.
31. *Warner H. R., Price A. R.* Involvement of DNA repair in cancer and aging // *J. Gerontol. Biol. Sci.* — 1989. — **44**, № 6. — P. 45-54.
32. *Wilmut J., Schnieke A. E., McWhir J. et al.* Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells // *Nature*. — 1997. — **385**, № 6619. — P. 810-813.

Поступила 25.05.2009

DOES CLONING OF SOMATIC CELLS FROM ADULT ANIMALS RESULTS FULL REJUVENATION?

Zh. A. Medvedev

4, Osborn Gardens, Mill Hill, London NW7 1DY, U.K.

The August Weismann theory of immortal germ plasm and mortal somatic tissues united Mendelian genetics with the Darwin theory of evolution. The discovery of DNA and biochemical mechanisms of heredity common for both, germ and somatic cells, resulted in the explanation of immortality of germ line and mortality of somatic cells by the difference of their capabilities and efficiencies of DNA repair. Somatic cells specialized for different physiological functions are not capable to repair all the DNA damages. Such capability requires complex system of enzymes, energy and recombination of genetic material which is possible only in germ cells and during sexual reproduction. Senescence of somatic cells is irreversible. This theory was put under question after the birth of Dolly in 1996, a healthy lamb which was produced from somatic cell nucleus taken from mammary gland of adult sheep and transferred into anucleated oocyte. The successful cloning of somatic cells was considered as contradictory of the Weismann theory. However, Dolly developed many signs of premature ageing and died early in 2003 completing only the half of sheep normal life span. The postmortem study of the state of organs and tissues of Dolly was not reported. Cloning of different mammals by somatic cells nuclear transfer became an applied branch of biotechnology well before a proper research of the real "genetic age" of cloned animals was carried out. However, it may well happen that the offspring of cloned adult or old animals inherits the shortened lifespan. Nevertheless the research of cloned animals can be a very promising approach to the study of genetic and biochemical mechanisms of ageing.

УДК 612.67:612.017.1

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У МИШЕЙ РІЗНИХ ГЕНОТИПІВ ТА ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ У РАНЬОМУ ВІЦІ

А. Є. Родніченко, Л. Ф. Андріанова, Г. М. Бутенко

Державна установа “Інститут геронтології АМН України”,
04114 Київ

Вивчали вплив імунотропних препаратів — амізону та імуномаксу — на імунологічну реакцію у різні вікові періоди у мишей ліній *BALB/c* та *C57Bl/6*. Встановлено, що з віком відбувається пригнічення іmunної відповіді. Показано, що з віком рівень аутоіmunної відповіді у мишей обох ліній зростає. Показана генетично детермінована різниця іmunної відповіді незалежно від віку тварин. Виявлено пригнічення іmunної відповіді у ранньому віці, яке зберігалось через 3 міс та через 1 рік після введення препаратів. Таким чином, зміни іmunітету в ранньому віці мають наслідки в більш пізні вікові періоди (імунологічний імпринтинг). Результати досліджень показали, що висновок про ефект імуностимуляторів треба робити обережно та виважено, враховуючи зміни в розвитку іmunної системи під впливом препаратів у ранньому віці.

Ключові слова: імуномодулюючі засоби, віддалені наслідки іmunізації у препубертатному віці.

Іmunна система має характерні риси для певного періоду розвитку. Зміни іmunної реактивності в різні періоди життя та різні варіації іmunних механізмів є фізіологічними реакціями пристосування організму. Відомо, що функціональна активність іmunної системи знижується з віком [12, 19, 20, 26, 28, 30]. Старіння організму супроводжується інволюцією тимусу, зменшенням у сироватці крові рівня гормонів тимусу, порушенням проліферації, диференціювання, функціональної активності *T*— і *B*-лімфоцитів,

макрофагів, нейтрофілів [5]. Отже, при старінні відбуваються зміни в різних ланках системи імунітету, наслідком чого є послаблення та порушення імунного захисту, з якими пов'язане збільшення частоти розвитку інфекційних, аутоімунних, запальних, пухлинних захворювань [11, 20, 23]. Намагання з'ясувати можливі механізми розвитку цих змін призвели до різносторонніх результатів [15, 24]. Більшість авторів зв'язують це з генетичними чинниками, що вказує на поліморфізм вікових змін значень деяких показників. Щодо проблеми генетичного контролю імунної відповіді, то перші докази генетичної залежності її рівня були одержані ще в 30-х роках минулого століття [8]. Так, при введенні безпородним кролям антигену (сироватка людини) виділяли три групи тварин за здатністю продукувати антитіла: сильні, середні та слабкі. У подальшому було з'ясовано, що один та той же антиген викликає імунну відповідь різного рівня у організмів різних генотипів, а генетично детермінована різниця імунної відповіді виявляється протягом усього життя [8]. Вивчення генетичних особливостей функціонування імунної системи дозволить глибше зрозуміти механізми розвитку різних патологічних станів та може допомогти в розробці ефективних засобів індивідуальної корекції цих процесів у організмів з різним типом регуляції функцій імунної системи.

У той же час, в групу ризику входять діти, так як у них ще не закінчила своє формування імунна система. Треба пам'ятати, що призначення імуномодуляторів дітям потребує великої обережності. Відповідь у ранньому віці якісно відрізняється від відповіді у дорослому: зниження $IgG2_a/IgG1$ на вакцино-специфічні антитіла, значно вища секреція ІЛ-5 та нижчий рівень ІФН- γ , порушення цитотоксичності T -клітин. Імунізація у ранньому віці може викликати стійку специфічну відповідь з перевагою $Th-2$, яка може зберігатися у дорослому віці [13]. Відомо, що в структурі дитячих захворювань превалують змішані (вірусно-бактеріальні) інфекції; тому ведеться пошук оптимальних засобів для підвищення неспецифічної резистентності дитячого організму та (одночасно) таких, що мають протизапальні та імунокорегуючі властивості.

Сьогодні не викликає сумніву той факт, що на сучасному етапі розвитку медицини зростає кількість лікарських засобів, які спрямовані на активацію системи імунітету. Серед багаточисельних медіаторів, які мають контрольню-регуляторні властивості, особливе місце займають інтерферони. Функції інтерферонів різноманітні та спрямовані на збереження гомеостазу. Препарати-індуктори інтерферогенезу, які широко застосовуються в останні роки, мають вплив на систему імунітету. У той же час, необхідно пам'ятати, що імуноотропні засоби можуть викликати не завжди очікувані та адекватні результати з непередбаченими наслідками. Зазвичай дію лікарського препарату визначають у найближчий час після прийому, але не виключається, що зміни імунітету (зокрема, в дитячому віці) можуть мати наслідки в більш пізні вікові періоди. Тому з метою визначення особливостей реакції імунної системи на введення імуноотропних препаратів

у ранньому віці ми досліджували дію двох різних за класом препаратів (амізону та імуномаксу) та віддаленні наслідки їх застосування.

Амізон має виражений протизапальний, жарознижуючий, анельгезуючий ефект і одночасно є індуктором синтезу ендогенних інтерферонів, у зв'язку з чим проявляє противірусну дію, сприяє нормалізації значень імунологічних показників [7]. Було показано, що амізон використовується при лікуванні вірусних та бактеріальних інфекцій, запальних процесів [1, 10]. Механізм дії імуномаксу як класичного імуностимулятора полягає в активації функції клітин — природних кілерів, макрофагів, лейкоцитів. Ефективність імуномаксу підтверджена клінічними дослідженнями [2, 3, 9]. Введення препарату експериментальним тваринам підвищує інтенсивність як специфічних, так і неспецифічних механізмів імунного захисту. Імуномакс виявляє антиоксидантну дію [33], має захисну дію при пошкодженнях печінки [14], підвищує стійкість організму до стресу [17], виявляє протипухлинну дію [18, 23].

У зв'язку з вищесказаним метою роботи було виявлення генетичних особливостей застосування імуномодулюючих засобів у препубертатному віці та дослідження більш віддалених результатів втручання у функціонування імунної системи в ранньому віці.

Матеріал та методи. Дослідження проводили на мишах-самицях ліній *BALB/c* (генотип *a, H-2^b*) та *C57Bl/6* (генотип *b, c, h-2^d*) розводки Інституту геронтології АМН України (походження племінних ядер — лабораторія експериментально-біологічних моделей РАМН). Дослідження вікових особливостей стану імунної системи проводили на мишах віком 3 тижні (препубертатний вік), 4-5 міс (дорослі), 13 міс (зрілі) та 19–22 міс (старі).

На другому етапі роботи тварини препубертатного віку були розподілені на три групи: 1) — контрольні миші, яким вводили у відповідних умовах внутрішньом'язово 0,9% розчин NaCl по 0,1 мл на мишу або перорально вводили дистильовану воду; 2) — миші, яким вводили амізон внутрішньом'язово із розрахунку 10 мг/кг маси тіла (оптимально підібрана доза); 3) — миші, які перорально одержували імуномакс (*Active-Hemi-Cellulose-Compound* — сполучення активної напівцелюлози) із розрахунку 20,6 мг/кг маси тіла (відповідно до інструкції щодо використання препарату). Препарати вводили впродовж 10 діб по 5 діб двічі з перервою на 2 вихідні (субота та неділя). Після введення препаратів мишам препубертатного віку для оцінки рівня гуморальної імунної відповіді проводили імунізацію тварин еритроцитами барана (ЕБ). На 5 добу після імунізації антигеном визначали імунологічні показники. Для оцінки віддаленого впливу імуностимулюючих засобів при їх застосуванні в ранньому віці імунізацію тварин проводили через 3 міс та через 12 міс після введення препаратів. Антитілоутворюючі клітини (АУК) та аутоантитілоутворюючі клітини (аутоАУК) в селезінці та титри гемолізину і гемаглютинінів у сироватці крові піддослідних тварин визначали на 5 добу після введення антигену.

Кількість клітин у лімфоїдних органах підраховували в камері Горяєва загальноприйнятим методом а кількість АУК у селезінці — в реакції локального гемолізу в гелі за методом Єрне [22]. Рівень аутореактивної імунної відповіді визначали шляхом проведення реакції локального гемолізу в гелі до оброблених бромелайном власних еритроцитів мишей [27]. Результати представляли у вигляді відносної кількості АУК та аутоАУК у селезінці або абсолютної кількості АУК та аутоАУК у перерахунку на загальну кількість клітин в органі. Титр гемаглютининів та гемолізину визначали стандартним методом [6]. Результати реакцій виражали титром антитіл.

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою методів параметричної (*t*-критерій Стьюдента) та непараметричної (*U*-критерій Вількоксона — Манна — Уїтні) статистики.

Результати та їх обговорення

Вікові особливості імунної відповіді у мишей різних генотипів. Показник, який в найбільшій мірі віддзеркалює активність імунітету, — це здатність до продукції та накопичення АУК у селезінці у відповідь на введення антигену. Розуміння механізмів різної реактивності імунної системи на введення імуноотропних препаратів у різні періоди розвитку можливе лише на основі знань про особливості імунної системи у різні вікові періоди. Тому, щоб виявити вікові та генетичні особливості імунітету, ми проаналізували показники стану імунної системи у тварин різного віку та генотипу.

Результати, які наведені в табл. 1, свідчать про існування різниці у значеннях деяких імунологічних показників у мишей різних ліній. Так, у мишей лінії *C57Bl/6* вища маса тимусу, відносна маса тимусу та кількість лімфоїдних клітин в тимусі (за виключенням препубертатного віку, коли ще не закінчила формування імунна система, значення таких показників, як маса тимусу та відносна маса тимусу однакові у тварин обох ліній). У дорослому віці з'являються генетичні відмінності, які зберігаються при старінні. Що стосується маси селезінки, відносної маси селезінки, кількості лімфоїдних клітин у селезінці, то значення цих показників нижчі у мишей лінії *C57Bl/6* (див. табл. 1). Результати вивчення первинної імунної відповіді на ЕБ у контролі свідчать про те, що миші лінії *BALB/c* характеризуються більш високою імунологічною реакцією (відносна, абсолютна кількість АУК у селезінці та рівень антитіл у сироватці вищі у цієї лінії мишей), що, в свою чергу, свідчить про наявність високого потенціалу гуморальної ланки імунної системи (див. табл. 1, рис. 1). В момент імунної відповіді завжди з'являються менш специфічні антитіла, які реагують на власні антигени. Тому треба було з'ясувати рівень аутоімунної відповіді у мишей обох ліній. Було з'ясовано, що у мишей лінії *BALB/c* у ранньому та дорослому віці порівняно з мишами лінії *C57Bl/6* вищий рівень аутоімунної відповіді. У той же час,

Таблиця 1
Стан імунної системи у мишей ліній *VALB/c* та *C57Bl/6* різного віку

Показник	<i>VALB/c</i>				<i>C57Bl/6</i>			
	3 тижні	4-5 міс	13 міс	19-22 міс	3 тижні	4-5 міс	13 міс	19-22 міс
	n = 11	n = 14	n = 14	n = 12	n = 8	n = 14	n = 11	n = 10
Маса миші, г	14,2 ± 0,4	21,7 ± 0,3 ^γ	26,5 ± 0,5 ^{γ#α}	20,8 ± 0,5 ^{αα}	13,2 ± 0,8	18,7 ± 0,7 ^{ββ}	23,9 ± 0,4 ^{γ#ββ}	21,8 ± 0,8 ^{αα#αα}
Маса тимусу, мг	64,1 ± 5,2	44,8 ± 1,9 ^γ	29,4 ± 1,8 ^{γ#α}	14,3 ± 1,9 ^{γ#αα}	60,1 ± 4,3	60,5 ± 2,7 ^{ββ}	34,9 ± 2,8 ^{αα}	22,3 ± 3,5 ^{γ#ββαα}
Відносна маса тимусу	4,5 ± 0,3	2,06 ± 0,1 ^γ	1,12 ± 0,1 ^{γ#α}	0,7 ± 0,1 ^{γ#αα}	4,6 ± 0,3	3,3 ± 0,2 ^{γβ}	1,5 ± 0,1 ^{γ#ββ}	0,9 ± 0,1 ^{γ#αα}
Кількість лімфоїдних клітин у тимусі, 10 ⁶	152,1 ± 11,1	89,3 ± 4,2 ^γ	50,2 ± 4,1 ^{γ#α}	9,9 ± 3,1 ^{γ#αα}	101,3 ± 10,2 ^{ββ}	110,4 ± 6,9 ^{ββ}	71,4 ± 7,4 ^{γ#ββ}	40,6 ± 12,1 ^{γ#ββαα}
Маса селезінки, мг	120,5 ± 7,9	173,6 ± 6,6 ^γ	156,6 ± 7,9 ^γ	117,1 ± 9,6 ^{ααα}	77,4 ± 5,1 ^{ββ}	92,4 ± 5,3 ^{ββ}	87,4 ± 4,3 ^{ββ}	73,8 ± 6,1 ^{ββββ}
Відносна маса селезінки	8,5 ± 0,5	7,9 ± 0,3	5,9 ± 0,4 ^{γ#α}	5,6 ± 0,4 ^{γ#α}	5,9 ± 0,4 ^{ββ}	5,0 ± 0,2 ^{γβ}	3,7 ± 0,2 ^{γ#ββ}	3,4 ± 0,2 ^{γ#ββ}
Кількість лімфоїдних клітин у селезінці, 10 ⁶	206,9 ± 14,8	336,0 ± 11,7 ^γ	301,9 ± 16,9 ^γ	152,0 ± 7,4 ^{γ#αα}	164,5 ± 9,6 ^{ββ}	167,4 ± 13,2 ^{ββ}	194,4 ± 11,9 ^{ββ}	112,6 ± 11,1 ^{γ#ββαα}
Кількість АУК на 0,5·10 ⁶ спленоцитів	431,2 ± 66,0	703,3 ± 47,9 ^γ	451,4 ± 49,4 ^γ	162,3 ± 35,7 ^{γ#αα}	128,7 ± 18,3 ^{ββ}	425,2 ± 68,3 ^{ββ}	61,7 ± 10,4 ^{γ#ββ}	76,2 ± 18,6 ^{ββ}
Кількість аутоАУК на 0,5·10 ⁶ спленоцитів	17,2 ± 1,9	10,0 ± 0,9 ^γ	12,0 ± 2,2	28,3 ± 2,4 ^{αα}	9,6 ± 1,3 ^{ββ}	8,3 ± 1,2	15,6 ± 2,0 ^γ	43,7 ± 7,5 ^{γ#ααββ}
АУК/аутоАУК	5,0 ± 0,9	1,5 ± 0,2 ^γ	3,2 ± 0,7 ^{γ#α}	42,4 ± 14,8 ^{γ#αα}	8,8 ± 2,3 ^{ββ}	2,5 ± 0,5 ^γ	28,5 ± 3,9 ^{γ#ββ}	83,1 ± 25,4 ^{γ#ααββ}

Примітки: ^γ — $P < 0,05$ порівняно з прелубертатним віком, ^{αα} — $P < 0,05$ порівняно з віком 4–5 міс, ^{αα} — $P < 0,05$ порівняно з віком 13 міс, ^{ββ} — $P < 0,05$ та ^{ββ} — $P < 0,05$ порівняно з мишами лінії *VALB/c* відповідного віку

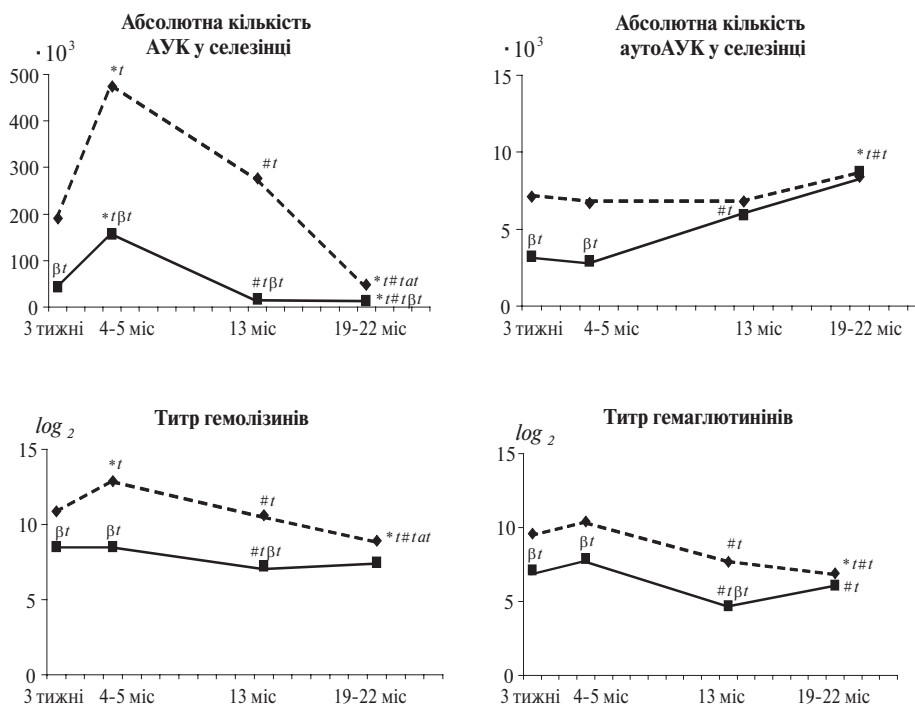


Рис. 1. Вікові та генетичні особливості імунної відповіді у мишей різного віку ліній *BALB/c* (пунктирна лінія) та *C57Bl/6* (суцільна лінія); **t* — $P < 0,05$ порівняно з препубертатним віком, #*t* — $P < 0,05$ порівняно з віком 4–5 міс, *at* — $P < 0,05$ порівняно з мишами лінії *BALB/c* відповідного віку.

у мишей лінії *C57Bl/6* знижена специфічність гуморальної імунної відповіді (більша пропорція аутоАУК в селезінці).

На рис. 1 показана вікова динаміка кількості АУК у селезінці у мишей різних ліній. Так, у тварин обох ліній максимальний рівень первинної імунної відповіді досягається у дорослих (4–5 міс) і знижується при старінні. При цьому у мишей обох ліній рівень аутоімунних реакцій з віком зростає. Крім того, при старінні зникла генетична різниця кількості аутоАУК у селезінці. Це в першу чергу пов'язано з порушенням дозрівання імунної відповіді, зниженням афінності антитіл та збільшенням перехресної реакції з власними антигенами [8].

Крім того, аналіз результатів досліджень показав, що при старінні у мишей обох ліній спостерігалися односпрямовані зміни значень деяких імунологічних показників. Так, крім зменшення абсолютної кількості АУК у селезінці відбувалося зменшення відносної кількості АУК з одночасним зниженням рівня антитіл у сироватці крові (див. рис. 1). Крім того, з віком підвищується кількість аутоагресивних АУК у селезінці та істотно збіль-

шується співвідношення кількості специфічних та аутоагресивних АУК, що вказує на загальне вікове зниження специфічності гуморальної імунної відповіді. Паралельно зі зниженням гуморальної ланки імунної системи з віком спостерігалися зміни в лімфоїдних органах: зниження маси тимусу, клітинності тимусу та селезінки (див. табл. 1), збільшення ($P < 0,05$) числа ядровмісних клітин у стегновій кістці з $(8,5 \pm 1,1)$ до $(14,7 \pm 0,9)$ у мишей лінії *BALB/c* та з $(9,6 \pm 0,9)$ до $(16,2 \pm 1,6)$ у мишей лінії *C57Bl/6*. Тобто, при старінні спостерігаються зміни як у рівні імунної відповіді, так і у специфічності імунної відповіді з віковим наростанням аутоімунітету.

Отже, з віком значення показників імунітету змінюються у мишей цих ліній односпрямовано, а їх генетичні відмінності зберігаються або навіть стають більш вираженими. Таким чином, генетична детермінована різниця імунної відповіді проявляється протягом усього життя. Так, різниця в силі імунної відповіді на ЕБ у мишей обох ліній з'являється у віці 3 тижнів (тобто в період дозрівання імунної відповіді) та зберігається до старості.

Очевидно, що вікові та генетичні особливості імунної системи необхідно враховувати при застосуванні імуноотропних препаратів. Тому метою наступного етапу роботи було дослідження впливу імуноотропних препаратів у мишей різного генотипу та з'ясування віддаленого впливу імуностимулюючих засобів при застосуванні в ранньому віці.

Вплив амізону та імуномаксу на імунологічні показники в препубертатному віці та віддалені наслідки застосування цих препаратів у ранньому віці у мишей різних генотипів. В момент введення амізону в ранньому віці мишам лінії *BALB/c* істотних змін рівня імунної та аутоімунної відповіді одержано не було (табл. 2). При введенні імуномаксу спостерігалася порушення специфічності імунної відповіді зі схильністю до аутоімунності. Введення амізону мишам лінії *C57Bl/6* у препубертатному віці призвело до вірогідного зниження абсолютної кількості АУК та статистично не доведеного зниження кількості аутоАУК у селезінці. У той же час, у мишей цієї лінії при введенні обох препаратів спостерігалася тенденція до збільшення співвідношення кількості специфічних АУК та аутоагресивних клітин у селезінці, що вказує на зниження специфічності гуморальної імунної відповіді.

Таким чином, при тривалому введенні амізону та імуномаксу у мишей препубертатного віку обох ліній ефекту імуностимуляції не спостерігалось. Отже, імуноотропні препарати можуть викликати не завжди очікувані результати (особливо це стосується дітей, у яких імунна система ще розвивається). Крім того, зміни системи імунітету, що відбуваються в дитячому віці (зокрема, після застосування імуноотропних засобів), можуть мати наслідки в дорослому та зрілому віці. Тому для з'ясування віддалених результатів втручання в ранньому віці у функціонування системи імунітету тварин вивчали через 3 міс та через рік після введення імуноотропних препаратів.

Таблиця 2

Вплив курсового введення амізону та імуномаксу на рівень імунної відповіді у преубертатних мишей різних ліній

Показник	VALB/c			C57Bl/6		
	контроль n = 11	амізон n = 13	імуномакс n = 13	контроль n = 8	амізон n = 10	імуномакс n = 10
Маса миші, г	14,2 ± 0,4	13,7 ± 0,5	12,6 ± 0,6 [†]	13,2 ± 0,8	12,0 ± 0,8 ^{αU}	11,7 ± 0,9
Маса тимусу, мг	64,1 ± 5,2	67,5 ± 7,6	59,5 ± 5,6	60,1 ± 4,3	51,6 ± 6,1	53,2 ± 6,7 n = 9
Кількість лімфоїдних клітин у тимусі, 10 ⁶	152,1 ± 11,1	183,6 ± 16,4	154,6 ± 10,3	101,3 ± 10,2 ^{αU}	100,5 ± 12,3 ^{αU}	114,3 ± 13,9 ^{αU} n = 9
Маса селезінки, мг	120,5 ± 7,9	109,1 ± 7,8	93,8 ± 9,3 [†]	77,4 ± 5,1 ^{αU}	69,0 ± 6,0 ^{αU}	75,4 ± 7,7
Кількість лімфоїдних клітин у селезінці, 10 ⁶	206,9 ± 14,8	210,6 ± 23,7	176,6 ± 18,5	164,5 ± 9,6 ^{αU}	131,8 ± 10,9 ^{†αU}	153,4 ± 15,3
Кількість АУК на 0,5·10 ⁶ спленоцитів	431,2 ± 66,0	437,8 ± 51,7	313,8 ± 53,0	128,7 ± 18,3 ^{αU} n = 7	102,1 ± 17,3 ^{αU} n = 9	99,7 ± 12,5 ^{αU}
Кількість аутоАУК на 0,5·10 ⁶ спленоцитів	17,2 ± 1,9	16,2 ± 1,9	18,5 ± 2,9	9,6 ± 1,3 ^{αU}	10,3 ± 1,4 ^{αU}	10,8 ± 1,8 ^{αU}
АУК/аутоАУК	5,0 ± 0,9	3,8 ± 0,3	8,3 ± 1,7 ^{#†}	8,8 ± 2,3 ^{αU} n = 7	11,8 ± 2,9 ^{αU} n = 9	13,7 ± 4,2
Титр гемолізину, log ₂	10,9 ± 0,4	11,0 ± 0,5	10,5 ± 0,5	8,5 ± 0,8 ^{αU}	7,7 ± 0,9 ^{αU}	8,5 ± 0,7 ^{αU}
Титр гемалгютинів, log ₂	9,6 ± 0,2	10,1 ± 0,2	9,2 ± 0,3 ^{#†}	7,1 ± 0,6 ^{αU}	6,1 ± 0,8 ^{αU}	6,9 ± 0,6 ^{αU}

Примітки (тут і в табл. 3-4): [†] — $P < 0,05$ та ^{αU} — $P < 0,05$ порівняно з контролем, ^{#†} — $P < 0,05$ порівняно з амізоном, ^{αU} — $P < 0,05$ та ^{αU} — $P < 0,05$ порівняно з мишами лінії VALB/c відповідної групи.

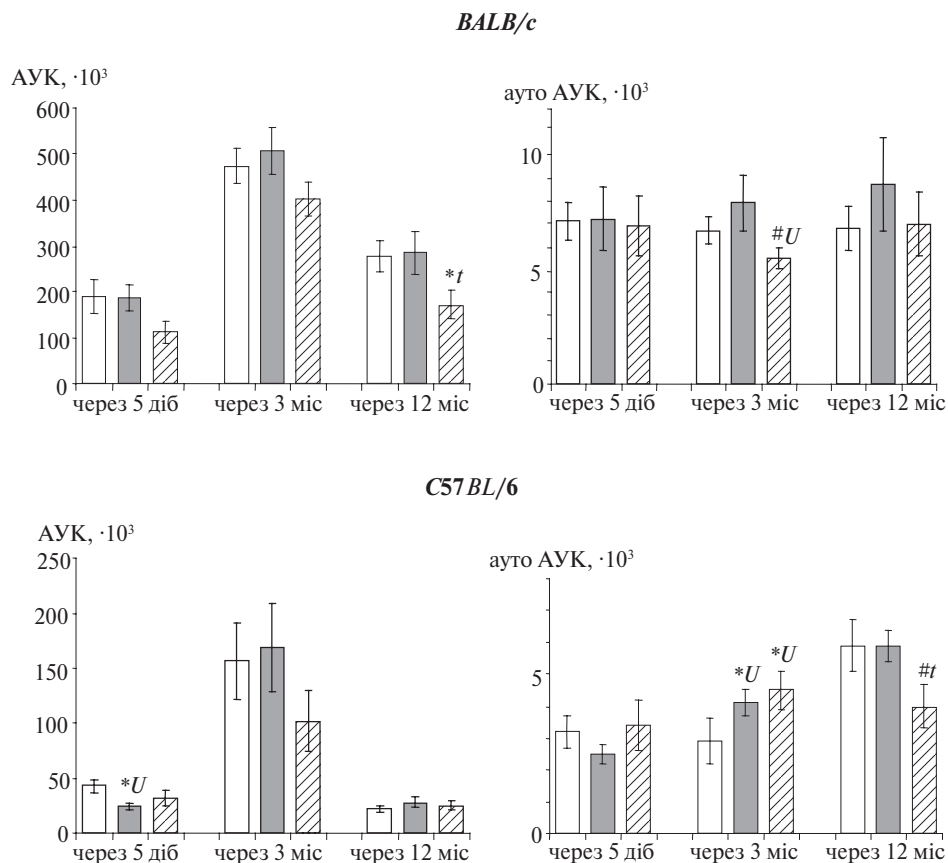


Рис. 2. Ефект тривалого введення імунотропних препаратів та віддалена імунна та аутоімунна реакція на їх введення у препубертатному віці: світлі стовпчики — контроль, темні — амізон, заштриховані — імуномакс; **t* — $P < 0,05$ та **U* — $P < 0,05$ порівняно з контролем; #*t* — $P < 0,05$ та #*U* — $P < 0,05$ порівняно з амізonom.

Наші дослідження показали, що через 3 міс після введення амізону мишам препубертатного віку лінії *BALB/c* статистично значимих змін рівня імунної та аутоімунної відповіді виявлено не було. При введенні імуномаксу спостерігалася тенденція до зниження кількості АУК та аутоАУК у селезінці (рис 2, табл. 3). Цікавим виявився той факт, що дорослі миші цієї лінії краще реагували на імуномакс. Через 3 міс після введення в ранньому віці обох препаратів у мишей лінії *C57Bl/6* вірогідно збільшувалася як відносна, так і абсолютна кількість аутоАУК у селезінці (див. рис. 2, табл. 3). Причому при введенні імуномаксу відбувалися істотні зміни у специфічності імунної від-

Таблиця 3
Вплив введення амізону та імуномаксу у препенуертагному віці на рівень імунної відповіді у мишей віком 4–5 міс різних ліній

Показник	BALB/c			C57Bl/6		
	контроль n = 14	амізон n = 13	імуномакс n = 13	контроль n = 14	амізон n = 11	імуномакс n = 10
Маса миші, г	21,7 ± 0,3	22,2 ± 0,4	21,7 ± 0,5	18,7 ± 0,7 ^{ac}	19,4 ± 0,6 ^{ac}	18,9 ± 0,7 ^{ac}
Маса тимусу, мг	44,8 ± 1,9	48,1 ± 2,8	44,2 ± 1,7	60,5 ± 2,7 ^{ac}	58,7 ± 3,2 ^{ac}	58,5 ± 3,4 ^{ac}
Кількість лімфодійних клітин у тимусі, 10 ⁶	89,3 ± 4,2	98,8 ± 2,9 ^{uv}	95,6 ± 3,9	110,4 ± 6,9 ^{ac}	133,5 ± 8,3 ^{bc}	127,5 ± 9,0 ^{ac}
Маса селезінки, мг	173,6 ± 6,6	181,6 ± 8,1	168,8 ± 7,1	92,4 ± 5,3 ^{ac}	101,7 ± 5,5 ^{ac}	92,7 ± 5,6 ^{ac}
Кількість лімфодійних клітин у селезінці, 10 ⁶	336,0 ± 11,7	356,5 ± 17,9	344,8 ± 19,2	167,4 ± 13,2 ^{ac}	204,7 ± 18,4 ^{ac}	184,6 ± 19,5 ^{ac}
Кількість АУК на 0,5·10 ⁶ спленоцитів	703,3 ± 47,9	704,5 ± 53,6	600,6 ± 59,9	425,2 ± 68,3 ^{ac}	390,5 ± 59,7 ^{ac}	264,6 ± 49,8 ^{ac}
Кількість аутоАУК на 0,5·10 ⁶ спленоцитів	10,0 ± 0,9	11,1 ± 1,6	8,3 ± 0,9	8,3 ± 1,2	10,4 ± 0,8 ^{uv}	12,0 ± 0,8 ^{bc}
АУК/аутоАУК	1,5 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,2	2,5 ± 0,4 ^{ac}	3,3 ± 0,4 ^{ac}	8,9 ± 3,7 ^{bc}
Титр гемолізину, log ₂	12,9 ± 0,2	12,9 ± 0,2	12,5 ± 0,3	8,5 ± 0,5 ^{ac}	9,5 ± 0,3 ^{ac}	9,1 ± 0,5 ^{ac}
Титр гемаглютинінів, log ₂	10,4 ± 0,2	10,4 ± 0,2	10,1 ± 0,2	7,9 ± 0,4 ^{ac}	8,6 ± 0,2 ^{ac}	8,4 ± 0,5 ^{ac}

Таблиця 4
Вплив введення амізону та імуномаксу у прегубертагному віці на рівень імунної відповіді у мишей віком 13 міс різних ліній

Показник	BALB/c			C57Bl/6		
	контроль $n = 14$	амізон $n = 11$	імуномакс $n = 7$	контроль $n = 11$	амізон $n = 10$	імуномакс $n = 10$
Маса миші, г	$26,5 \pm 0,5$	$25,8 \pm 0,7$	$26,9 \pm 0,7$	$23,9 \pm 0,4^{ст}$	$23,0 \pm 0,5^{ст}$	$22,4 \pm 0,5^{ст}$
Маса тимусу, мг	$29,4 \pm 1,8$	$27,0 \pm 1,5$	$27,7 \pm 1,9$	$34,9 \pm 2,8$	$32,0 \pm 2,0$	$29,6 \pm 3,3$
Кількість лімфоїдних клітин у тимусі, 10^6	$50,2 \pm 4,1$	$53,9 \pm 4,3$	$52,6 \pm 5,9$	$71,4 \pm 7,4^{ст}$	$76,2 \pm 7,1^{ст}$	$62,7 \pm 9,6$
Маса селезінки, мг	$156,6 \pm 7,9$	$138,5 \pm 5,0$	$136,6 \pm 5,8$	$87,4 \pm 4,3^{ст}$	$86,2 \pm 4,9^{ст}$	$82,4 \pm 4,9^{ст}$
Кількість лімфоїдних клітин у селезінці, 10^6	$301,9 \pm 16,9$	$273,5 \pm 12,5$	$268,9 \pm 21,4$	$194,4 \pm 11,9^{ст}$	$190,2 \pm 11,9^{ст}$	$182,0 \pm 12,3^{ст}$
Кількість АУК на $0,5 \cdot 10^6$ спленоцитів	$451,4 \pm 49,4$	$506,0 \pm 68,6$	$322,0 \pm 62,8$	$61,7 \pm 10,4^{ст}$	$82,6 \pm 18,3^{ст}$	$68,5 \pm 9,7^{ст}$
Кількість аутоАУК на $0,5 \cdot 10^6$ спленоцитів	$12,0 \pm 2,2$	$16,2 \pm 3,9$	$13,3 \pm 2,4$	$15,6 \pm 2,0$	$15,8 \pm 1,3$	$11,0 \pm 1,8^{ст}$
АУК/аутоАУК	$3,2 \pm 0,7$	$6,5 \pm 3,2$	$6,4 \pm 2,2$	$28,5 \pm 3,9^{ст}$	$32,2 \pm 8,5^{ст}$	$19,6 \pm 4,1^{ст}$
Титр гемолізину, \log_2	$10,6 \pm 0,5$	$10,5 \pm 0,6$	$9,7 \pm 0,8$	$7,2 \pm 0,4^{ст}$	$6,2 \pm 0,7^{ст}$	$6,7 \pm 0,6^{ст}$
Титр гемаглютининів, \log_2	$7,7 \pm 0,2$	$7,7 \pm 0,4$	$7,0 \pm 0,7$	$4,7 \pm 0,5^{ст}$	$4,0 \pm 0,7^{ст}$	$4,6 \pm 0,8^{ст}$

повіді. Так, спостерігалось істотне збільшення співвідношення специфічних та аутоагресивних АУК у селезінці.

Через рік після введення амізону з'ясувалося, що у мишей лінії *BALB/c* препарат не викликав зниження абсолютної кількості АУК у селезінці (див. рис. 2, табл. 4), але спостерігалась тенденція до підвищення рівня аутоімунної відповіді. Щодо імуномаксу, то виявилось, що препарат через рік після введення призвів до вірогідного зниження абсолютної кількості АУК у селезінці. Щодо абсолютної кількості аутоАУК у селезінці, то змін виявлено не було, хоча спостерігалось збільшення співвідношення кількості АУК та аутоАУК у селезінці. Отже, через рік після введення імуноотропних препаратів у мишей лінії *BALB/c* змінюється специфічність імунної відповіді зі схильністю до підвищення рівня аутоімунної відповіді. Щодо мишей лінії *C57Bl/6*, то через рік після введення амізону істотних змін значень показників імунної та аутоімунної систем виявлено не було. Показано, що на імуномакс у цей термін тварини реагували зниженням аутоімунної відповіді, яке було доведено порівняно з групою мишей, яким за рік до експерименту вводили амізон.

Слід відзначити, що зміни, які відбувалися після курсового введення препаратів у препубертатному віці, зберігалися тривалий час (див. рис. 2). Так, у мишей препубертатного віку лінії *BALB/c* після курсового введення імуномаксу спостерігалась тенденція до зниження абсолютної кількості АУК у селезінці. Цей ефект залишився через 3 міс, а через рік після введення препарату це зниження було статистично доведено. Отже, можна стверджувати, що імуномакс, який був введений в ранньому віці, здійснює свій вплив у віддалені періоди.

Таким чином, ефект тривалого введення імуноотропних препаратів може бути виявлений через 3 міс та через 1 рік. Цей ефект відрізняється в залежності від генотипу та від самих імуноотропних препаратів. Тобто, втручання в імунну систему, яка розвивається, має довготривалі віддалені наслідки.

Отже, здатність до імунної відповіді має характерну вікову динаміку з максимальним рівнем у дорослому віці та поступовим зниженням при старінні. Цей факт підтверджується даними літератури [5, 29, 31, 32, 34]. Миші лінії *BALB/c* характеризуються вищою імунною відповіддю на введення антигену порівняно з мишами лінії *C57Bl/6*, і ця різниця зберігається протягом усього життя. Щодо аутоімунної відповіді, то з віком збільшується частота виникнення та вираженість аутоімунних реакцій [4, 16]. Оскільки відомо, що з віком зростає схильність до аутоімунних реакцій, то збільшення кількості аутоАУК у селезінці через 3 міс та через 1 рік після введення препаратів не є позитивним. Таким чином, вікові зміни в системі імунітету посилюються, що можна оцінювати як негативний ефект препаратів. Отже, імуностимуляції при довгостроковому введенні препаратів не спостерігалось у мишей обох ліній. Крім того, через 3 міс та через рік після курсового введення імуноотропних препаратів підвищення рівня імунної відповіді не виявлено,

а навіть у деяких випадках спостерігалось пригнічення. Було показано, що зміни імунітету в препубертатному віці мають наслідки в більш пізні вікові періоди (імунологічний імпринтинг). Отже, необхідно враховувати, що раннє та інтенсивне застосування імунотропних препаратів може мати непередбачувані віддалені наслідки.

Література

1. *Амизон: применение нового украинского препарата в лечении и профилактике инфекционных болезней: Метод. рекомендации для практических врачей / Под ред. А. Ф. Фролова.* — Киев: КМАПО им. П. Л. Шупика, 2000. — 71 с.
2. *Атауллаханов Р. И., Пичугин А. В., Шишкова Н. М., та ін.* Клеточные механизмы иммуномодулирующего действия препарата Иммуномакс // *Иммунология.* — 2005. — 26, № 2. — С. 111–120.
3. *Бардычев М. С., Пасов В. В., Курпешева А. К., Лукянова Е. Ю.* Эффективность применения иммуномодулятора Иммуномакс при лечении местных лучевых повреждений // *Медлайн-Экспресс.* — 2005. — 181, № 5. — С. 42.
4. *Бутенко Г. М.* Возрастные изменения как предпосылка к возникновению патологии // *Доктор. Журнал для практикующих врачей.* — 2002. — № 5. — С. 10–13.
5. *Бутенко Г. М.* Старение иммунной системы // *Пробл. старения и долголетия.* — 1998. — 7, № 3. — С. 251–258.
6. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. О. В. Стефанова.* — К.: Авіцена, 2001. — 528 с.
7. *Карпова О. И.* Амизон — новый отечественный ненаркотический анальгетик // *Пробл. медицины.* — 1998. — № 3. — С. 5–7.
8. *Петров В. В.* Иммунология. — М.: Медицина, 1982. — 368 с.
9. *Соколовский Е. В., Игнатовский А. В.* Иммуномодулирующая терапия папилломавирусной инфекции // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* — 2005. — 4, № 4. — С. 27–30.
10. *Соцька Я. А., Антонова Л. Ф.* Ефективність нового вітчизняного препарату "Амізон" при ангінах та його вплив на імунологічні показники // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць.* — Київ-Луганськ, 1998. — 4, № 24. — С. 265–285.
11. *Anisimov V. N., Khavinson V. K., Morozov V. G.* Immunomodulatory synthetic dipeptide L-Glu-L-Trp slows down aging and inhibits spontaneous carcinogenesis in rats // *Biogerontology.* — 2000. — 1, № 1. — P. 55–59.
12. *Aw D., Silva A. B., Palmer D. B.* Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population // *Immunology.* — 2007. — 120, № 4. — P. 435–446.
13. *Barrios C., Brawand P., Berney M. et al.* Neonatal and early life immune responses to various forms of vaccine antigens qualitatively differ from adult responses: predominance of a Th-2 biased pattern which persists after adult boosting // *Eur. J. Immunol.* — 1996. — 26, № 7. — P. 1489–1496.
14. *Buxiang S., Koji W., Tomomi M. et al.* Preventive effects of AHCC on carbon tetrachloride induced liver injury in mice // *Natural Med.* — 1997. — 51, № 4. — P. 310–315.
15. *Chung-Jen Yen, Shuei-Liong Lin, Kuo-Tong Huang et al.* Age-associated changes in interferon- γ and interleukin-4 secretion by purified human CD4⁺ and CD8⁺ T cells // *J. Biomed. Sci.* — 2000. — 7, № 4. — P. 317–321.

16. *Immunology and aging (Comprehensive immunology)* // Eds: T. Makinodan, E. Younis. — New York and London: Plenum Med. Book Co., 1977. — 204 p.
17. *Ghoneum M., Ninomiya Y., Torabi M. et al.* AHCC on immobilization stress in the rat: Beneficial effects of active hexose correlated compound // *Dokkyo J. Med. Sci.* — 2001. — **28**, № 1. — P. 559–565.
18. *Ghoneum M., Wimbley M., Salem F. et al.* Immunomodulatory and anticancer effects of active hemi-cellulose compound (AHCC) // *Int. J. Immunotherapy.* — 1995. — **1**, № 1. — P. 23–28.
19. *Gomez C. R., Boehmer E. D., Kovacs E. J.* The aging innate immune system // *Curr. Opin. Immunol.* — 2005. — **17**. — P. 457–462.
20. *Hale J. S., Boursalian T. E., Turk G. L., Fink P. J.* Thymic output in aged mice // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* — 2006. — **103**. — P. 8447–8452.
21. *Heuser M. D., Adler W. H.* Immunological aspects of aging and malnutrition: consequences and intervention with nutritional immunomodulation // *Clin. Geriatr. Med.* — 1997. — **13**, № 4. — P. 697–715.
22. *Jerne N.K., Nordin A. A.* Plaque formation in agar by single antibody-production cells // *Science.* — 1963. — **140**. — P. 405.
23. *Kazuhiro M., Yasuhiro K., Youichi O. et al.* Combination therapy of active hexose correlated compound plus UFT significantly reduces the metastasis of rat mammary adenocarcinoma // *Anti-Cancer Drugs.* — 1998. — **9**. — P. 343–350.
24. *Kubo M., Cinader B.* Polymorphism of age-related changes of T helper subpopulations, synthesizing IL — 2, IL — 3 and IL — 4 // *Eur. J. Immunol.* — 1990. — **20**, № 9. — P. 1289–1296.
25. *Liu J., Wang S., Liu H. et al.* The immunomarker of aging and the modulatory effect of Chinese medicinal herbs on the dysfunction of lymphocytes in the elderly // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* — 2000. — **19**, № 1–2. — P. 153–158.
26. *Lord J. M., Butcher S., Killampali V. et al.* Neutrophil ageing and immunosenescence // *Mech. Ageing Dev.* — 2001. — **122**. — P. 1521–1535.
27. *Merucolino T. J., Arnold L. W., Haskins L. A., Haughton, G.* Normal mouse peritoneum contains a large population of Ly — 1⁺ (CD5⁺) B cells that recognize phosphatidyl choline // *J. Exp. Med.* — 1988. — **168**. — P. 687–698.
28. *Mocchegiani E., Malavolta M.* NK and NKT cell functions in immunosenescence // *Aging Cell.* — 2004. — **3**. — P. 177–184.
29. *Paganelli R., Scala E., Quinti I., Ansoategui I. J.* Humoral immunity in aging // *Aging (Milano).* — 1994. — **6**, № 3. — P. 143–150.
30. *Plowden J., Renshaw-Hoelscher M., Engleman C. et al.* Innate immunity in aging: impact on macrophage function // *Aging Cell.* — 2004. — **3**. — P. 161 – 167.
31. *Ponnapan U., Cinader B., Gerber V., Blaser K.* Polymorphism of age-related changes in the antibody response to the hapten phosphorylcholine // *Immunol. Invest.* — 1992. — **21**, № 7. — P. 637–648.
32. *Rink L., Seyfarth M.* Characteristics of immunologic test values in the elderly // *Z. Gerontol. Geriatr.* — 1997. — **30**, № 3. — P. 220–225.
33. *Shuyi W., Kaoru I., Koji W.* Preventive effect of active hexose correlated compound (AHCC) on oxidative stress induced by ferric nitrilotriacetate in the rat // *Dokkyo J. Med. Sci.* — 2001. — **28**, № 2 – 3. — P. 745–752.
34. *Thoman L. M.* The pattern of T lymphocyte differentiation is altered during thymic involution // *Mech. Ageing. Dev.* — 1995. — **82**, № 2–3. — P. 155–170.

Надійшла 29.05.2009

DISTANT CONSEQUENCES APPLICATION OF IMMUNETROPIC DRUGS IN EARLY AGE IN MICE OF DIFFERENCES GENOTYPES

A. E. Rodnichenko, L. F. Andrianova, G. M. Butenko

State Institution "Institute of Gerontology AMS Ukraine", 04114 Kyiv

A study influence immune drugs amizon and immunomax on the immune measure in early age in mice BALB/c and C57Bl/6 strains. Was an establish with age depression immune response. Layer autoimmune response in old mice both strains increase was demonstrated. It was shown genetic determinate difference of immune response that is independent of animal's age. It was revealed depression of immune response that is remains in 3 months and 1 year after administration of immunetropic drugs. So changes of immunity in early age have consequences in later age periods (immunological imprinting). Results of our investigations showed that conclusion about effect of immunestimulators it's necessary to do carefully and weigh, taking into account changes in the development of immune system under drugs effect in early age.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОДУЛЯЦИИ ГЛУТАТИОНТРАНСФЕРАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ПОСТМИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ФРАКЦИИ МИОКАРДА КРЫС ВОЗНИКАЮЩИМИ ПРИ СТРЕССЕ ФАКТОРАМИ

Е. Р. Грабовецкая, В. В. Давыдов*

Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, 61077 Харьков
*Государственное учреждение “Институт охраны здоровья детей и подростков
АМН Украины”, 61153 Харьков

Для выявления причин возрастного изменения чувствительности сердца к действию повреждающих факторов стресса в опытах на 28 крысах-самцах линии Вистар разного возраста проведено сравнительное изучение особенностей сдвигов глутатионтрансферазной активности постмитохондриальной фракции сердца под влиянием снижения рН и содержания восстановленного глутатиона, а также повышения уровня глутарового альдегида и H_2O_2 . Показано, что с возрастом происходит постепенное повышение глутатионтрансферазной активности, которое сопровождается изменениями чувствительности фермента к ингибирующему влиянию ацидоза, глутарового альдегида и к снижению концентрации восстановленного глутатиона в среде инкубации.

Ключевые слова: глутатионтрансфераза, постмитохондриальная фракция миокарда, стресс, старение.

Исследованиями разных авторов было установлено, что в процессе индивидуального развития меняется чувствительность сердца к стрессу [4,14]. Однако механизм этого феномена до настоящего времени окончательно не изучен. Можно предположить, что в его основе лежит изменение функционирования ферментных систем, обеспечивающих защиту миокарда от

воздействия повреждающих факторов стресса. К подобным системам относится ферментативная система утилизации карбонильных продуктов [8], интенсивность образования которых возрастает в условиях стрессорной стимуляции свободнорадикальных процессов [14,15].

Основным путем катаболизма карбонильных продуктов обмена в клетках является их конъюгация с глутатионом в глутатионтрансферазной реакции [9]. Однако исследованию свойств глутатион-S-трансферазы в миокарде в процессе восходящего онтогенеза до настоящего времени не уделялось должного внимания. Детальное их изучение позволит оценить вклад данного фермента в возрастное изменение чувствительности сердца к стрессу и формирование возрастной патологии. Учитывая это, целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение особенностей модуляции глутатионтрансферазной активности в сердце крыс разного возраста под влиянием разных факторов.

Материал и методы. Работа выполнена на 28 крысах-самцах линии Вистар четырех возрастных групп: 1–1,5-месячные (ранний пубертат), 2–2-месячные (поздний пубертат), 3–12-месячные (взрослые половозрелые) и 4–24-месячные (старые).

Эвтаназию проводили под легким эфирным наркозом. Извлекали сердце и помещали в охлажденный изотонический раствор хлористого натрия. Миокард отмывали от крови, измельчали ножницами и гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе Поттера — Эльвегейма в соотношении 1:10 (масса/объем) с раствором, содержащим сахарозу (0,25 моль/л) и Трис (0,01 моль/л, рН 7,4). Гомогенат фильтровали через 4 слоя марли и центрифугировали 20 мин при 10000 g. Полученную надосадочную жидкость использовали в качестве постмитохондриальной фракции. Все процедуры проводили при 4–6 °С.

В постмитохондриальной фракции миокарда определяли активность глутатион-S-трансферазы [КФ 2.5.1.18.] [12]. Для этой цели 0,05 мл суспензии постмитохондриальной фракции вносили в спектрофотометрическую кювету с реакционной смесью, содержащей (конечные концентрации, моль/л) калий-фосфатный буфер (0,1, рН 6,5), динитрохлорбензол (0,001) и восстановленный глутатион (0,005). Скорость реакции измеряли при 340 нм на спектрофотометре СФ–46.

Концентрацию белка в пробах определяли по методу Лоури.

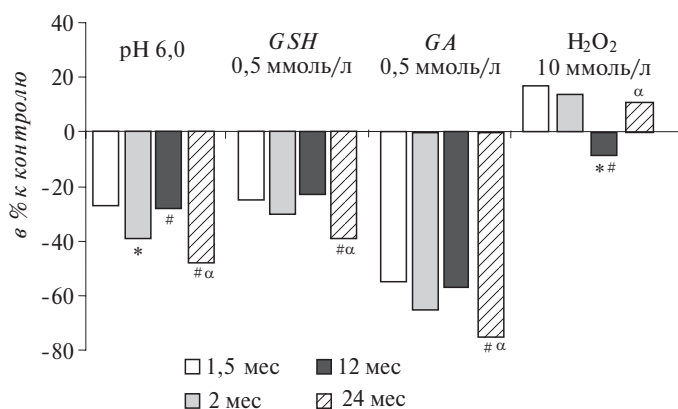
Результаты исследований статистически обрабатывали с использованием непараметрического метода Вилкоксона — Манна — Уитни.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что глутатионтрансферазная активность постмитохондриальной фракции миокарда с возрастом постепенно повышается и достигает максимальной величины у 24-месячных крыс. В основе этого может лежать изменение регуляторных свойств данного фермента, в связи с чем было

проведено исследование влияния некоторых регуляторов на активность глутатионтрансферазы сердца крыс разного возраста. Особый интерес в этом плане приобретает оценка эффекта регуляторных факторов, возникающих в миокарде в условиях стимуляции свободнорадикальных процессов [1,7], сопровождающейся повышением концентрации активных форм кислорода и накоплением карбонильных продуктов обмена (альдегидов) [2,6], а также в условиях снижения содержания восстановленного глутатиона [3,13] и ацидоза [1], которые возникают при стрессорном воздействии на организм. В связи с этим было проведено изучение глутатионтрансферазной активности постмитохондриальной фракции миокарда в реакционной смеси с уменьшенной концентрацией восстановленного глутатиона, сниженной рН, а также с добавлением в нее перекиси водорода и глутарового альдегида.

При снижении рН среды инкубации, а также уменьшении в ней концентрации восстановленного глутатиона и внесении в нее глутарового альдегида происходит выраженное снижение глутатионтрансферазной активности (таблица, рисунок). Максимальное проявление ингибирующего эффекта сопровождается внесением в реакционную смесь глутарового альдегида. Его причиной может быть ковалентная модификация полипептидной цепи за счет образования аддуктов типа шиффовых оснований при взаимодействии альдегида с включенными в ее состав лизиновыми остатками.

Проявление ингибирующего влияния альдегида на глутатионтрансферазную активность зависит от возраста животных. В максимальной мере оно выражено у старых крыс (см. рис.). У животных 1,5- и 12-месячного



Влияние различных факторов, возникающих при стрессе, на глутатионтрансферазную активность постмитохондриальной фракции миокарда крыс разного возраста (6 животных в каждой группе); * — $P < 0,05$ по сравнению с 1,5-месячными, # — $P < 0,05$ по сравнению с 2-месячными, α — $P < 0,05$ по сравнению с 12-месячными.

Таблица

Изменения глутатионтрансферазной активности постмитохондриальной фракции миокарда крыс разного возраста при модификации инкубационной среды, нмоль/(мин·мг белка)

Условия инкубации	1,5 мес	2 мес	12 мес	24 мес
Контроль (инкубационная среда)	1,7 ± 0,1	2,2 ± 0,2 [#]	2,7 ± 0,1 ^{#a}	6,1 ± 0,7 ^{#aβ}
pH 6,0	1,2 ± 0,1 [*]	1,3 ± 0,1 [*]	2,0 ± 0,1 ^{*#a}	3,2 ± 0,3 ^{*#β}
GSH, 0,5 ммоль/л	1,3 ± 0,1 [*]	1,5 ± 0,2 [*]	2,1 ± 0,1 ^{*#}	3,7 ± 1,0 ^{*#aβ}
GA, 0,5 ммоль/л	0,77 ± 0,05 [*]	0,8 ± 0,1 [*]	1,2 ± 0,1 ^{*a}	1,5 ± 0,1 ^{*a}
H ₂ O ₂ , 10 ммоль/л	2,0 ± 0,1	2,5 ± 0,1 [#]	2,5 ± 0,1 [#]	6,7 ± 0,1 ^{#aβ}

Примечания: GSH — восстановленный глутатион, GA — глутаровый альдегид; * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем данной возрастной группы, # — $P < 0,05$ по сравнению с 1,5-месячными, ^a — $P < 0,05$ по сравнению с 2-месячными, ^β — $P < 0,05$ по сравнению с 12-месячными.

возраста проявление ингибирующего влияния глутарового альдегида на глутатионтрансферазную активность имеет сходную величину и выражено в меньшей мере, чем у крыс других возрастных групп.

Глутатионтрансферазная активность постмитохондриальной фракции миокарда старых крыс проявляет большую, чем у животных других возрастных групп, чувствительность к ингибирующему влиянию ацидоза, а также к снижению в реакционной смеси концентрации восстановленного глутатиона (см. рис.). Обращает на себя внимание тот факт, что фермент из миокарда 1,5- и 12-месячных крыс обладает сравнительно большей устойчивостью к действию указанных факторов, чем у животных других возрастных групп.

Перекись водорода оказывает слабое активирующее влияние на глутатионтрансферазную активность постмитохондриальной фракции миокарда. Вместе с тем, этот эффект проявляется только у крыс пубертатного возраста (1,5 и 2 мес).

Таким образом, при старении происходит постепенное повышение глутатионтрансферазной активности в цитозоле миокардиальных клеток, которое сопровождается изменением лабильности фермента к действию регуляторных факторов. Наибольшую чувствительность к ингибирующему влиянию ацидоза и внесению в реакционную смесь глутарового альдегида, а также к снижению концентрации субстрата (восстановленного глутатиона) проявляет фермент из миокарда старых крыс. Кроме того, он утрачивает способность к активации под влиянием перекиси водорода. Учитывая это и принимая во внимание тот факт, что при старении в тканях внутренних органов происходят метаболические сдвиги, напоминающие таковые при стрессе (активация ПОЛ, истощение низкомолекулярных антиоксидантов, ацидоз), можно предположить возникновение в позднем онтогенезе предпосылок для ограничения в сердце скорости утили-

зации цитотоксических карбонильных продуктов обмена путем их конъюгации с глутатионом. Параллельное повышение глутатионтрансферазной активности цитозоля миокардиальных клеток, по всей вероятности, является проявлением компенсаторной реакции, направленной на ограничение негативных последствий накопления в сердце данных метаболитов. В ее основе может лежать возрастное изменение изоферментного спектра глутатионтрансферазы цитозоля за счет изменения экспрессии генов, кодирующих структуру представителей семейства этого фермента в позднем онтогенезе.

С изменением изоферментного спектра глутатионтрансферазы можно связать и модуляцию силы регуляторных воздействий на фермент у животных разных возрастных групп. Особого внимания при этом заслуживают сдвиги регуляторных свойств фермента, возникающие в возрасте позднего пубертата (2-мес). Схожесть в силе проявления регуляторных воздействий на глутатионтрансферазную активность постмитохондриальной фракции миокарда у этих и старых крыс можно объяснить характерными для этих возрастных периодов сдвигами эндокринной регуляции ввиду участия гормонов в контроле экспрессии генов ферментов, участвующих в катаболизме карбонильных продуктов обмена [5,10].

Возрастные особенности регуляции глутатионтрансферазной активности постмитохондриальной фракции миокарда способствуют ограничению скорости утилизации цитотоксических карбонильных продуктов метаболизма в миокарде при стрессе в позднем пубертате и у старых животных. Однако особенности реализации данного сдвига в изменении устойчивости сердца к действию повреждающих факторов стресса в эти периоды развития требуют проведения специальных исследований.

Исследования выполнены при поддержке Министерства образования и науки Украины (грант М/348-2008).

Литература

1. *Меерсон Ф. З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 270 с.
2. *Меньшиков Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К.* Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. — М.: Слово, 2006. — 556 с.
3. *Руденко В. В., Голобородько А. В., Редько А. В., Давыдов В. В.* Особенности изменения содержания глутатиона в мозге крыс при иммобилизационном стрессе // Укр. биохим. журн. — 2008. — **80**, № 1. — С. 100–103.
4. *Фролькис В. В., Безруков В. В., Кульчицкий О. К.* Старение и экспериментальная возрастная патология сердечно-сосудистой системы. — Киев: Наук. думка, 1994. — 320 с.
5. *Castellón E. A.* Influence of age, hormones and germ cells on glutathione S-transferase activity in cultured Sertoli cells // Internat. J. Androl.— 2001.— 22, № 1.— P. 49-55.
6. *Comporti M.* Lipid peroxidation and biogenic aldehydes: from the identification of 4-hydroxynonenal to further achievements in biopathology // Free Radic. Res. — 1998. — **28**, № 6. — P. 623–635.

7. Davydov V. V., Shvets V. N. Age-dependent differences in the stimulation of lipid peroxidation in the heart of rats during immobilization stress // *Exp. Gerontol.*— 2003. — **38**, № 6. — P. 693–698.
8. Davydov V. V., Dobaeva N. M., Bozhkov A. N. Possible role of alteration of aldehyde's scavenger enzymes during aging // *Exp. Gerontol.* — 2004. — **39**, № 1. — P. 11–16.
9. Esterbauer H., Schaur R. J., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes // *Free Radic. Biol. Med.* — 1991. — **11**, № 1. — P. 81–128.
10. Grant A., Staffas L., Mancowitz L. et al. Expression of rat aldehyde reductase AKR7A1: influence of age and sex and tissue-specific inducibility // *Biochem. Pharmacol.* — 2001. — **62**, № 11. — P. 1511–1519.
11. Lakatta E. G. Heart aging: a fly in the ointment // *Circ. Res.* — 2001. — **88**. — P. 984–986.
12. Mannervik B., Guthenberg C. Glutathione transferase. // *Methods Enzymology.*— 1981. — **77**. — P. 231–235.
13. Ozer M. K., Parlakpinar H., Cigremis Y. et al. Ischemia-reperfusion leads to depletion of glutathione content and augmentation of malondialdehyde production in the rat heart from overproduction of oxidants: can caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protect the heart? // *Mol. Cell. Biochem.*— 2005.- **273**, № 1-2.— P. 169-175.
14. Spiteller G. Lipid peroxidation in aging and age-dependent diseases // *Exp. Gerontol.* — 2001. — **36**, № 9.— P. 1425–1457.
15. Uchida K. Role of reactive aldehydes in cardiovascular disease // *Free Radic. Biol. Med.* — 2000. — **28**, №12. — P. 1685–1696

Поступила 04.11.2008.

AGE-DEPENDENT PECULIARITIES IN MODULATION OF GLUTATHIONE TRANSFERASE ACTIVITY IN THE POST-MITOCHONDRIAL FRACTION OF THE RAT'S MYOCARDIUM

E. R. Grabovetskaya, V. V. Davydov*

V. N. Karazin National University, 61077 Kharkov

*State Institution “Institute of Children and Adolescent
Health AMS Ukraine”, 61153 Kharkov

Comparative study of the peculiarities in modulation of glutathione transferase activity in the post-mitochondrial fraction of the myocardium of 28 male Wistar rats of various age was made following decrease of pH and of the content of reduced glutathione and increase of the level of glutaraldehyde and H₂O₂ to find out the reasons for an age-related change in the heart sensitivity to the effects of damaging stress factors. The results obtained an age-related gradual increase of glutathione transferase activity, accompanied with changes in the sensitivity of the enzyme to the inhibitory effect of acidosis and of glutaraldehyde and to the decrease in concentration of the reduced glutathione in the incubation medium.

УДК 591.17–139:612.7

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОМПАКТНОЙ КОСТИ КРЫС-САМЦОВ ЛИНИИ ВИСТАР

М. И. Левашов

Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины,
01024 Киев

Исследована динамика массы, состава и значений остеометрических параметров компактной кости 112 крыс-самцов линии Вистар в возрасте от 1 до 25 мес. Установлено, что в периоде постнатального развития пик костной массы бедренной кости достигается в возрасте около 12 мес и сохраняется таковым еще на протяжении 6–7 мес, после чего начинает постепенно снижаться. В динамике возрастных изменений костного баланса крысы можно выделить три периода: положительный (до 12 мес), стабильный (от 12 до 18–19 мес) и отрицательный (старше 18–19 мес). Возраст крыс в период стабильного баланса костной массы является оптимальным для моделирования различных метаболических нарушений в костной системе. По мере роста крысы в компактной кости происходят два взаимосвязанных процесса (увеличение минерализации и уменьшение степени гидратации костной ткани), которые завершаются при достижении возраста 12 мес. При развитии возрастной инволюции костной ткани, которая особенно отчетливо начинает проявляться у крыс в возрасте старше 18 мес, происходит постепенное уменьшение минерализации костной ткани и увеличение степени ее гидратации. Наличие тесной отрицательной корреляции между содержанием воды и минералов в костной ткани дает основание полагать, что определение гидратации кости может служить косвенным показателем степени ее де минерализации при старении.

Ключевые слова: компактная кость, возрастная инволюция.

Несмотря на то, что в морфологии и физиологии костной ткани крысы и человека имеются существенные различия [14,17,19,22], лабораторные

крысы линии Вистар широко используются в эксперименте для исследования механизмов физиологической и репаративной регенерации костной ткани, моделирования различных нарушений в опорно-двигательном аппарате, обусловленных гипокинезией, микрогравитацией, дисгормональными расстройствами, гиповитаминозами, голоданием и т. д. Среди факторов, оказывающих существенное влияние на воспроизводимость получаемых результатов, значительная роль отводится возрасту и полу экспериментальных животных, а также типу костной ткани, выбранной в качестве объекта исследований. В этой связи особый интерес представляет вопрос о характере возрастных изменений в костной системе крыс и степень их соответствия таковым изменениям у человека. К настоящему времени наиболее подробно исследованы возрастные изменения трабекулярной кости крыс-самок. Показано, что основные изменения, связанные с развитием синильного остеопороза, происходят в трабекулярной костной ткани, как наиболее чувствительной к недостатку эстрогенов и обладающей более высокими темпами ремоделирования. Аналогичные возрастные изменения отмечаются и у женщин. Однако исследования последних лет свидетельствуют о том, что возрастные изменения происходят не только в трабекулярной, но и компактной костной ткани. Причем, эти изменения отмечаются как у женщин, так и мужчин. В настоящее время дискутируются лишь темпы снижения минеральной плотности кортикальной кости. Если одни исследователи находят темпы ее снижения значительно меньшими (0,41–0,57 % в год), чем у трабекулярной (0,85–1,1 % в год) [7,16], то другие утверждают о том, что скорость потери компактной кости в процессе старения сопоставима с таковой трабекулярной кости [12,13] либо даже опережает ее [11,18]. Полагают, что варибельность данных о темпах возрастных изменений значений морфометрических показателей и минеральной плотности компактной костной ткани может быть обусловлена различиями в количестве и типе исследуемых костей, а также в точности использованных методов исследований [4–6, 20].

Другим важным аспектом рассматриваемой проблемы является вопрос о том, достигается ли у крысы пик костной массы (и если — да, то в каком возрасте это происходит?). Пиковая масса кости и пик минеральной плотности кости (ПМПК) — важные индикаторы активности метаболических процессов в костной ткани. Возраст достижения ПМПК чрезвычайно важен при сравнении результатов, полученных у человека и животных, а также для определения соответствия возраста крысы и человека в экспериментальных исследованиях. Некоторым исследователям удалось зафиксировать достижение пиковых величин костной массы и содержания минеральных и органических веществ в различных участках скелета крыс [8,15]. Однако четких сведений относительно того, в каком возрасте достигается ПМПК у крыс и когда начинается ее уменьшение, до настоящего времени не существует.

Цель работы — исследовать динамику массы, состава и остеометрических параметров компактной кости крыс-самцов линии Вистар на различных этапах постнатального онтогенеза и определить наиболее характерные периоды их изменений.

Материал и методы. Исследования выполнены на 112 лабораторных крысах-самцах линии Вистар в возрасте от 1 до 25 мес. Животные были получены из вивария Института физиологии НАН Украины в возрасте 1 мес и содержались в стандартных клетках со свободным доступом к воде и пище [3]. Максимальный возраст крыс, доживших до окончания эксперимента, составлял 25 мес. Животных выводили из эксперимента путем декапитации в условиях глубокого эфирного наркоза в возрасте 1,3,6,12,18,24 мес — по 8 крыс, в остальные месяцы — по 4 животных. Все манипуляции с крысами проводили в соответствии с требованиями биоэтики и принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей.

Объектом исследований служили целые бедренные кости, а также их диафизарные части (компактная кость). Протокол остеометрических исследований включал в себя определение следующих показателей: масса и длина бедренной кости, средний диаметр диафиза и костно-мозгового канала, толщина кортикального и субкортикального слоя диафиза, длина участка диафизарной части (препарата) бедренной кости [1,2]. Все остеометрические параметры определяли с помощью микрометра, оснащенного оптической системой с точностью измерений $\pm 0,01$ мм и допустимой ошибкой $\pm 0,004$ мм. Диаметры диафиза и костно-мозгового канала препаратов бедренной кости принимали равными средней арифметической величине их максимальных и минимальных значений. При определении объема препарата диафизарной части бедренной кости его рассматривали как конфокальный эллиптический цилиндр, имеющий определенную длину, наружный и внутренний диаметр. Плотность сухой кортикальной кости определяли путем деления массы сухого препарата на его объем.

Содержание минеральных, органических веществ и воды в костной ткани определяли гравиметрическим методом при температуре 20–22 °С и относительной влажности 75–80%. Исследование проводили в три этапа. На первом этапе препарат вынимали из 0,9% раствора натрия хлорида, тщательно промокали салфеткой и взвешивали на ТВ — 500 с точностью до ± 1 мг для определения "влажного веса". С помощью микрометра с оптической системой определяли линейные размеры препарата с точностью до $\pm 0,01$ мм. На втором этапе препарат высушивали в сушильном шкафу при температуре 105 °С до стабильного веса, после чего определяли его «сухой вес». На третьем этапе препарат сжигали в муфельной печи при температуре 700 °С в течение не менее 5 ч для удаления органических веществ и определяли количество золы. Количество воды в препарате рассчитывали как разность между массой влажного и сухого препарата, органических веществ —

как разность между массой сухого и озоленного препарата. Количество минеральных веществ приравнивали к содержанию золы. Полученные результаты представляли как в абсолютных величинах содержания вещества (мг), так и в относительных показателях в расчете на 1 г кости (мг/г), процентной доли (%) и содержания в единице объема препарата (мг/см³).

Достоверность различий средних величин определяли по *t*-критерию Стьюдента и *U*-критерию Вилкоксона — Манна — Уитни.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что масса тела крыс в первые 3 мес жизни возрастала более чем в 3 раза. В возрасте от 4 до 12 мес она продолжала возрастать, но более медленными темпами. В период от 12 до 18–19 мес изменения массы тела были незначительными, а в более старшем возрасте появлялась четко выраженная тенденция к ее уменьшению (рис. 1).

Масса бедренных костей крыс также наиболее значительно увеличивалась в течение первых 3 мес жизни (рис. 2). В дальнейшем темпы ее прироста постепенно уменьшались. К 12 мес масса бедренных костей достигала своего максимума, а у крыс старше 18–19 мес появлялась отчетливая тенденция к ее уменьшению, что свидетельствовало о начале возрастной инволюции костной ткани. Повишение массы бедренных костей в первые 6 мес жизни крыс было обусловлено как увеличением ее продольных и поперечных размеров, так и повышением минеральной плотности костной ткани.

Максимальные темпы роста длины бедренной кости отмечались в возрасте от 3 до 6 мес (см. рис. 2). В дальнейшем рост значений этого показателя существенно замедлялся, а после 12 мес практически полностью прекращался, что можно связать с закрытием эпифизарных зон роста кости.

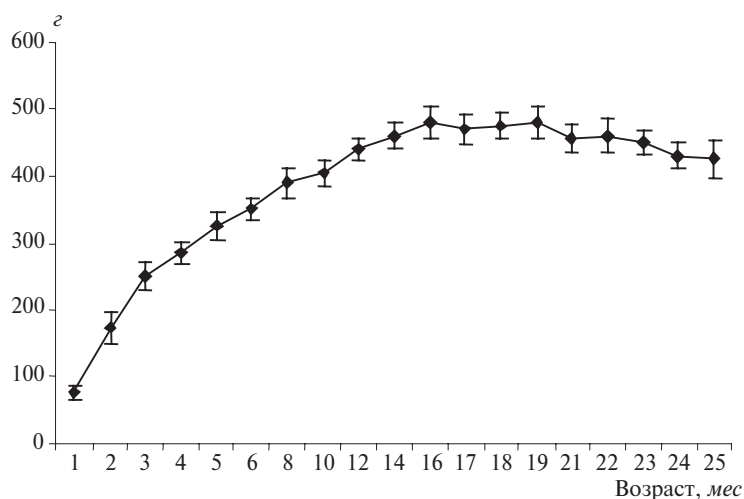


Рис. 1. Возрастная динамика массы тела крыс.

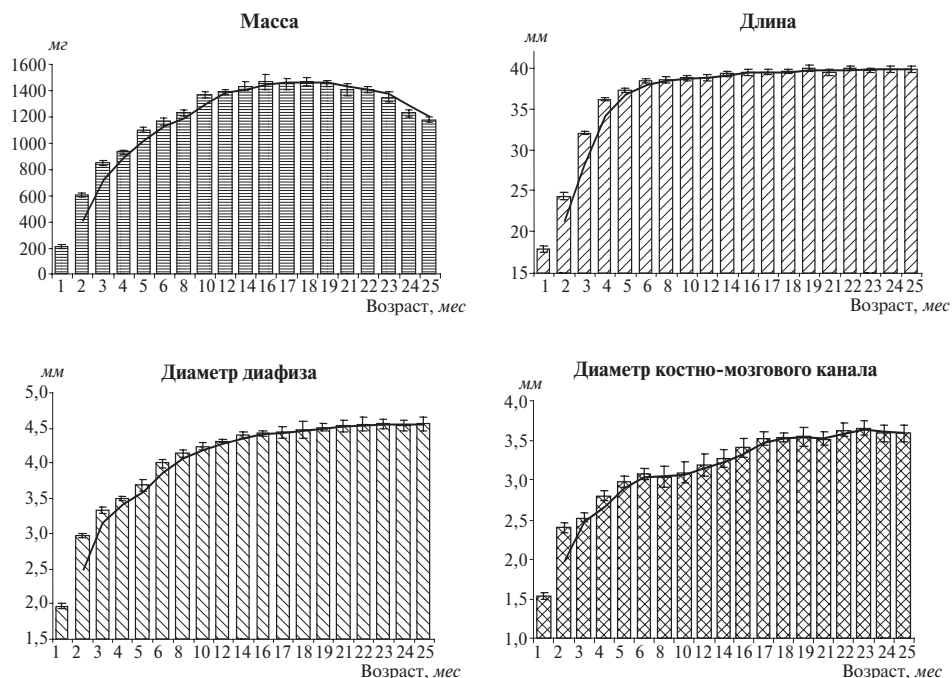


Рис. 2. Возрастная динамика массы, длины, диаметров диафиза и костно-мозгового канала бедренных костей крыс.

О высоких темпах периостальной аппозиции новой костной ткани у молодых крыс свидетельствовало достоверное увеличение диаметра диафиза бедренной кости (см. рис. 2). Хотя темпы периостального роста кости были значительно меньше темпов роста длины кости, его продолжительность была значительно большей. Только у крыс старше 18 мес периостальный рост кости существенно замедлялся, о чем свидетельствовало отсутствие достоверных различий в величине диаметра диафиза бедренных костей у крыс старшего возраста.

Диаметр костно-мозгового канала бедренной кости в период активного роста крыс (1–6 мес) возрастал наиболее значительно — на 100% (см. рис. 2). В возрасте от 6 до 12 мес его величина оставалась относительно стабильной, а в более старшем возрасте вновь начинала увеличиваться. Очевидно, в основе увеличения диаметра костно-мозгового канала в первую и вторую половину жизни крыс лежат разные механизмы. На первом этапе это обусловлено высокими темпами роста кости, а на втором этапе — изменением баланса процессов ремоделирования кости (а именно — активации процессов эндостальной резорбции и замедления темпов периостального формирования кости). Подтверждением этому служила и возрастная динамика толщины стенки и кортикального слоя диафиза, которые в первые 3–4 мес жизни крысы возросли более чем в 2 раза

(рис. 3). Затем темпы прироста поперечных размеров кости существенно замедлялись, а после 12-месячного возраста появлялась отчетливо выраженная тенденция к их уменьшению, которая у крыс старше 18 мес приобретала характер устойчивой закономерности. Характерно, что этот процесс сопровождался увеличением толщины субкортикального слоя. Подобная динамика значений остеометрических показателей указывала на то, что у старых крыс процессы периостального образования кости начинали отставать от процессов ее эндостальной резорбции, что приводило к увеличению диаметра костно-мозгового канала и субкортикального слоя при относительном уменьшении толщины кортикальной пластинки за счет ее rarefакции.

Таким образом, увеличение интенсивности эндостальной резорбции и замедление темпов периостальной аппозиции костной ткани у крыс старше 18 мес приводило к уменьшению толщины стенки диафиза бедренной кости и уменьшению ее массы, что свидетельствовало о начале развития старческой инволюции костной ткани. Анализ закономерностей значений возрастной динамики остеометрических параметров бедренных костей белых крыс позволял выделить наиболее характерные периоды их изменения. Они соответствовали возрасту 1–3 мес, 12 мес и старше 18 мес.

Результаты исследований возрастных изменений состава компактной кости показали, что массовая доля минеральных веществ в компактной кости крыс наиболее значительно возрастала в первые 3–4 мес жизни — с $(45,5 \pm 1,1)$ до $(56,7 \pm 1,6\%)$. По мере дальнейшего роста, вплоть до 8 мес, минерализация кости продолжала увеличиваться, но значительно меньшими темпами (рис. 4). В возрасте от 12 до 18 мес массовая доля минеральных веществ оставалась стабильно высокой — $(60,4 \pm 0,2\%)$ и $(59,0 \pm 0,2\%)$, соответственно, а после 18 мес отмечалась четко выраженная тенденция к ее уменьшению. У 24–25-месячных крыс массовая доля минеральных веществ в диафизе бедренной кости не превышала $(53,8 \pm 1,3\%)$. Общая направленность возрастной динамики массовой доли органических веществ была близка к динамике минеральных веществ, однако была выражена в значительно меньшей степени. Для компактной кости крыс раннего постнатального периода была характерна высокая степень гидратации. В возрасте 1 мес массовая доля воды достигала $(35,0 \pm 1,45\%)$. По мере роста животных массовая доля воды постепенно уменьшалась, достигая к 6-месячному возрасту минимального уровня — $(17,0 \pm 0,3\%)$, который сохранялся до 12–14-месячного возраста. У животных более старшего возраста массовая доля воды в компактной кости начинала постепенно возрастать, особенно существенно — после 18 мес. В результате у крыс в возрасте 24–25 мес содержание воды в костной ткани достигало $(26,4 \pm 1,35\%)$. Следует отметить, что в период активного роста крысы и увеличения костной массы (т. е. когда костный баланс остается положительным) моделирование метаболических нарушений и другой хронической патологии костной системы является чрезвычайно затруднительным.

Анализ возрастной динамики плотности препаратов компактной кости крыс показал, что она наиболее значительно возрастала в первые 3 мес жизни.

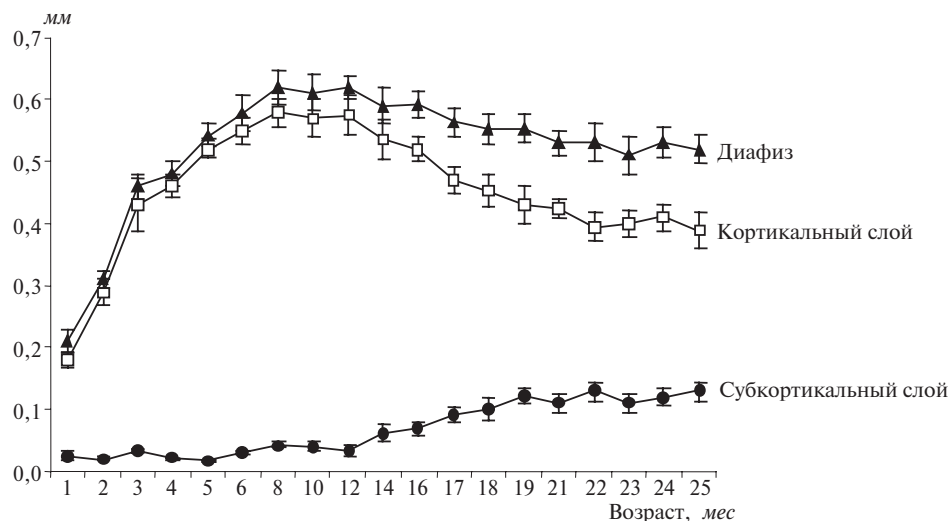


Рис. 3. Возрастная динамика толщины стенки диафиза, а также кортикального и субкортикального слоя бедренных костей крыс.

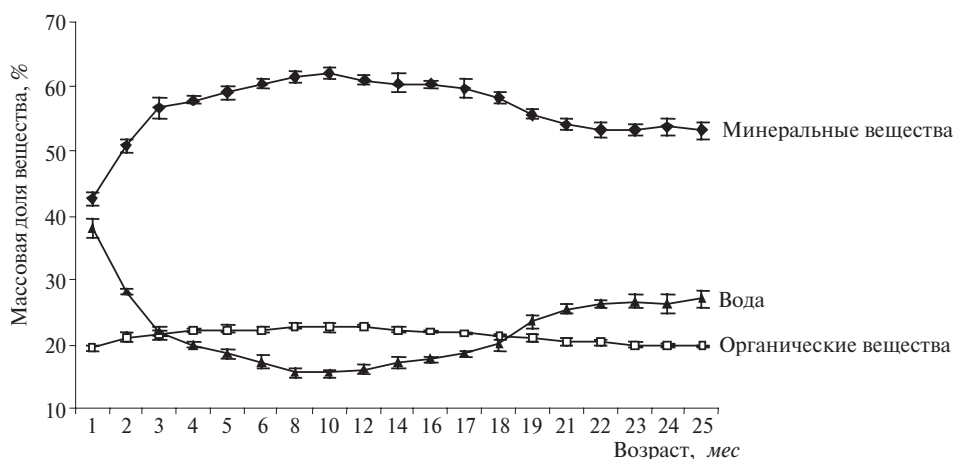


Рис. 4. Возрастная динамика состава диафизарной части свежесывленных бедренных костей крыс.

К 12-месячному возрасту плотность кости достигала своего максимума и оставалась таковой вплоть до 18–19 мес. В более старшем возрасте плотность компактной кости начинала постепенно уменьшаться (рис. 5). Однако даже у крыс, достигших возраста 24–25 мес, уменьшение плотности кости не превышало 8–9%. По данным некоторых авторов, уменьшение минеральной плотности бедренной кости может быть зафиксировано уже в возрасте 15 мес [20].

Корреляционный анализ показал, что между возрастными изменениями значений показателей гидратации и минерализации компактной кости крыс существовала выраженная отрицательная корреляция ($r = -0,894$, $P < 0,001$), тогда как между содержанием воды и органических веществ достоверной корреляции не прослеживалось. Показатели содержания органических и минеральных веществ также были связаны отрицательной корреляцией, однако степень ее выраженности была значительно меньшей ($r = -0,406$, $P < 0,05$). Корреляционный анализ подтвердил известные закономерности реципрокной взаимосвязи показателей минерализации и гидратации костной ткани.

Результаты проведенных исследований согласуются с существующими представлениями о том, что весовая нагрузка играет важную роль в процессах формирования и ремоделирования костной ткани, особенно на ранних стадиях постнатального онтогенеза. Действительно, наиболее значительный прирост как массы тела, так и массы бедренной кости у крыс отмечается в первые 3–4 мес жизни. Анализ возрастной динамики массы бедренной кости позволяет утверждать, что она достигает своего максимума (пика) примерно к 12 мес и поддерживается на этом уровне еще на протяжении 6–7 мес. У крыс старше 18–19 мес масса кости начинает постепенно уменьшаться. Аналогичную возрастную динамику имела и плотность диафиза бедренной кости. Установленные нами возрастные диапазоны изменений массы и плотности костной ткани диафиза бедренной кости близки к результатам исследования минеральной плотности кости, полученным с помощью метода периферической количественной компьютерной томографии [14]. По данным авторов, возрастные изменения общей минеральной плотности

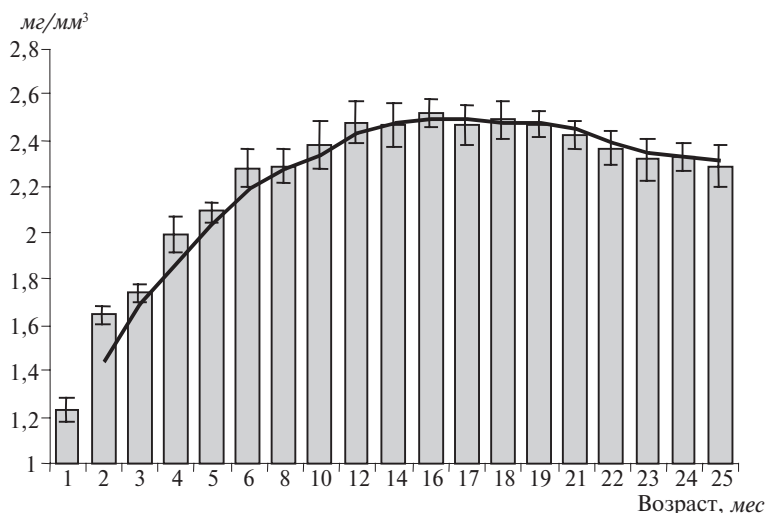


Рис. 5. Возрастная динамика плотности сухой диафизарной части бедренных костей крыс.

костей скелета были аналогичны таковым изменениям у человека, а минеральная плотность бедренных костей и содержание в них кальция достигали своего максимума в период между 6 и 21 мес [14,15]. Весьма характерно, что снижение минеральной плотности кортикальной костной ткани диафиза бедра в этих исследованиях было выражено в большей степени, чем в диафизе большеберцовой и плечевой кости.

Известно, что кости крысы на протяжении всей жизни животного сохраняют способность к росту, тогда как рост костей скелета человека происходит только в молодом возрасте. После 25 лет рост длины костей человека прекращается вследствие закрытия эпифизарных зон роста, и в них возможны только процессы физиологической перестройки (ремоделирования). Сохранение способности трубчатых костей крысы к росту их длины и к увеличению массы обусловлено тем, что эпифизарные зоны роста в костях крыс не закрываются на протяжении длительного времени [9]. Как показали наши исследования, наиболее значительный рост длины кости происходил в первые 3–4 мес жизни крысы. В дальнейшем темпы этого роста существенно замедляются, а после 18–19 мес рост кости практически полностью прекращался, что свидетельствовало о закрытии эпифизарных зон роста. Хотя по данным ряда исследователей, закрытие пластинки роста в дистальном эпифизе бедренной кости белых крыс начинается уже в возрасте 15–17 недель [9], сроки ее полной оссификации могут продолжаться более длительно. Как показали результаты наших исследований, в отличие от продольных поперечные размеры бедренной кости крыс увеличивались более умеренными темпами вплоть до возраста 12 мес. В дальнейшем темпы периостального роста кости существенно замедлялись, хотя общая тенденция к его увеличению сохранялась и у крыс более старшего возраста. Очевидно, что такая возрастная динамика диаметра диафиза бедренной кости отражала характерную особенность процессов ремоделирования костной ткани крыс, обеспечивающую поддержание периостального прироста кости вплоть до старческого возраста [21].

Полученные данные свидетельствуют о том, что в периоде постнатального развития крысы пик костной массы бедренной кости достигается в возрасте около 12 мес и сохраняется таковым еще на протяжении 6–7 мес, после чего начинает постепенно уменьшаться. В динамике возрастных изменений костного баланса крысы можно выделить три периода: положительный (до 12-месячного возраста), стабильный (от 12 до 18–19 мес) и отрицательный (старше 18–19 мес). Возраст крыс в период стабильного баланса костной массы (от 12 до 18–19 мес) является оптимальным для моделирования различных метаболических нарушений в костной системе.

В процессе роста в компактной кости крыс происходят два взаимосвязанных процесса — увеличение минерализации и уменьшение степени гидратации костной ткани, которые завершаются при достижении возраста 12 мес. По мере развития возрастной инволюция костной ткани, которая особенно отчетливо начинает проявляться у крыс в возрасте старше

18 мес, происходит постепенное уменьшение минерализации костной ткани и увеличение степени ее гидратации. Наличие тесной отрицательной корреляции между содержанием воды и минералов в костной ткани дает основание полагать, что определение гидратации кости может служить косвенным показателем степени ее деминерализации при старении.

Литература

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия: Руководство. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Алексеев В. П. Остеометрия. — М.: Наука, 1966. — 251 с.
3. Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А., Западнюк Б. В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. — Киев: Вища школа, 1983. — 383 с.
4. Bagi C. M., Wilkie D., Georgelos K. et al. Morphological and structural characteristics of the proximal femur in human and rat // *Bone*. — 1997. — 21. — P. 261–267.
5. Bak B., Jensen K. S. Standardization of tibial fracture in the rat // *Bone*. — 1992. — 13. — P. 289–295.
6. Baldock P. A. J., Moore R. J., Durbridge T. C., Morris H. A. Comparison of three methods for estimation of bone resorption following ovariectomy in the distal femur and the proximal tibia of the rat // *Bone*. — 1990. — 24. — P. 597–602.
7. Boomen S., Cheng X. G., Nijs J. et al. Factors associated with cortical and trabecular bone loss as quantified by peripheral computed tomography (pQCT) at the ultradistal radius in aging women // *Calcif. Tissue Int.* — 1997. — 60. — P. 164–170.
8. Fukuda S., Iida H. Age and sex-related changes in bone metabolism in normal rats and the effects in ovariectomized and orchidectomized rats at different age // *J. Jpn. Soc. Bone Morphom.* — 1991. — 1. — P. 89–94.
9. Fukuda S., Matsuoka O. Maturation process of secondary ossification centers in the rat and assessment of bone age // *Exp. Anim. (Tokyo)*. — 1979. — 28. — P. 1–9.
10. Fukuda S., Iida H. Age-related changes in bone mineral density, gross sectional area and the strength of long bones in the hind limbs and first lumbar vertebra in female wistar rats // *J. Vet. Med. Sci.* — 2004. — 66, № 7. — P. 755–760.
11. Grampp S., Jergas M., Lang P. et al. Quantitative CT assessment of thoracic lumbar spine and radius in patients with osteoporosis // *Am. J. Roentgenol.* — 1996. — 167, № 1. — P. 133–140.
12. Hasegava Y., Kushida K., Yamazaki K., Inoue T. Volumetric bone mineral density using peripheral quantitative computed tomography in Japanese women // *Osteoporos. Int.* — 1997. — 7, № 3. — P. 195–199.
13. Hernandez E. R., Revilla M., Seco C. et al. T score of trabecular and cortical bone in normal postmenopausal women // *Maturitas*. — 1998. — 29, № 2. — P. 173–178.
14. Iida H., Fukuda S. Age related changes in bone mineral density, cross-sectional area and strength at different skeletal sites in male rats // *J. Vet. Med. Sci.* — 2002. — 64, № 1. — P. 29–34.
15. Iida H., Fukuda S. Age related changes in bone weights and their components in rats // *Exp. Anim. (Tokyo)*. — 1993. — 42. — P. 349–356.
16. Ito M., Nakamura T., Tsurusaki K. et al. Effects of menopause on age-dependent bone loss in the axial and appendicular skeletons in healthy Japanese women // *Osteoporos. Int.* — 1999. — 10. — P. 377–383.
17. Jee W. S., Li X. J., Ke H. Z. The skeletal adaptation to mechanical usage in the rat // *Cells and Mater. (Suppl.)*. — 1991. — 1. — P. 19–24.

18. Martin J. C., Reid D. M. Radial bone mineral density and estimated rates of changes in normal Scottish Women: assessment by peripheral quantitative computed tomography // *Calcif. Tissue Int.* — 1999. — 64. — P. 126–132.
19. Miller S. C., Bowman B. M., Jee W. S. Available animal models of osteopenia—small and large // *Bone.* — 1995. — 17. — P. 117S–123S.
20. Sontag W. Age-dependent morphometric alteration in the distal femora of male and female rats // *Bone.* — 1992. — 13. — P. 297–310.
21. Sontag W. Quantative measurements of periosteal and cortical-endosteal bone formation and resorbition in the midshaft of male rat femur // *Bone.* — 1986. — 7. — P. 63–70.
22. Thompson D. D., Simmons H. A., Pirie C. M., Ke H. Z. FDA guidelines and animal models for osteoporosis // *Bone.* — 1995. — 17. — P. 125–133S.

Поступила 15.06.2009

AGE-DEPENDENT CHANGES IN THE COMPACT BONE OF MALE WISTAR RATS

M. I. Levashov

A. A. Bogomolets Institute of Physiology NAS Ukraine, 01024 Kyiv

The study of dynamics of mass, content and values of osteometric parameters of the compact bone of 112 male Wistar rats aged 1–25 months revealed the peak of the bone mass of the femoral bone to be attained at the age of 12 months. It remained unchanged during 6–7 months followed by a gradual decline. The following three periods can be distinguished in the dynamics of age changes in the rat bone mass: positive (up to 12 months), stable (12 to 18–19 months), and negative (above 18–19 months). The age of rats at the period of stable balance of the bone mass was found to be optimal for modeling various metabolic disturbances in the bone system. With the rat growth there occurred two interrelated processes in the compact bone, i.e. increase of mineralization and decrease of the hydration of the osseous tissue; both processes ended by the age of 12 months. With the development of age involution of the osseous tissue, which becomes especially marked in rats aged over 18 months, there was a gradual decrease of mineralization of the osseous tissue and increase of its hydration. The presence of close negative correlation between the content of water and minerals in the osseous tissue suggests that the determination of hydration of the osseous tissue might serve as an indirect indicator of the degree of bone demineralization during aging.

ГЕРИАТРИЯ

“Пробл. старения и долголетия”, 2009, 18, № 3. С. 312–322

УДК 616.24-07-085.001.4

КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ВІДЕОТОРАКОСКОПІЇ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ГРУДНОЇ ПОРОЖНИНИ У ХВОРИХ РІЗНОГО ВІКУ

М. С. Опанасенко, Б. М. Конік, М. Г. Палівода,
О. В. Терешкович, В. Б. Бичковський, М. І. Калениченко,
Р. С. Демус, Л. І. Леванда, В. А. Кононенко

Державна установа “Національний інститут фізйатрії і пульмонології імені
Ф. Г. Яновського АМН України”, 03680 Київ

Представлений клінічний досвід використання відеоторакоскопії (ВТС) для діагностики і лікування захворювань органів грудної порожнини у 99 хворих (56 чоловіків і 43 жінки) різного віку: 48 (48,5%) — 18–30 років, 33 (33,3%) — 31–50 років і 18 (18,2%) — старше 50 років. Наведено результати 99 ВТС-втручань пацієнтам як з діагностичною, так і з лікувальною метою. Із них "чистих" ВТС-втручань було виконано у 76 (76,8%) випадках, відеоасистовану торакотомію (ВАТ) — у 13 (13,1%) і ВТС з конверсією в торакотомію — у 10 (10,1%) випадках. Проаналізовані ускладнення при ВТС-втручаннях, а також висловлені думки про удосконалення техніки проведення даних операцій.

Ключові слова: відеоторакоскопія, захворювання органів грудної порожнини, вікові особливості діагностики та лікування.

Перші публікації про використання відеохірургічних методик у торакальній хірургії з'явилися в 40-х роках ХХ ст. У них йшлося про виконання

© М. С. Опанасенко (opanasenko@ifp.kiev.ua), Б. М. Конік, М. Г. Палівода,
О. В. Терешкович, В. Б. Бичковський, М. І. Калениченко, Р. С. Демус,
Л. І. Леванда, В. А. Кононенко, 2009.

торакокаустики (зруйнування плевральних злук при неефективному штучному пневмотораксі для лікування деструктивного туберкульозу легень) та симпактомії при долонному гіпергідрозі [11, 16]. Пізніше показання до проведення відеоторакоскопії (ВТС) розширились та її почали використовувати як для діагностики захворювань органів грудної порожнини, так і для хірургічного лікування грудної патології [8–10]. У нинішній час ВТС— операції виконуються при наступних захворюваннях:

- плевральні випоти неясної етіології;
- бульозна емфізема легень, рецидивуючий спонтанний пневмоторакс;
- пухлини і кісти середостіння;
- внутрішньогрудна лімфаденопатія неясної етіології;
- дисеміновані процеси в легенях неясної етіології;
- доброякісні та злоякісні пухлини легень;
- захворювання стравоходу (лейоміома, дивертикул стравоходу тощо);
- новоутворення плеври;
- згорнутий гемоторакс;
- туберкульоз легень, що підлягає хірургічному лікуванню.

Багато хто з торакальних хірургів піддають значним сумнівам використання ВТС, як альтернативу торакотомії. Проте вищенаведені показання до ВТС і поява великої кількості публікацій щодо ефективного використання даного методу в торакальній хірургії спонукає фахівців до удосконалення техніки виконання ВТС і застосування її не тільки при рутинних маніпуляціях (торакокаустика, біопсія плеври тощо), але й при складних хірургічних втручаннях (резекція легені різного об'єму, плевректомія з декортикацією, видалення пухлин межистіння) [1, 5, 6]. На жаль, багато торакальних клінік, маючи сучасну відеоторакоскопічну апаратуру, обмежуються проведенням лише рутинних оперативних маніпуляцій.

Слід розрізнити поняття ВТС, ВАТ (відеоасистована торакотомія) і ВТС із конверсією в торакотомію. ВТС виконується лише шляхом встановлення торакопортів, і всі маніпуляції у плевральній порожнині здійснюються за допомогою спеціального відеоторакоскопічного інструментарію. ВАТ передбачає проведення на певному етапі операції мініторакотомії (довжина розрізу — 3–5 см) для можливості безпосереднього візуального та інструментального контролю в глибині рани, а також для видалення патологічно змінених тканин із плевральної порожнини. Найчастіше ВАТ застосовується при видаленні частини легені, пристінкових гематом (наслідок пневмолізу), при плевректомії з декортикацією, механічній санації плевральної порожнини від значних нашарувань фібрину тощо. ВТС з конверсією в торакотомію — це вимушена маніпуляція, що виконується хірургом при неможливості обійтись торакопортами чи мініторакотомією [7, 17, 20]. Причиною виконання торакотомії при ВТС є або отримання нових інтраопераційних даних про стан органу, що оперується (масивні плевральні зрощення, поширення процесу на магістральні судини та ін.), або виникнення у цей час непередбачуваних ситуацій, що можуть загрожувати життю хворого (масивна кровотеча, значні паренхіматозні надриви паренхіми

легені, перфорація стравоходу чи діафрагми та ін.). Ефективність втручання багато в чому залежить від ступеня колапсу легені для достатнього огляду операційного поля і можливості маніпулювати у плевральній порожнині [2, 4, 12].

Мета роботи — ознайомити торакальних хірургів і лікарів інших спеціальностей з можливостями ВТС для діагностики і лікування захворювань органів грудної порожнини на прикладі результатів клініки.

Обстежувані та методи. Протягом останнього року в клініці було виконано 99 ВТС-втручань пацієнтам (56 чоловіків і 43 жінки) як з діагностичною, так і з лікувальною метою. Із них "чистих" ВТС-втручань було виконано 76 (76,8%), VAT — 13 (13,1%) і ВТС з конверсією в торакотомію — 10 (10,1%). Хворих у віці 18–30 років було 48 (48,5%), у віці 31–50 років — 33 (33,3%) і старше 50 років — 18 (18,2%).

Були вивчені матеріали цитологічного, мікробіологічного дослідження мокроти, плеврального випоту, а також біопсійні матеріали (цитологічне і морфологічне дослідження). Всім хворим проводилось рентгенологічне обстеження: багатоосьова рентгенографія і комп'ютерна томографія органів грудної порожнини. Різновидності ВТС-втручань, що були виконані в клініці, представлені в табл. 1.

Результати та їх обговорення. Як видно з табл. 1, найбільшу кількість ВТС-втручань проведено при плевральних випотах неясного генезу. Призначенням даної операції є не тільки біопсія плеври з діагностичною метою, а й пневмоліз з адекватним дрениванням плевральної порожнини. Діагностична ефективність ВТС-біопсії плеври становила 98%. Лише в одному випадку гістологічні заключення різних патогістологів не співпадали, а тому хворому була призначена превентивна протитуберкульозна терапія, так як клінічна картина була найбільш подібна до туберкульозного плевриту. У той же час, діагностична ефективність закритої трансторакальної біопсії плеври становить ~88,0%, а біопсії плеври при торакоскопії — ~92,0% (за даними клініки) [3]. ВТС при випітних плевритах виконували за загальноприйнятими правилами проведення торакоскопії, але в багатьох випадках були використані 4 нестандартні методики для вирішення поставлених задач.

1. Проводили передопераційне накладання діагностичного пневмотораксу з наступним виконанням спіральної комп'ютерної томографії. Оперативне втручання розпочиналося розтином м'яких тканин грудної клітки довжиною до 2 см на глибину до парієтальної плеври з наступним пальцевим проникненням у плевральну порожнину і частковим виконанням розділення плевральних злук. Після того встановлювався перший торакопорт з відеокамерою і визначалось місце вводу другого та третього торакопортів під пальпаторним та візуальним контролем. Дана методика дозволила покращити візуальний контроль зони операції, зменшити рівень технічних ускладнень виконання маніпуляцій, мінімізувати оперативну

Таблиця 1

Характер виконаних оперативних втручань, абс. (%)	
Вид оперативного втручання	Кількість випадків
ВТС	76 (76,8)
Біопсія плеври з пневмолізом	29 (29,6)
Біопсія плеври	21 (21,4)
Діагностична лімфонулектомія	10 (10,2)
Краєва резекція були	4 (4,1)
Біопсія легені	5 (5,1)
Санация емпієми плевральної порожнини	3 (3,1)
Біопсія новоутворень межистіння	2 (2,0)
Торакокаустика	1 (1,0)
Видалення кісти перикарду	1 (1,0)
ВАТ	13 (13,1)
Резекція верхньої частки правої легені	6 (6,2)
Біопсія легені	4 (4,1)
Резекція нижньої частки лівої легені	1 (1,0)
Резекція нижньої частки правої легені	1 (1,0)
Плевректомія з декортикацією	1 (1,0)
ВТС із конверсією в торакотомію	10 (10,1)
Плевректомія з декортикацією	3 (3,1)
Зупинка інтраплевральної кровотечі	2 (2,0)
Резекція верхньої частки лівої легені	2 (2,0)
Резекція нижньої частки правої легені	1 (1,0)
Ушивання канцероматозного дефекту легені	1 (1,0)
Ушивання дефекту стравоходу	1 (1,0)

травму, зменшити рівень інтра- та післяопераційних ускладнень, істотно скоротити тривалість операції. По даному способу відеооптимізації доступу отримано рішення про видачу патенту України на корисну модель від 20. 01. 2009 р. (заявка на корисну модель № U 2008 12484 від 24.10.08).

2. При вираженій ексудативній реакції плеври (особливо при туберкульозному плевриті) проводили апікальну плевректомію, що дозволяло істотно зменшити ексудацію з плевральної порожнини в післяопераційному періоді, провести раннє видалення дренажів і, як наслідок, забезпечити швидке повернення хворого до звичного режиму життя. Даний феномен пояснюється тим, що саме апікальна плевра має найбільш виражені ексудативні властивості, в той час як у нижніх відділах плевральної порожнини превалює всмоктувальна активність [6].

3. Звичайне дренивання плевральної порожнини двома дренажами обов'язково доповнювали встановленням мікроіригатору в місця найбільшого скупчення фібринових нашарувань для кращого розправлення легені в післяопераційному періоді і попередження формування осумку-

вання ексудату у важкодоступних місцях (міждольові борозни, передній або задній косто-діафрагмальний синуси).

4. При мікронадривах паренхіми легені внаслідок пневмолізу активну аспірацію повітря в першу добу після операції не використовували, а проводили підключення дренажів до системи Бюлау із введенням в дренажі антибіотика широкого спектру дії разом з 30% розчином димексиду. На другу добу після операції (після рентгенконтролю) застосовували аспіраційні системи для активного дорозправлення легені.

Нозологічні форми плевральних випотів з урахуванням гістологічного дослідження біоптатів плеври наведені в табл. 2. Перше місце в структурі етіології випотів посідає туберкульоз. Це пояснюється спеціалізацією медичного закладу, а також своєрідним контингентом хворих, який поступає в клініку на лікування. Справа в тому, що плевральні випоти неспецифічного генезу (пара — або метапневмонічні, при системних захворюваннях сполучної тканини та ін.), як правило, невеликі за об'ємом ексудату і добре піддаються лікуванню антибіотиками широкого спектру дії, чого не можна сказати про туберкульозні плеврити. А тому лікування неспецифічних плевритів відбувається переважно в терапевтичних відділеннях районних чи міських лікарень звичайно без проведення гістологічної верифікації діагнозу. Останній факт часто призводить до того, що дуже багато лікарів беруться за лікування плевральних випотів різноманітними антибактеріальними препаратами (в тому числі протитуберкульозними) протягом 2–3 тижнів, попередньо клінічно виставивши діагноз неспецифічного плевриту [1, 3, 19]. У разі наявності туберкульозного запалення плеври таке лікування не тільки не допомагає хворому, а навпаки — шкодить йому: зтягується час постановки діагнозу, "стирається" гістологічна картина специфічного запалення, розвивається хіміорезистентність мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів. Аналогічна ситуація складається з метастатичними плевритами: вони часто супроводжуються позалегеновими проявами онкологічного процесу і тому переважна їх кількість діагностується лікарями терапевтичних спеціальностей. І тільки при відсутності будь-яких проявів онкології таким пацієнтам виконується ВТС з метою верифікації діагнозу [13, 15]. Щодо трансудативних випотів (кардіогенний, нефрогенний, циротичний), то ми вважаємо за доцільне проводити

Таблиця 2

Етіологічна структура плевральних випотів, абс. (%)

Етіологія плевриту	Кількість випадків
Туберкульозний плеврит	26 (52,0)
Метастатичний плеврит	11 (22,0)
Неспецифічний метапневмонічний плеврит	6 (12,0)
Кардіогенний випіт	3 (6,0)
Нефрогенний випіт	1 (2,0)
Випіт при цирозі печінки	1 (2,0)
Плеврит при системному васкуліті	1 (2,0)
Плеврит невстановленої етіології	1 (2,0)

таким пацієнтам ВТС з біопсією плеври і адекватним дрениванням плевральної порожнини з наступною кардіотропною, гепатотропною і сечогінною терапією та проведенням плевродезу після досягнення максимального зниження ексудації. Найчастіше дана патологія зустрічається у людей похилого віку з вираженими супутніми захворюваннями, тому ВТС-втручання таким пацієнтам виконуються переважно під внутрішнім наркозом у комбінації з місцевою анестезією [3].

Ускладнення при ВТС-біопсії плеври і пневмолізі в даній групі пацієнтів спостерігалися в 6 (12%) випадках. У 3 (6%) з них було сповільнене розправлення легені в ранньому післяопераційному періоді, у 2 (4%) — незначна внутрішньоплевральна гематома і в 1 (2%) — залишкова плевральна порожнина з переходом в емпієму плеври. Перші два різновиди ускладнень були ліквідовані консервативними методами, а останнє — шляхом повторного оперативного втручання: через три доби після ВТС пацієнтові було проведено класичну плевректомію з декортикацією лівої легені. У задовільному стані хворий був виписаний з клініки через 24 доби.

Такі види оперативних втручань, як діагностична лімфонулектомія, краєва резекція були, біопсія легені, біопсія новоутворень межистиння в багатьох клініках України виконуються через торакотомний доступ, хоча ВТС-втручання, на нашу думку, має багато переваг:

- 1) менша кількість післяопераційних ускладнень;
- 2) невеликий травматизм оперативного втручання, що дозволяє проводити більш ранню мобілізацію хворого без перебування його в реанімаційному відділенні, а також розширювати показання для використання ВТС у літніх хворих та пацієнтів з обмеженими вітальними функціями;
- 3) зменшення строків перебування хворого в стаціонарі, а відповідно — зменшення кошторису на лікування;
- 4) задовільний косметичний ефект.

Уявлення багатьох пульмонологів про можливість діагностики етіології дисемінованих процесів у легенях лише на основі даних рентгенологічного і лабораторних методів дослідження є хибним. Безсумнівно, існують "класичні" випадки різної патології, коли навіть клініко-рентгенологічного обстеження достатньо для верифікації вірного діагнозу. Проте в більшості випадків при дисемінованих процесах легень встановити його етіологію дуже важко [14, 18]. На сьогоднішній день біопсія легені з гістологічним дослідженням є "золотим стандартом" у діагностиці даної патології. Результати гістологічного дослідження легеневиx біоптатів, отриманих при діагностичних ВТС або VAT з приводу легеневої дисемінація невідомого генезу, а також клінічні діагнози, які виставлялися хворим до операції з проведенням відповідного лікування, наведені в табл. 3.

Як видно з табл. 3, лише в 3 (33,3%) випадках до біопсії легені був правильно встановлений діагноз, тоді як в 6 (66,7%) випадках патологія була не верифікована, що призвело до помилкового лікування і прогресування процесу. Це ще раз підтверджує думку багатьох торакальних хірургів про те, що пацієнтам з будь-якою легеневою дисемінацією повинна проводитись

біопсія легені з гістологічним дослідженням біоптатів. У пацієнтів з групи спостереження, яким були виконані ВТС-чи VAT-біопсія легень, жодних ускладнень в післяопераційному періоді не було. Середній термін повернення до звичного режиму життя становив 5–8 діб.

Щодо VAT-резекцій частини легені чи плевректомії через мініторако-томний доступ, то слід відзначити, що такі оперативні втручання технічно є дуже складними; вони потребують від хірурга значної зосередженості, впевненості в своїх діях та ідеального знання анатомії. Дуже важливим моментом є високий рівень взаєморозуміння між хірургом та асистентом. Операція розпочинається виконанням мініторако-томії (довжина розрізу приблизно 5–6 см) або встановленням торакопорту для візуальної оцінки змін у плевральній порожнині та в легені [16]. Потім під контролем відеоторакоскопу хірург проводить маніпуляції в глибині операційної рани за загальноприйнятими правилами торакальної хірургії. Особливістю є лише те, що хірург не може проникнути в плевральну порожнину власною долонею через дуже малі розміри операційної рани. Оперативне втручання закінчується типово.

У групі спостереження було два випадки туберкульозу легень з тяжким субкомпенсованим цукровим діабетом першого типу. Після проведення курсу передопераційної підготовки ці хворі були прооперовані через мініторако-томний доступ з ВТС-підтримкою. Були виконані верхня лобектомія справа і нижня лобектомія зліва. Потрібно зазначити, що післяопераційний період у цих пацієнтів перебігав напрочуд легко, причому без жодних ознак декомпенсації цукрового діабету. Даний феномен можна пояснити невираженістю больового синдрому в післяопераційному періоді

Таблиця 3

Корекція діагнозу захворювань легень за даними ВТС- чи VAT-біопсії

Доопераційний діагноз (проведене лікування)	Діагноз за даними біопсії
Дисемінований туберкульоз легень (протитуберкульозна терапія протягом 3 міс)	Саркоїдоз легень
Дисемінований туберкульоз легень у фазі розпаду (протитуберкульозна терапія протягом 1 міс)	Ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт (ІФА)
ІФА (гормонотерапія без урахування активності аутоімунного процесу)	ІФА
ІФА (не проводилось)	Гістіоцитоз Х
Саркоїдоз легень (не проводилось)	Саркоїдоз легень
Полісегментарна пневмонія (антибіотикотерапія протягом 2 тижнів)	Канцероматоз легень
Канцероматоз легень (тривала хіміо- та променева терапія)	Туберкульоз легень
Канцероматоз легень (не проводилось)	Канцероматоз легень
Полікістоз легень — (спостереження за хворою протягом 6 міс)	Канцероматоз легень

з невеликою реакцією контрінсулярних гормонів на операційну травму.

У групі спостереження інтраопераційні ускладнення у вигляді пошкодження сегментарної артерії мали місце також у 2 (15,4%) випадках при виконанні VAT верхньої лобектомії справа. Об'єм крововтрати в одному випадку був 1,2 л, в другому — 0,8 л. У першому випадку було проведено конверсію в широку торакотомію із зупинкою кровотечі. Хворий в задовільному стані був виписаний із стаціонару через 3 тижня. У другому випадку вдалося зупинити кровотечу і виконати класичну лобектомію через мініторакотомію з VAT-підтримкою.

В одному випадку при VAT-видаленні великої нейрофіброми лівої плевральної порожнини трапився ятрогенний розрив стравоходу, через що хірург вдався до конверсії в широку торакотомію з поширеним ушиванням дефекту стравоходу. Хворий протягом 2 тижнів після операції харчувався через назогастральний зонд і через 4 тижня в задовільному стані був виписаний із стаціонару. Значення показника інтраопераційних ускладнень при VAT становило 23,1%, що є досить високим. Проте ми вважаємо, що подібні оперативні втручання необхідно всебічно вивчати, удосконалювати техніку їх проведення; адже такі переваги, як невеликий травматизм, рання мобілізація хворого, незначний косметичний дефект — це ті чинники, які завжди цікавили пацієнта перед тим як він зважався на операцію.

ВТС або ВТС із конверсією в торакотомію в клініці проводили з наступних причин:

1) виконання торакотомії після ВТС у частині випадків було прогнозованим (плевректомія з декортикацією при хронічному туберкульозному плевриті — 3 випадки, ушивання канцероматозного дефекту лівої легені — 1 випадок);

2) виконання торакотомії було спричинене інтраопераційною знахідкою зі зміною плану операції (резекція верхньої частки лівої легені з приводу псевдопухлини — 1 випадок, резекція верхньої частки лівої легені з приводу перфорації пухлини — 1 випадок, резекція нижньої частки правої легені з приводу тромбінфарктної пневмонії, ускладненої пневмоплевритом, — 1 випадок),

3) виконання торакотомії було неминучим через виникнення ургентної ситуації (зупинка інтраплевральної кровотечі — 2 випадки, ушивання дефекту стравоходу — 1 випадок).

У групі спостереження 1 (10%) пацієнт помер на другу добу після операції (була проведена резекція нижньої частки правої легені з приводу тромбінфарктної пневмонії, ускладненої пневмоплевритом). На аутопсії було діагностовано прогресуючий бактеріальний ендокардит з тотальним тромбозом усіх гілок легеневої артерії. У 9 (90%) пацієнтів, які перенесли конверсію ВТС або VAT в торакотомію не було жодних післяопераційних ускладнень.

Анестезіологічне забезпечення під час проведення ВТС-втручань має свої особливості, так як необхідно забезпечити оптимальні умови для технічного виконання операції та адекватного підтримання газообміну [4]. Показання до застосування препаратів для вводної анестезії та її підтримання істотно не відрізняються від загальних положень, розроблених в анестезіології. Інтубація є важливою складовою

загальної анестезії при ВТС-втручаннях, оскільки дуже часто застосовується методика однолегеневої вентиляції. Враховуючи економічну ситуацію в країні, використання двопросвітних трубок у клініці значно обмежене, і тому в основному використовуються звичайні однопросвітні ендотрахеальні трубки (діаметр просвіту — 7–8,5 см). Правильне ендобронхіальне положення такої трубки перевіряється шляхом спостереження за екскурсією грудної клітки, аускультациєю легень (дихальні шуми мають вислуховуватися над усіма полями тільки відповідної легені), при можливості виконання фібробронхоскопії [2]. У навмисно колабованій легені відсутня вентиляція, але зберігається перфузія крові, що призводить до виникнення шунтування крові та гіпоксемії. Тому важливим є створення умов для підтримання однолегеневої вентиляції із забезпеченням в дихальній суміші концентрації кисню на початку в межах 100 %, з подальшим зниженням до 50 %. Застосовуються, як правило, невеликі дихальні об'єми (4–6 мл/кг) та періодична санація бронхіального дерева мікроіригатором або за допомогою фібробронхоскопії. З метою досягнення кращого колапсу легені на боці операції в клініці застосовується наступна методика: проводиться преоксигенація 100 % киснем, потім чітко фіксована інтубаційна трубка від'єднується від апарату штучної вентиляції легень, здувається манжетка і легена обережно через торакопорт відповідними інструментами притискається декілька разів у бік межистіння. Покращенню колапсу легені також сприяє штучно створений напередодні операції пневмоторакс, але не завжди вдається забезпечити однолегеневу вентиляцію внаслідок гіпоксемії. У таких випадках застосовується дволегенева вентиляція з невеликими дихальними об'ємами (4–5 мл/кг) [4].

Висновки

1. ВТС-втручання є малотравматичними і перспективними методами хірургічного лікування захворювань органів грудної порожнини.
2. Для діагностики захворювань органів грудної порожнини ВТС в Україні застосовується не в повному об'ємі через погану обізнаність лікарів інших спеціальностей про можливості даного методу.
3. Легенева дисемінація та плевральні випоти неясної етіології потребують активної участі торакального хірурга в діагностичному процесі.
4. На даному етапі розвитку науки і техніки завданням торакальних хірургів є удосконалення прийомів виконання ВТС чи VAT, розробка нових методик хірургічного втручання, зниження інвазивності операцій на органах грудної порожнини.
5. Застосування ВТС розширює можливості впровадження доказової медицини (біопсія з гістологічним дослідженням) у літніх хворих та пацієнтів з обмеженими вітальними функціями.

Література

1. Дужий І. Д., Гресько І. Я. До оптимізації лікування хронічного плевриту // Тез. XII конгресу СФУЛТ (Івано-Франківськ, 25–28 вересня 2008 р.). — Івано-Франківськ, 2008. — С. 178.

2. *Морган Д. Э.* Клиническая анестезиология: Кн.2. Физиологические основы проведения анестезии.— М. — Бином, 2005. — 360 с.
3. *Опанасенко М. С.* Використання різних інструментальних методів для діагностики плевральних випотів неясної етіології // Укр. пульмонол. журн.— 2007. — № 3. — С. 77–78.
4. *Поллард Б. Д.* Руководство по клинической анестезиологии. — М.: МЕДпресс, 2006. — 912 с.
5. *Ребров А. П., Пономарева Е. Ю., Чеснокова Е. В.* Идиопатический фиброзирующий альвеолит в практике терапевта // Клини. мед. — 2002. — № 9. — С. 63–65.
6. *Фещенко Ю. І., Мельник В. М., Опанасенко М. С.* Спосіб лікування ексудативного плевриту: Пат. 61675 Україна, МПК6 А 61 В 17/00; заявник та власник патенту ДУ «Інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України». — № u2003032626; заявл. 26.03.03; опубл. 17.11.03. — Бюл. № 11.— 1 с.
7. *Яблонский П. К., Пищик В. Г.* Торакоскопия и другие инвазивные вмешательства // Респираторная медицина: Руководство / Под ред. А. Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Мед., 2007. — Т. 1. — С. 338–351.
8. *Яблонский П. К., Пищик В. Г., Нуралиев С. М. и др.* Торакоскопические операции при новообразованиях средостения // Вестник Санкт-Петербургского ун-та (серия 11).— 2008.— № 2.— С. 109–117.
9. *Ayed A. K.* Bilateral video-assisted thoracoscopic surgery for bilateral spontaneous pneumothorax // Chest.— 2002. — **122**, № 6.— P. 2234–2237.
10. *Ayed A. K., Al-Din H. J.* Video-assisted thoracoscopy versus thoracotomy for primary spontaneous pneumothorax: a randomized controlled trial // Med. Principles Pract.— 2000. — № 9. — P. 113–118.
11. *Giudicelli R., Thomas P., Lonjon T. et al.* Video-assisted minithoracotomy versus muscle sparing thoracotomy for performing lobectomy // Ann. Thorac. Surg. — 1994. — **58**. — P. 712–718.
12. *Hu J., Zhang C., Sun L.* Localization of small pulmonary nodules for videothoracoscopic surgery // ANZ J. Surg. — 2006. — **76**. — P. 649–651.
13. *Kaiser L. R., Shrager J. B.* Video-assisted thoracic surgery, the current state of the art // Am. J. Roentgenol. — 1995. — **165**. — P. 234–239.
14. *Kirby T., Mack M., Landreneau R., Rice T. W.* Lobectomy — video-assisted thoracic-surgery versus muscle-sparing thoracotomy — a randomized trial // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1995. — 109. — P. 997–1001.
15. *Lenglinger F. X., Schwarz C. D., Artmann W.* Localization of pulmonary nodules before thoracoscopic surgery: value of percutaneous staining with methylene blue // Am. J. Roentgenol. — 1994. — **163**. — P. 297–300.
16. *Loubani M., Lynch V.* Video assisted thoracoscopic bullectomy and acromycin pleurodesis: an effective treatment for spontaneous pneumothorax // Resp. Med. — 2000. — **94**, № 9. — P. 888–890.
17. *McKenna R., Wolf R., Brenner M. et al.* Is lobectomy by video-assisted thoracic surgery an adequate cancer operation? // Ann. Thorac. Surg. — 1998. — **66**.— P. 1903–1907.
18. *Ohbuchi T., Morikawa T., Takeuchi E. et al.* Lobectomy: video-assisted thoracic surgery versus posterolateral thoracotomy // Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1998. — **46**. — P. 519–522.
19. *Sugi K., Kaneda Y., Esato K.* Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer // World J. Surg. — 2000. — **24**. — P. 27–30.

20. *Tunaci A., Berkmen Y. M., Gokmen E.* Thoracic involvement in Behcet's disease: pathologic, clinical, and imaging features // *Am. J. Roentgenol.* — 1995. — **164.** — P. 51–62.

Надійшла 20.03.2009

**CLINICAL EXPERIENCE OF USING
VIDEOTHORACOSCOPY FOR DIAGNOSIS AND
TREATMENT OF DISEASES OF CHEST CAVITY
IN PATIENTS OF VARIOUS AGE**

**N. S. Opanasenco, B. N. Konik, N. G. Palivoda,
O. V. Tereshcovich, V. B. Bichkovskiy, M. I. Kalenichenko, R.
S. Demus, L. I. Levanda, V. A. Kononenko**

State Institution “F. G. Yanovsky National Institute of Phthiology and Pulmonology
AMS Ukraine”, 03680 Kyiv

Presented is a clinic experience of using videothoracoscopy (VTS) for diagnosis and treatment of pulmonology diseases in 99 patients (56 men and 43 women) of various age: 48 (48.5%) — aged 18-30, 33 (33.3%) — aged 31-50 and 18 (18.2%) — aged over 50, including the results of 99 VTS procedures performed for both diagnosis and treatment. Out of 76 (76.8%) "clean" VTS were performed, videoassisted thoracotomy — 13 (13.1%) and VTS with conversion to thoracotomy — 10 (10.1%). The complications during VTS procedure were analyzed and the ideas for improving technical aspect of performing these operations were described.

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ И ЭКОНОМИЧНОСТЬ РАБОТЫ СИСТЕМЫ ГЕМОДИНАМИКИ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Э. О. Асанов

Государственное учреждение "Институт геронтологии АМН Украины",
04114 Киев

Показано, что гипоксические тренировки 26 практически здоровых людей пожилого возраста повышают их толерантность к физической нагрузке, экономичность работы гемодинамики и оптимизируют процессы кардиореспираторного обеспечения физической нагрузки.

Ключевые слова: гипоксические тренировки, толерантность к физической нагрузке, гемодинамика, люди пожилого возраста.

Физическая работоспособность является интегральным показателем, отражающим адаптационные возможности и устойчивость организма к различным влияниям, в том числе к гипоксии [7, 12]. Уровень физической работоспособности определяет переносимость не только физических нагрузок, но и других экстремальных воздействий, в частности гипоксии [12]. При этом снижение устойчивости к гипоксии у людей пожилого возраста приводит к развитию ускоренного старения, создает предпосылки для развития патологических процессов и утяжеляет их протекание [4, 8, 11]. Поэтому повышение толерантности к физическим нагрузкам и экономичности гемодинамики у людей пожилого возраста способствовало бы повышению их устойчивости к действию гипоксии.

В связи с вышесказанным представляют интерес интервальные нормобарические гипоксические тренировки (ИНГТ) – дыхание воздухом с пониженной концентрацией кислорода при нормальном атмосферном давлении [3, 6, 9, 10, 13–16]. В результате комплекса адаптивных реакций в ответ на гипоксию ИНГТ повышают устойчивость организма к неблагоприятным факторам внешней среды, усиливают эффективность всех звеньев транспорта кислорода, оказывают позитивное влияние на иммунную систему, а также уменьшают побочные действия медикаментов [3, 6, 9, 10, 13–16]. Однако влияние ИНГТ на толерантность к физической нагрузке людей пожилого возраста изучено недостаточно.

Цель исследования – изучение влияния курсового применения ИНГТ на толерантность к физической нагрузке у людей пожилого возраста.

Обследуемые и методы. ИНГТ на аппаратном комплексе "Гипотрон" (Украина) под контролем содержания кислорода во вдыхаемом воздухе проходили 26 практически здоровых пожилых людей в возрасте 60–74 лет. Курс тренировок состоял из 10 ежедневных сеансов, каждый из которых включал в себя чередующиеся циклы 5-минутного дыхания гипоксической смесью и 5-минутного дыхания атмосферным воздухом (всего три 5-минутных цикла дыхания гипоксической смесью). Тренирующий уровень гипоксии подбирали индивидуально по описанной ранее методике [9].

Для определения физической трудоспособности (толерантности к физической нагрузке, к максимально переносимой нагрузке) и оценки реакции на физические нагрузки проводили велоэргометрию с частотой педалирования 50 об./мин в положении сидя. При этом осуществлялось постоянное мониторирование ЭКГ. В исходном состоянии и в периоде реституции регистрировали ЭКГ в 12 общепринятых отведениях на электрокардиографе "6-NEK-4" (Германия). При нагрузке мониторировали ЭКГ на телеэлектрокардиографе "Sirecust" ("Siemens", Германия) в отведении V_5 .

Оценку реакции на физическую нагрузку и толерантность к ней проводили в двух этапах:

1) стандартную нагрузку мощностью 50 Вт в течение 5 мин с анализом 5-минутного восстановительного периода (до восстановления основных гемодинамических параметров) проводили с целью оценки экономичности работы системы гемодинамики, показатели которой (частота сердечных сокращений – ЧСС и артериальное давление – АД) мониторировали каждые две минуты при нагрузке и на 1-, 3-, 5-й мин в период реституции;

2) непрерывно возрастающую физическую нагрузку проводили для определения максимальной физической работоспособности с линейным увеличением мощности на 12,5 Вт/мин; нагрузку прекращали при достижении общепринятых критериев (максимальной ЧСС, появлении признаков выраженного утомления, отказе пациента, появлении клинических и/или электрокардиографических признаков неадекватности нагрузки) [5].

С помощью аппарата "Oxycor-4" ("Minhart", Голландия) определяли потребление кислорода (VO_2) и минутный объем дыхания (VE).

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики и корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение. Как показали результаты проведенных исследований, ИНГТ оказывают положительное воздействие на организм пожилого человека, что проявляется в повышении толерантности к физическим нагрузкам (табл. 1). В то же время, несмотря на увеличение нагрузки, ЧСС, систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД, соответственно) на высоте нагрузки после курса ИНГТ не изменились (см. табл. 1), что свидетельствует о благоприятном влиянии ИНГТ на гемодинамическое обеспечение физической нагрузки. Действие ИНГТ может быть объяснено оптимизацией процессов транспорта и потребления кислорода.

Таблица 1

Влияние курса ИНГТ на толерантность к физической нагрузке у пожилых людей

Показатель	До ИНГТ	Сдвиг после ИНГТ
Максимально переносимая нагрузка, Вт	80,3±4,3	11,5±4,8*
САД на высоте нагрузки, мм рт. ст.	177,2± 6,4	5,7±4,9
ДАД на высоте нагрузки, мм рт. ст.	103,7±5,9	4,6±4,3
ЧСС на высоте нагрузки, мин ⁻¹	121,4 ±8,2	9,1±5,8

Примечание: * — достоверность сдвига <0,05.

Таблица 2

Влияние курса ИНГТ на экономичность кардиореспираторной системы у пожилых людей при стандартной физической нагрузке

Показатель	До ИНГТ	Сдвиг после ИНГТ
САД на высоте нагрузки, мм рт. ст.	166,1± 8,6	-7,7±1,4
ДАД на высоте нагрузки, мм рт. ст.	98,2±6,8	-9,1±2,2
ЧСС на высоте нагрузки, мин ⁻¹	109,6±6,1	-8,3±0,7
САД восст., с	274,5±8,9	-9,3±2,1
ДАД восст., с	270,8±9,7	-8,2±2,2
ЧСС восст., с	261,0±7,8	-7,8±1,8
VO_2 , л/мин	1,35±0,08	0,18±0,07
VE , л/мин	30,2±3,6	-3,4±1,4

Примечание: все сдвиги достоверны ($P<0,05$).

Обследования продемонстрировали снижение реакции сердечно-сосудистой системы пожилых людей на стандартную физическую нагрузку под влиянием ИНГТ (табл. 2). Так, у них уменьшился прирост ЧСС, САД и ДАД. Об улучшении процессов восстановления после стандартной физической нагрузки 50 Вт свидетельствует снижение времени восстановления ЧСС, САД и ДАД (см. табл. 2) а снижение $\dot{V}O_2$ — об экономизации функционирования кардиореспираторной системы под влиянием ИНГТ. Кроме того, применение ИНГТ способствовало снижению реакции вентилиции при стандартной физической нагрузке.

Полученные данные отражают улучшение кардиореспираторного обеспечения стандартной физической нагрузки у людей пожилого возраста под влиянием ИНГТ, что обусловлено снижением симпатической напряженности вегетативной нервной системы, улучшением микроциркуляции и функции эндотелия, улучшением регуляции системы кровообращения, повышением эффективности процессов тканевого дыхания [1–4, 6, 9, 10, 12–16]. Таким образом, применение ИНГТ может быть рекомендовано для повышения адаптационных возможностей организма людей пожилого возраста.

Литература

1. Асанов Э. О. Коррекция гипоксических нарушений в тканях у пожилых людей // Пробл. старения и долголетия. — 2007. — 16, № 3. — С. 262–266.
2. Асанов Э. О., Дужак Г. В. Влияние гипоксических тренировок на состояние микроциркуляции у людей пожилого возраста // Запорожский мед. журн. — 2006. — № 6. — С. 38–40.
3. Березовський В. А., Горбань Е. М., Левашов М. І., Сутковий А. Д. Технологія підвищення резистентності організму за допомогою гіпоксітерапії: Метод. рекомендації. — К.: МОЗ України, 2000. — 24 с.
4. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. — СПб.: ООО "ЭЛБИ — СПб", 2000. — 384 с.
5. Карпман В. Л., Белоцерковский З. Б., Гудков И. А. Тестирование в спортивной медицине. — М.: ФиС, 1988. — 208 с.
6. Колчинская А. З., Цыганова Т. Н., Остапенко Л. А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. — М.: Медицина, 2003. — 408 с.
7. Коркушко О. В., Иванов Л. А. Гипоксия и старение. — Киев: Наук. думка, 1980. — 276 с.
8. Коркушко О. В., Шатило В. Б., Ярошенко Ю. Т. Передчасне старіння: фактори ризику, діагностика, засоби попередження, метаболічна терапія: Бібліотечка практикуючого лікаря. — К.: Тов. ДСГ Лтд., 2003. — 52 с.
9. Коркушко О. В., Асанов Э. О., Шатило В. Б., Маковская Л. И. Эффективность интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пожилых людей // Пробл. старения и долголетия. — 2004. — 13, № 2. — С. 155–161.
10. Писарук А. В., Асанов Э. О. Влияние гипоксических тренировок на вегетативную регуляцию ритма сердца у пожилых людей // Пробл. старения и долголетия. — 2006. — 15, № 1. — С. 60–65.
11. Фролькис В. В. Старение: воспоминания о будущем // Лікування та діагностика. — 1998. — № 7. — С. 14–23.

12. Ярошенко Ю. Т. Максимальна фізична працездатність і вік: фактори, що її визначають, шляхи підвищення: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — К., 2004. — 44 с.
13. Foster G. E., McKenzie D. C., Milsom W. K., Sheel A. W. Effects of two protocols of intermittent hypoxia on human ventilatory, cardiovascular and cerebral responses to hypoxia // *J. Physiol.* — 2005. — **567**. — P. 689–699.
14. Levine B. D. Intermittent hypoxic training: fact and fancy // *High Alt. Med. Biol.* — 2002. — **3**, № 2. — P. 177–193.
15. Neubauer J. A. Invited review: Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia // *J. Appl. Physiol.* — 2001. — **90**, № 4. — P. 1593–1599.
16. Prabhakar N. R., Fields R. D., Baker T., Fletcher E. C. Intermittent hypoxia: cell to system // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2001. — **281**, № 3 — P. L524–528.

Поступила 04.03.2009

**EFFECTS OF HYPOXIC EXERCISE
ON THE TOLERANCE TO PHYSICAL LOAD AND
WORK EFFICIENCY OF THE SYSTEM
OF HEMODYNAMICS IN THE ELDERLY SUBJECTS**

E. O. Asanov

State Institution "Institute of Gerontology AMS Ukraine", 04114 Kyiv

Hypoxic exercise of 26 apparently healthy elderly subjects was shown to increase their tolerance to physical load, efficiency of work of hemodynamics and to optimize processes of cardio-respiratory control of physical load.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ СПІВВІДНОШЕННЯ РІВНЯ СИТУАТИВНОЇ ТРИВОЖНОСТІ ТА ЗНАЧЕНЬ ЦИТОГЕНЕТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЛІМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ

І. В. Болтіна

Інститут екогієни і токсикології ім. Л. І. Медведя МОЗ України,
03680 Київ

При обстеженні 200 осіб віком від 20 до 70 років відзначено зростання частоти аберацій хромосом, кількості анеуплоїдних і мультиаберантних клітин. За значеннями "норми" цитогенетических показників визначені відповідні бали ситуативної тривожності. У вікових групах від 20 до 60 років найнижчим відсоткам частоти аберацій хромосом, кількості анеуплоїдних та мультиаберантних клітин ("норма") відповідали бали ситуативної тривожності від 26 до 30. При низьких (14-20 балів) та високих (36-43 бали) рівнях ситуативної тривожності значення цитогенетичних показників були підвищеними. У віковій групі 61-70 років з підвищенням рівня ситуативної тривожності частота аберацій хромосом та кількість анеуплоїдних клітин зменшуються, а кількість мультиаберантних клітин залишається незмінно високою порівняно з попередніми віковими групами. Одержані дані є підставою при проведенні скринінгових психолого-генетичних досліджень спочатку масово визначати ситуативну тривожність, а потім формувати групи для подальших цитогенетичних досліджень.

Ключові слова: ситуативна тривожність, цитогенетичні показники лімфоцитів, вік.

Почуття віку багатогранне та має біологічну, соціальну та психологічну сторони. Відомо, що паспортний вік та суб'єктивна оцінка віку співпадають лише в 25% випадків [5]. Ці невідповідності мають зв'язок із психофізіологічними механізмами та соціально-психологічними чинниками, що формують вікову самооцінку [7].

Одним із показників психофізіологічного та соціально-гігієнічного моніторингу є рівень тривожності. Найчастіше тривожність розглядають як негативний стан, пов'язуючи її зі стресовими переживаннями. У ряді робіт [2, 9, 10, 18, 20, 21] розкривається зв'язок тривожності з особливостями нервової системи, енергетикою організму, розвитком психовегетативних і соматичних захворювань.

Стандартизовані опитувальники тривожності Спілбергера, які були застосовані у роботі, вимірюють тривожність як властивість особистості та як емоційний стан, що дозволяє оцінити загальний рівень соціальної (особистісної) та ситуативної (соматичної) тривожності [19]. Ранжування досліджених станів, проведені С. В. Биковим [6], показують більш високу діагностичність складових соціальної (особистісної) тривожності на відміну від психосоматичної (ситуативної) тривожності. Як вважають С. Ю. Алашеев та С. В. Биков [1], показники особистісної тривожності корелюють з різними демографічними та соціальними характеристиками опитуваних: статтю, рівнем доходів, стажем та ін. Якщо ця теза вірна, то показники тривожності здорових та хворих осіб повинні розрізнятися.

Ще одним із дослідників, Ю.В. Щербатих [21], була виказана думка що в ідеалі (у здорових осіб) і ситуативна і особистісна тривожність мають знаходитись на одному рівні.

У деяких даних літератури висвітлюється наявність генетичної схильності до тривожності [3, 11, 14, 16, 22]. Правда, ця схильність у людини виражена менше, ніж у тварин. Можливо, це пов'язано з більш складною організацією у людей переживання відчуття тривожності та його більшою соціальністю.

Але питання щодо вікових особливостей залежності психологічних показників від цитогенетичних потребує більш детального дослідження, що і стало метою даної роботи.

Обстежувані та методи. Обстежено 200 мешканців Києва віком від 20 до 70 років, які заперечували наявність у них онкологічних захворювань і яких було розподілено на 5 груп: 20–30 років (58 осіб), 31–40 років (63 особи), 41–50 років (40 осіб), 51–60 років (26 осіб), 61–70 років (13 осіб).

За допомогою анкетування (шкала тривожності Спілбергера) оцінювали ступінь ситуативної та особистісної тривожності. В обстежених також визначали цитогенетичні показники (частота аберацій, кількість анеуплоїдних та мультиаберантних клітин) в лімфоцитах периферичної крові. Культивування лімфоцитів та приготування препаратів хромосом виконували за стандартним напівмікрометодом [23] з модифікаціями, що прийняті в лабораторії мутагенезу. Відбір метафазних пластинок для цитогенетичного аналізу, класифікація та метод обліку аберацій хромосом були загальноприйнятими [8]. Для цитогенетичного аналізу використовували метафазні пластинки без перехрещень (46 ± 2). Враховували аберації хроматидного (одиначні фрагменти — хроматидні делеції, міжхроматидні обміни) та хромосомного (парні фрагменти — термінальні та інтерстиці-

альні делеції, кільцеві хромосоми, міжхромосомні обміни, в результаті яких утворюються дицентрики та аномальні моноцентрики) типів. Мультиаберантними клітинами вважали такі, які мали 3 і більше аберацій. Пробіли реєстрували, але до числа аберацій не включали. Критерієм відмінності пробілів від фрагментів було зміщення останніх відносно осі хроматиди. Анеуплоїдні клітини розподіляли на гіпоплоїдні, які мали від 24 до 44 хромосом, та гіперплоїдні, які мали більше 46 хромосом [4]. Проводили аналіз зашифрованих препаратів, пофарбованих рутинним методом. Від кожного індивідууму аналізували не менше 200 метафаз.

Статистичну обробку проводили згідно з *t*-критерієм Стьюдента — загальноприйнятою методикою [12].

Результати та їх обговорення. Збираючи літературу перед початком досліджень, увагу привернула серія статей про генетико-психологічні дослідження, які проведені Ф. І. Інґелем та Ю. О. Рєвазовою [10, 14]. Автори довели, що психологічні показники корелюють із цитогенетичними та рівнем забруднення навколишнього середовища.

Під час проведення дослідження були співставлені основні цитогенетичні показники і бали особистісної та ситуативної тривожності. Залежностей між цитогенетичними показниками і балами особистісної тривожності не було виявлено. Можна вважати, що це обумовлено тим фактом, що особистісна тривожність є доволі стійкою характеристикою, виявляючись перш за все як диспозиція, установка, індивідуальна властивість особи, яка залежить не стільки від характеристик несприятливих, стресових ситуацій, скільки від особливостей сприйняття і мотиваційно-емоційній сфері конкретної особи.

А от ситуативна тривожність виникає у будь-якої людини напередодні можливих неприємностей і життєвих ускладнень. Цей стан є не лише цілком нормальним, але і відіграє позитивну роль. Він виступає своєрідним мобілізуючим механізмом, що дозволяє людині серйозно і відповідально підійти до вирішення виникаючих проблем. Ненормальним є зниження ситуативної тривожності, коли людина серед серйозних обставин демонструє безладність і безвідповідальність, що найчастіше свідчить про інфантильну життєву позицію та недостатньо сформовану самосвідомість. Вважається, що ситуативна (або соматична) тривожність є показником здоров'я людини на даний момент [2]. Ця тривожність коригується як медикаментозними, так і психологічними засобами.

Згідно з даними різних авторів [15,17,21], загальна ситуативна тривожність у здорових осіб знаходиться у діапазоні від 28,4 до 39,0 балів, а у хворих із соматичною патологією (без онкопатології) — 39,3-65,7 балів. В обстежених нами осіб діапазон коливань ситуативної тривожності була у межах від 14,0 до 43,0 балів (таблиця). З віком збільшуються значення всіх цитогенетичних показників (див. табл.).

Для співставлення цитогенетичних показників та балів ситуативної тривожності слід було з'ясувати поняття "норми". Згідно з думкою О. В. По-

Співвідношення ситуативної тривожності та основних цитогенетичних показників у лімфоцитах периферичної крові в осіб різного віку, %

Ситуативна тривожність, бали	20–30 років	31–40 років	41–50 років	51–60 років	61–70 років
Частота аберацій					
14-20	2,80 ± 0,52	4,00 ± 0,62*	3,70 ± 0,60	3,63 ± 0,66	5,00 ± 1,09 [#]
21-25	2,83 ± 0,24	3,33 ± 0,46	3,42 ± 0,52	3,89 ± 0,46 [#]	4,50 ± 1,04 [#]
26-30	2,18 ± 0,25	2,82 ± 0,22	2,87 ± 0,29	3,30 ± 0,45	4,42 ± 0,59^{#αβ}
31-35	2,50 ± 0,35	3,12 ± 0,40	3,41 ± 0,49	3,35 ± 0,56	4,00 ± 0,80 [#]
36-43	2,75 ± 0,82	4,02 ± 0,88*	3,61 ± 1,07	3,83 ± 0,62	4,00 ± 0,80
Кількість анеуплоїдних клітин					
14-20	9,57 ± 0,43	12,40 ± 1,04 [#]	15,17 ± 1,04 ^{#α}	15,55 ± 0,82 ^{#α}	19,00 ± 1,96 ^{#αβγ}
21-25	8,80 ± 0,90	12,20 ± 0,76 [#]	13,33 ± 0,93 [#]	15,14 ± 0,91 ^{#α}	18,11 ± 1,63 ^{#αβγ}
26-30	8,70 ± 0,63	12,13 ± 0,84[#]	13,30 ± 0,95[#]	14,75 ± 1,25[#]	17,50 ± 1,90^{#α}
31-35	9,07 ± 0,50	13,04 ± 0,45 [#]	14,43 ± 2,01 [#]	15,20 ± 1,14 [#]	15,55 ± 1,46 ^{#α}
36-43	9,50 ± 1,43	15,08 ± 1,06 [#]	15,55 ± 0,62 [#]	15,50 ± 0,85 [#]	15,50 ± 0,90 [#]
Кількість мультиаберагантних клітин					
14-20	0,09 ± 0,04*	0,40 ± 0,20	0,50 ± 0,20*	0,61 ± 0,18	1,00 ± 0,50
21-25	0,10 ± 0,07*	0,40 ± 0,16	0,40 ± 0,20	0,50 ± 0,25	1,00 ± 0,28
26-30	0	0,16 ± 0,05	0,18 ± 0,07	0,38 ± 0,16	1,00 ± 0,50^{αβ}
31-35	0,10 ± 0,07*	0,17 ± 0,09	0,44 ± 0,18	0,40 ± 0,20	1,00 ± 0,41 ^α
36-43	0,10 ± 0,05*	0,40 ± 0,28	0,50 ± 0,25*	0,98 ± 0,57	1,00 ± 0,41

Примітки: * — $P \leq 0,05$ порівняно зі значеннями, що відповідають 26–30 балам ситуативної тривожності даної вікової групи у віці 20–60 років, # — $P \leq 0,05$ порівняно з групою 20-30 років, α — $P \leq 0,05$ порівняно з групою 31-40 років, β — $P \leq 0,05$ порівняно з групою 41-50 років, γ — $P \leq 0,05$ порівняно з групою 51-60 років.

пова: "норма (здоров'я) є оптимумом біологічної системи, тобто інтервал її оптимального функціонування. Іншими словами, нормально для людини те, що є для неї оптимально" [13]. Отже, ми шукаємо оптимальний інтервал значень як психологічних, так і цитогенетичних показників. У літературі немає чітко визначених рівнів показників ситуативної тривожності, які є оптимальними для людини, проте "норми" цитогенетичних показників чітко визначені — це, найнижчі значення частоти аберацій, кількості анеуплоїдних та мультиаберагантних клітин, які ми і будемо вважати "нормою" у вікових групах.

У вікових групах від 20 до 60 років найнижчим відсотком частоти аберацій хромосом, кількості анеуплоїдних та мультиаберагантних клітин відповідали бали ситуативної тривожності від 26 до 30. А при низьких (14–20 балів)

та високих (36–43 бали) рівнях ситуативної тривожності значення цитогенетичних показників були підвищеними.

У віковій групі 61–70 років картина дещо інакша. З підвищенням рівня ситуативної тривожності частота аберацій хромосом та кількість анеуплоїдних клітин зменшуються, а кількість мультиаберантних клітин залишається незмінно високою порівняно з попередніми віковими групами.

Отже, ці дані є підставою при проведенні скринінгових психолого-генетичних досліджень спочатку масово визначати ситуативну тривожність, а потім формувати групи для подальших цитогенетичних досліджень.

Література

1. Алашеев С. Ю., Быков С. В. Состояния тревожности у педагогов // Социол. журн. — 1999. — № 3–4. — С. 2–5.
2. Астапов В. М., Микадзе Ю. В. Психодиагностика и коррекция детей с нарушениями и отклонениями развития: Хрестоматия. — СПб.: Питер, 2001. — 365 с.
3. Белова А. П. Зрительное восприятие и особенности ЭЭГ при ситуативной и личностной тревожности // Психиатрия. — 2004. — № 4. — С. 3–8.
4. Болтина И. В. Метод подсчета анеуплоидных клеток при метафазном анализе абераций хромосом в культуре лимфоцитов периферической крови человека: Свідोцтво про реєстрацію авторських прав на твір. 2003. ПА № 8332. // Авторське право і суміжні права. — 2003. — № 4, Серія КВ № 6018. — С. 216–217.
5. Брагина К. Р. Изменения параметров психологического возраста у студентов за последние 10 лет и их связь с депрессивной симптоматикой // Архів психіатрії. — 2004. — 10, № 2. — С. 249–251.
6. Быков С. В. Образование и здоровье (по материалам исследования выпускников школ. Тольятти) // Социол. исследования. — 2000. — № 1. — С. 125–129.
7. Головаха Е. И., Кроник А. А. Психологическое время личности. — Киев: Наук. думка, 1984. — С. 173–175.
8. Захаров А. Ф., Бенюш В. А., Кулешов Н. П., Барановская Л. И. Хромосомы человека: Атлас. — М.: Медицина, 1982. — 263 с.
9. Ингель Ф. И., Ревазова Ю. А. Модификация эмоциональным стрессом мутагенных эффектов ксенобиотиков у животных и человека // Исследования по генетике: Вып. 12. — СПб.: Изд-во СПб. ун-та, 1999. — С. 86–103.
10. Ингель Ф. И., Прихожан А. М., Цуцман Т. Е., Ревазова Ю. А. Оценка глубины стресса и ее использование при проведении генетико — токсикологических исследований на людях // Вестн. РАМН. — 1997. — № 7. — С. 24–28.
11. Керкис Ю. Я., Раджабли С. И. Анеуплоидия в лейкоцитах периферической крови человека и мутационная теория старения // Цитология. — 1966. — № 8. — С. 282.
12. Минцер О. П., Угаров Б. Н., Власов В. В. Методы обработки медицинской информации. — Киев: Вища школа, 1991. — 271 с.
13. Попов А. В. Проблема терминологии в современной гомеопатии // <http://www.homeopat-ua.org/pr07.php>
14. Ревазова Ю. А., Ингель Ф. И., Цуцман Т. Е. и др. Опыт проведения генетического мониторинга загрязнения окружающей среды и генетического здоровья населения. // Вестн. РАМН. — 1997. — № 2. — С. 18–24.
15. Сарвир И. Н. Сравнительные данные экспериментально-психологического исследования личности больных гипертонической болезнью и ишемической

- болезнью сердца с анксиозными состояниями // Мед. исследования. — 2001. — 1, вып. 1. — С. 41–43.
16. *Свидерская Н. Е., Прудников В. Н., Антонов А. Г.* Особенности ЭЭГ-признаков тревожности у человека // Журн. высшей нервной деятельности. — 2001. — 51, № 2. — С. 32–36.
 17. *Тутер Н. В., Данилов А. Б.* Психологические особенности личности больных с комплексным регионарным болевым синдромом // editor@psychiatry.ua
 18. *Уразаева Ф. Х.* Психофизиологический мониторинг регионов с повышенным содержанием химических веществ в воде: Автореф. дис. д-ра психол. наук. — Уфа, 2002. — 42 с.
 19. *Хекхаузен Х.* Мотивация и деятельность: Пер. с нем. — В 2-х т. — М.: Педагогика, 1986. — 341 с.
 20. *Щербатых Ю. В.* Психология стресса и методы коррекции. — СПб.: Питер, 2008. — 256 с.
 21. *Щербатых Ю. В.* Экзаменационный стресс (диагностика, течение и коррекция). — Воронеж: ИАН, 2000. — 120 с.
 22. *Enoch M. A, Xu K., Ferro E. et al.* Genetic origin of anxiety in women: a role for a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism // Psychiatr. Genet. — 2003. — 13, № 1. — P. 1561–1568.
 23. *Hungerford D. A.* Leucocytes cultured from small inoculate of whole blood and preparation metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl // Stain Techn. — 1965. — 40. — P. 333–338.

Надійшла 11.02.2009

AGE PECULIARITIES OF RELATIONSHIPS BETWEEN THE LEVEL OF SITUATIONAL ANXIETY AND VALUES OF CYTOGENETIC INDICES IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES

I. V. Boltina

L. I. Medved Institute of Ecohygiene and Toxicology Ministry of Health
Ukraine, 03680 Kyiv

The results of investigation of 200 subjects aged 20–70 revealed an increase in the occurrence of chromosome aberrations, as well as in the number of aneuploid and multiaberrant cells. Based on the values of “norm” of cytogenetic indices specified were the respective points of situational anxiety. In the age groups of 20 to 60 years the points of situational anxiety of 26 to 30 corresponded to the lowest occurrence of chromosome aberrations and the number of aneuploid and multiaberrant cells (“norm”). At low (14–20 points) and high (36–43 points) levels of situational anxiety the values of cytogenetic indices were elevated. In the age group of 61–70 years with an increase of the level of situational anxiety the occurrence of chromosome aberrations and the number of aneuploid cells decreased, while the number of multiaberrant cells remained unchanged compared to younger age groups. The data obtained suggested the following sequence of the screening-like psychological and

СОЦИАЛЬНАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРОГИГИЕНА

“Пробл. старения и долголетия”, 2009, 18, № 3. — С. 334–341

УДК 362.6:614.2

ПОТРЕБИ ЛІТНІХ ЛЮДЕЙ У РІЗНИХ ВИДАХ МЕДИКО-СОЦІАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ В УМОВАХ ТЕРИТОРІАЛЬНОГО ЦЕНТРУ СОЦІАЛЬНОГО ОБСЛУГОВУВАННЯ ПЕНСІОНЕРІВ

В. В. Чайковська, Л. В. Єгорова

Державна установа “Інститут геронтології АМН України”,
04114 Київ

Проаналізовано потреби у різних видах медико-соціальної допомоги 2000 клієнтів різного віку територіальних центрів соціального обслуговування пенсіонерів (ТЦСОП). Відзначено зростання з віком на 12,5% потреб у медико-соціальній та соціально-побутовій реабілітаціях: з 62,5%, — у групі 60–69 років до 75% — у групі 80 років і старше. Встановлено, що 86% обстежених бажають отримувати медико-соціальну допомогу, проживаючи вдома, і лише 5,8% обирають довготривалий нагляд в інтернатних установах. Тому відділення медико-соціальної реабілітації ТЦСОП є пріоритетною формою організації медико-соціальної допомоги людям літнього та старечого віку.

Ключові слова: літні люди, медико-соціальна допомога, територіальний центр соціального обслуговування пенсіонерів.

В Україні розвиток та удосконалення реабілітаційної допомоги є об'єктивною необхідністю, зумовленою зміною характеру патології населення і зростанням розповсюженості хронічних захворювань, які призводять до інвалідизації, а також особливостями демографічної та екологічної ситуацій [7,8]. Інвалідність у працездатному та похилому віці — одна з прі-

оритетних зон уваги соціальної політики та медицини. У світі 10% громадян є інвалідами [4,14,20]. Не відрізняються значення цього показника і в різних регіонах України.

Постаріння населення, як і старіння кожної людини, супроводжується ростом залежності людей похилого віку від економічно та соціально активного населення [2,5,14]. Незадовільний стан здоров'я та матеріального забезпечення, зниження конкурентоспроможності на ринку праці — характерні риси життя значної частки людей літнього віку [19]. Це явище призводить до значного збільшення коефіцієнту демографічного навантаження на суспільство (відношення кількості непрацюючих до кількості працюючих) та лягає важким тягарем на економіку держави. Тому збереження здоров'я у старості набуває стратегічного значення; необхідно з'ясувати, наскільки воно залежить від способу життя (активного чи пасивного), харчування, досугу та зовнішніх чинників — матеріального забезпечення, охорони здоров'я, соціальних служб, родини та екології [2,3,18].

Створення закладів, у яких люди з функціональними розладами можуть відновити втрачені функції або отримати нові навички та соціально адаптуватися, передбачено у головних напрямках реформування вітчизняної соціальної галузі [1,7,10]. Профілактична реабілітація та відновлення втрачених фізичних функцій у людей похилого віку в цілому дає не тільки медико-соціальний ефект, але і має фінансову ефективність [9,16]. Міжнародними дослідженнями доведено, що за рахунок своєчасної реабілітації відбувається зниження потреб у подальшому лікуванні, зменшення періоду госпіталізації пацієнтів, викликів швидкої допомоги і навіть загальної смертності [11,15,17]. Тому пошук нових та удосконалення існуючих форм медичної допомоги, які істотно можуть зберегти та покращити здоров'я людей, набуває особливої актуальності [2,5]. Між тим, відчувається гостра потреба у науковому обґрунтуванні шляхів удосконалення діяльності відділень медико-соціальної реабілітації територіальних центрів соціального обслуговування пенсіонерів (ТЦСОП) з метою підвищення якості та ефективності надання медичної допомоги в умовах постаріння населення України [7]. На даний час у нашій країні, незважаючи на накопичений досвід роботи, відсутні єдині організаційно-методичні настанови з питань відновного лікування в умовах відділень медико-соціальної реабілітації ТЦСОП та офіційні документи, які визначають і регламентують їх роботу, а також штатні нормативи персоналу. Вивчення цих завдань потребує спеціального комплексного підходу, який складається не тільки з організаційно-методичного забезпечення роботи ТЦСОП, розробки індивідуальних програм реабілітаційної допомоги, але й врахування при їх реалізації специфічних потреб клієнтів цих центрів. Вікові зміни функціонального стану людей літнього віку та хронічна множинна захворюваність цієї верстви населення обумовлюють зниження рухової активності та здатності до самообслуговування, що формує високий рівень потреби у реабілітаційних медико-соціальних послугах [4,6]. Перенесені порушення мозгового кровообігу, серцева недостатність, патологічні зміни опорно-рухового апарату та інші вікзалежні хвороби викликають у старих людей почуття самотності,

залежності від сторонньої допомоги, тягаря для дітей та інших родичів тощо [12,13]. Все це позначається на пріоритеті напрямів реабілітаційних заходів.

Якість надання реабілітаційних послуг залежить від ступеня професійної підготовки персоналу медико-соціальних служб, тому важливою проблемою є підготовка кадрів з питань реабілітації в геріатрії. У даній статті відображено (по матеріалам опитувань) функціональні можливості лю-дей похилого віку (клієнтів ТЦСОП) та їх оцінка послуг, які надаються в умовах відділень медико-соціальної реабілітації ТЦСОП, у порівнянні з реальними потребами.

Мета роботи — аналіз потреб у різних видах медико-соціальної допомоги людей літнього та старечого віку — клієнтів ТЦСОП.

Обстежувані та методи. У 2007 р. за допомогою розробленої в Інституті геронтології автоматизованої експертної системи кількісної оцінки залежності літньої людини від медичної, соціально-побутової та психологічної допомоги (АЕСКОЗ) опитано 2000 клієнтів (17,9% чоловіків і 82,1% жінок) 3 київських (Дніпровського, Соломенського та №1 Шевченківського районів) та 1 регіонального (м. Рубіжне Луганської області) ТЦСОП. Обстежених було розподілено на 4 групи: 50–59 років, 60–69 років, 70–79 років, 80 років та старше.

Методика АЕСКОЗ забезпечує такі можливості:

— отримання інформації для прийняття рішення про організацію медико-соціальної допомоги літній людині (анкетування за 69 запитаннями у діалоговому режимі);

— визначення адекватності відповідей обстеженого (тест на психічну збереженість);

— кількісна оцінка за 100-бальною шкалою (у діапазоні індексу від 0 до 1) функціональних можливостей і ступеня залежності людини від допомоги за 10 складовими (станом фізичних можливостей — рухової активності та здатності до самообслуговування, соціальної активності, психологічного статусу, стану системи кровообігу, нервової, кістково-м'язової, сечостатевої систем, органів чуття, самооцінки здоров'я та користування медичними службами);

— розрахунок інтегрального індексу залежності (ІІЗ) і (відповідно до його значень) умовний розподіл обстежених за чотирма класами залежності від медико-соціальної допомоги;

— визначення адекватних класам залежності (стану здоров'я і функціональних можливостей пацієнта) рівнів медичної, соціальної і психологічної допомоги;

— формування переліку проведення необхідних заходів службам медичної і соціально-побутової допомоги щодо медичної, соціальної та психологічної реабілітації пацієнта;

— формування рекомендацій пацієнту у вигляді порад щодо існуючих можливостей користування медичними і соціальними закладами, консультативними службами (в тому числі по телефону), а також переліку

необхідних медичних обстежень, організації здорового способу життя, харчування тощо.

Результати та їх обговорення

Демографічні та соціальні характеристики опитаних. Виявлено, що послугами ТЦСОП користуються 7,7% людей віком 50–59 років, 16,5% — віком 60–69 років, 30,2% — віком 70–79 років, 45,7% — віком 80 років та старше. З них проживають самотньо 72,7% людей віком 50–59 років, 66,7% — віком 60–69 років, 76,5% — віком 70–79 років, 67,1% — віком 80 років та старше. Ці люди складають групу медико-соціального ризику та потребують заходів не тільки медичної, але і соціально-побутової реабілітації.

Відзначено, що в повікових категоріях немає істотних розбіжностей із загальною вибіркою.

Оцінка функціональних можливостей респондентів за результатами АЕСКОЗ.

При оцінці діяльності соціальних служб необхідно звертати увагу на існуючі медико-соціальні потреби літніх людей. У даному дослідженні було з'ясовано, наскільки вони задовольняються на теперешній час. Аналіз результатів обстеження потреб у медико-соціальній допомозі показав наступне:

— 18,3% клієнтів ТЦСОП мали потребу в періодичному спостереженні із щорічним проходженням медичних оглядів і курсом профілактичної реабілітації, але не потребували сторонньої допомоги при веденні домашнього господарства (I клас залежності від допомоги, ПЗ — від 0 до 0,49 за АЕСКОЗ);

— 55,1% обстежених мали потребу в активному медичному спостереженні з обов'язковим проходженням 1–2 рази в рік курсу відновної терапії у відділенні медико-соціальної реабілітації ТЦСОП та з необхідністю наближення торгових послуг і сфери обслуговування до місця проживання, періодичної сторонньої допомоги при проведенні робіт, які потребують фізичного навантаження (II клас залежності від допомоги, ПЗ — від 0,5 до 0,74 за АЕСКОЗ);

Таблиця 1

**Віковий розподіл клієнтів ТЦСОП
за класами залежності від медико-соціальної допомоги, %**

Група, років	I клас	II клас	III клас	IV клас
50-59	28,1	53,1	7,8	11,0
60-69	37,5	51,2	7,7	3,6
70-79	33,6	52,1	8,3	6,0
80 та старше	25,0	51,0	15,1	8,9
Серед всіх клієнтів	18,3	55,1	14,0	12,6

— 14% респондентів мали потребу в інтенсивному короткочасному стаціонарному лікуванні з наступним доліковуванням в амбулаторно-поліклінічній мережі (денних стаціонарах, стаціонарах вдома, реабілітаційному відділенні) та з необхідністю щоденної часткової побутової допомоги (III клас залежності від допомоги, ПЗ — від 0,75 до 0,94 за АЕСКОЗ);

— 12,6% обстежених мали потребу в лікуванні в гериатричному відділенні довгострокового перебування хронічних хворих, лікарні сестринського догляду або стаціонару вдома з організацією у повному обсязі постійної медичної та побутової допомоги (IV клас залежності від допомоги,

Таблиця 2

Індекси залежності від допомоги за окремими характеристиками організму клієнтів ТЦСОП

Показник (за АЕСКОЗ)	50-59 років	60-69 років	70-79 років	80 років та старше
Чоловіки				
Фізичні можливості	0,56 ± 0,02	0,33 ± 0,01***	0,37 ± 0,02***#	0,45 ± 0,01***#α
Соціальна активність	0,74 ± 0,03	0,68 ± 0,02	0,67 ± 0,01*	0,78 ± 0,03##α
Психологічний статус	0,38 ± 0,03	0,36 ± 0,01	0,31 ± 0,02*	0,36 ± 0,01
Серцево-судинна система	0,36 ± 0,01	0,48 ± 0,04*	0,53 ± 0,02**	0,61 ± 0,02***#α
Опорно-рухова система	0,67 ± 0,02	0,62 ± 0,03	0,58 ± 0,02*	0,65 ± 0,02α
Нервова система	0,41 ± 0,03	0,60 ± 0,02**	0,54 ± 0,05*	0,65 ± 0,04***α
Самооцінка здоров'я	0,65 ± 0,01	0,39 ± 0,02**	0,33 ± 0,01**	0,55 ± 0,03***#α
Користування медичними службами	0,61 ± 0,01	0,40 ± 0,01**	0,51 ± 0,02*#	0,63 ± 0,02##α
Жінки				
Фізичні можливості	0,50 ± 0,01	0,41 ± 0,02*β	0,48 ± 0,02*β	0,62 ± 0,04***#ααβ
Соціальна активність	0,68 ± 0,03	0,67 ± 0,02	0,71 ± 0,01	0,78 ± 0,03**α
Психологічний статус	0,36 ± 0,02	0,38 ± 0,03	0,35 ± 0,01	0,41 ± 0,03α
Серцево-судинна система	0,49 ± 0,01β	0,60 ± 0,03**ββ	0,61 ± 0,02**β	0,60 ± 0,03**
Опорно-рухова система	0,73 ± 0,02	0,66 ± 0,02*	0,69 ± 0,04β	0,74 ± 0,02*ββ
Нервова система	0,55 ± 0,03ββ	0,62 ± 0,02*	0,63 ± 0,02*β	0,67 ± 0,04**
Самооцінка здоров'я	0,56 ± 0,03β	0,42 ± 0,02*	0,50 ± 0,04*βββ	0,70 ± 0,02***#ααββ
Користування медичними службами	0,65 ± 0,02	0,57 ± 0,02*ββ	0,64 ± 0,01*ββ	0,68 ± 0,03#

Примітки: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$, *** — $P < 0,001$ порівняно з групою 50–59 років;

— $P < 0,05$, ## — $P < 0,01$, ### — $P < 0,001$ порівняно з групою 60–69 років;

α — $P < 0,05$, αα — $P < 0,01$, ααα — $P < 0,001$ порівняно з групою 70–79 років;

β — $P < 0,05$, ββ — $P < 0,01$, βββ — $P < 0,001$ порівняно з чоловіками.

ПЗ — від 0,95 до 1 за АЕСКОЗ); слід відзначити, що майже 100% з них проживають самотньо, і хоча отримують соціально-побутову допомогу від ТЦСОП, але не в змозі самостійно відвідувати поліклініку (тому єдиний вид медичної допомоги, який вони отримують, — це швидка медична допомога після її виклику).

У межах завдань дослідження був проаналізований розподіл обстежених за класами залежності з урахуванням віку (табл. 1).

Відзначено зростання на 12,5% потреб у медико-соціальній та соціально-побутовій реабілітаціях у людей віком 80 років та старше порівняно з особами віком 60–69 років. З віком люди потребують більшого обсягу медико-соціальної допомоги (особливо після 80 років), але можна відзначити, що частка людей молодше 60 років має схожі значення індексу залежності з особами віком 80 років і старше (табл. 2). На нашу думку, це явище пов'язане з тим, що деякі відносно молоді (50–59 років) клієнти ТЦСОП вже втратили здатність до самообслуговування і потребують особливої уваги з боку медичних працівників з питань їх медико-соціальної реабілітації для відновлення втрачених функцій та, можливо, подальшого їх перепрофілювання і спеціального працевлаштування.

Виявлено, що 31% усіх обстежених більш ніж 2 рази за останні 3 міс викликали швидку допомогу. Слід відзначити, що потреба у цьому збільшувалася з віком (більш всього викликів було у людей старше 80 років). Це може бути пов'язано, як зі станом здоров'я, вікзалежною хронічною патологією, так і з неадекватністю призначеного лікування. Серед опитаних 73% людей постійно приймають ті чи інші ліки; причому кількість призначених ліків збільшується з віком, а відповідний контроль їх прийому — відсутній.

Встановлено, що частка людей, які обслуговуються в ТЦСОП та мають обмежені і незадовільні функціональні можливості, становить 81,7%. Саме цей контингент є потенціальним об'єктом реабілітації та застосування медико-соціальних зусиль, спрямованих на відсув порога нездатності (погіршення здатності) до самообслуговування на більш пізній вік. Привертає увагу також, що 86% обстежених бажають отримувати медико-соціальну допомогу, проживаючи вдома, 8,2% найкращим для себе вважають проживання в квартирі у житловому будинку з комплексом медичних і соціальних послуг і лише 5,8% людей обрали б довготривалий медичний нагляд в умовах інтернату чи лікарні для хронічних хворих.

Література

1. *Бабанов С. А.* Пути оптимизации медицинской помощи населению // Пробл. соц. гигиены здравоохранения и истории медицины. — 2001. — № 3. — С. 30–32.
2. *Белоконь О. В.* Анализ медико-социального благополучия пожилых в России (функциональные способности и приоритеты по результатам опросов) // Успехи геронтологии. — 2006. — Вып. 19. — С. 129–146.

3. *Грузева Т. С.* Дослідження відмінностей у стані здоров'я населення залежно від рівня матеріального добробуту // Вісник соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. — 2003. — № 4. — С. 20–24.
4. *Карюхин Э. В.* Медико-социальные проблемы пожилых и старых людей // Клини. геронтол. — 1999. — 5, № 4. — С. 88–96.
5. *Маврина Э. А., Фомичева Т. В., Кузьмина О. В., Гинсбург М. В.* О состоянии и основных мероприятиях по оптимизации социального обслуживания в Республике Татарстан. — Казань, 2006. — 35 с.
6. *Москаленко В. Ф., Слабкий Г. О., Весельский В. П., Галиенко Л. І.* Організація медико-соціальної допомоги // Оцінка виконання міжгалузевої комплексної програми «Здоров'я нації» на 2002–2011 роки. — К., 2006. — С. 70–75.
7. *Москалець Г. М., Курчатова Г. В.,* Медико-соціальні проблеми вразливих верств населення (огляд літератури) // Вісник соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. — 2004. — № 1. — С. 10–19.
8. *Чайковська В. В., Хаджинова Н. А., Єгорова Л. В.* Потреби пацієнтів літнього віку в різних видах медичної допомоги в умовах амбулаторій загальної практики-сімейної медицини // 36. наук. праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. Вип. 16, кн. 2. — К., 2007. — С. 92–97.
9. *Ashton L.* Promoting the health and social care of older people: gaining a perspective from outside the U. K. // J. R. Soc. Promot. Health. — 2001. — 121, № 3. — P. 152–158.
10. *Chemali Z., Chahine L. M., Sibai A. M.* Older adult care in Lebanon: towards stronger and sustainable reforms // East Mediterr. Health J. — 2008. — 14, № 6. — P. 1466–1476.
11. *Damiani G., Federico B., Venditti A. et al.* Hospital discharge planning and continuity of care for aged people in an Italian local health unit: does the care-home model reduce hospital readmission and mortality rates? // BMC Health Serv. Res. — 2009. — 4. — P. 9–22.
12. *Elliott T. R.* Pezent GD Family caregivers of older persons in rehabilitation // NeuroRehabilitation. — 2008. — 23, № 5. — P. 439–446.
13. *Eriksson S., Fagerberg I.* Supervisor experiences of supervising nursing staff in the care of older people // J. Nurs. Manag. — 2008. — 16, № 7. — P. 876–882.
14. *Ferrucci L., Giallauria F., Guralnik J. M.* Epidemiology of aging // Radiol. Clin. North Am. — 2008. — 46, № 4. — P. 643–652.
15. *Fletcher K., Mant J.* A before and after study of the impact of Specialist Workers for Older People // J. Eval. Clin. Pract. — 2009. — 15, № 2. — P. 335–340.
16. *Forder J.* Long-term care and hospital utilization by older people: an analysis of substitution rates // Health Econ. — 2009. — 10. — P. 213–217.
17. *Gitlin L. N., Hauck W. W., Dennis M. P. et al.* Long-term effect on mortality of a home intervention that reduces functional difficulties in older adults: results from a randomized trial // J. Am. Geriatr. Soc. — 2009. — 57, № 3. — P. 476–481.
18. *Koch S.* Ubiquitous care in aging societies — a social challenge // Stud. Health Technol. Inform. — 2008. — 134. — P. 89–95.
19. *Lin P. C., Yen M., Fetzer S. J.* Quality of life in elders living alone in Taiwan // J. Clin. Nurs. — 2008. — 17, № 12. — P. 1610–1617.
20. *Lunenfeld B.* An Aging World — demographics and challenges // Gynecol. Endocrinol. — 2008. — 24, № 1. — P. 1–3.

Надійшла 13.04.2009

**THE NEEDS OF THE ELDERLY IN VARIOUS MEDICAL AND
SOCIAL SERVICES AT THE TERRITORIAL CENTER OF
SOCIAL CARE OF PENSIONERS**

V. V. Chaykovska, L. V. Yegorova,

State Institution "Institute of Gerontology AMS Ukraine",
04114 Kyiv

Analyzed are the needs of 2000 elderly customers in medical and social care at the territorial center of social care of pensioners (TCP). The needs in medical, social and domestic rehabilitation was found to increase by 12.5% with an increasing age of subjects: from 62.5% — in the group aged 60–69 to 75% — in the group aged 80+. 86% of respondents preferred homecare service or care service in day — center and only 5.8% preferred long-terms care at the hospital and nursing house. Therefore, the Department of Medical and Social Rehabilitation of the Territorial Center of Social Care of Pensioners is a priority form of organization of medical and social care for the elderly and old persons.

УДК 612.68

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА РОДИТЕЛЕЙ

И. Г. Герасимов

НИИ медицинских проблем семьи Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МЗ Украины, 83048 Донецк

Проанализирована продолжительность жизни детей в зависимости от возраста их родителей (отца и/или матери). Показано, что наибольшую продолжительность жизни имеют лица, пережившие 40 лет, у которых на момент их рождения мать и отец находились в возрасте 34,25–37,5 лет и 37,5–41 год, соответственно. Эти возрастные интервалы соответствуют оптимальному функциональному состоянию родителей и способствуют рождению детей с наиболее продолжительной жизнью. Кумулятивный эффект влияния функционального состояния обоих из родителей на продолжительность жизни детей не обнаружен.

Ключевые слова: дети, возраст родителей, продолжительность жизни.

Поиски закономерностей длительности жизни потомков (детей) в зависимости от продолжительности жизни родителей ведутся давно. При этом практически не учитывается такой важный фактор, как функциональное состояние родителей в период рождения или (что в общем случае неравнозначно) на момент зачатия ребенка. Несомненно, и по такой причине корреляция между маркерами, определяющими продолжительность жизни родителей и их потомков, наблюдается далеко не всегда [14, 20]. В данном случае ситуация осложняется еще и тем, что, как отмечала М. Лэмб [11], если и существует корреляция между продолжительностью жизни родителей и детей, то она не доказывает связь долголетия с наследственностью, так как причиной такого феномена могут быть факторы, обусловленные условиями жизни.

В случае когда возраст родителей рассматривается как фактор, определяющий продолжительность жизни потомков, выявляется, скорее, негативная корреляция: чем больше возраст матери после 40 лет, тем чаще возникает

наследственная патология у детей [15], что, несомненно, не увеличивает продолжительность их жизни. Впрочем, нижняя граница возраста родителей, после которого у потомков повышается частота возникновения врожденной патологии, составляет 35–45 лет в случае синдрома Дауна (трисомия 21) [3, 13]. Показана также корреляция с возрастом матери риска рождения ребенка с синдромом Эдвардса (трисомия 18) [5, 18] или с синдромом Пату (трисомия 13) [18]. У женщин старше 35 лет чаще рождаются дети с пороками развития ЦНС и другими пороками развития, а также увеличивается вероятность перинатальных потерь [17, 18]. По другим данным [2], рождение детей с аномалиями развития коррелирует с возрастом обоих родителей (женщины — 40 лет, мужчины — 45 лет). При этом риск мутаций увеличивается, если возраст отца превышает 30 лет [18]. Считают, что если женщине больше 35 лет, то повышается вероятность рождения ребенка с хромосомными болезнями [22], а, если мужчине — то с генными болезнями [3]. Однако и 35 лет для женщины может быть не минимальным возрастом, когда увеличивается риск рождения ребенка с аномалиями развития: у детей от первородящих женщин старше 28 лет статико-моторная недостаточность (неуклюжесть) встречается в 5 раз чаще по сравнению с детьми более молодых матерей [12, 21].

Завершая краткий анализ данных о негативном влиянии возраста родителей (в первую очередь — матери) на состояние здоровья (но не на продолжительность жизни) детей, можно заключить, что чем старше родители, тем больше патологий у детей и тем, очевидно, меньше продолжительность их жизни. Критическим в отношении рождения нормального потомства является возраст старше примерно 30 лет. При этом, насколько можно судить по данным литературы (исключая патологии), связь возраста родителей на момент рождения ребенка с продолжительностью жизни детей не рассматривалась. Поэтому не ясно, действительно ли увеличение возраста родителей (или одного из них) влияет на продолжительность жизни потомков при отсутствии патологий, и если влияет, то каким образом? В связи с этим важно определить, какой возрастной период жизни является оптимальным в отношении функционального состояния организма, которое определяет не только качество жизни родителей, но может определять и уровень функционирования систем потомства. На основании анализа интегрального показателя сердечно-сосудистой системы, являющегося эквивалентом термодинамической энтропии (энтропийного эквивалента), получены результаты, указывающие на то, что возраст в интервале 30–40 лет является оптимальным в отношении функционального состояния организма человека (как женщин, так и мужчин) [6, 8]. Поэтому в более общем виде предыдущий вопрос может быть сформулирован так: существует ли в отсутствие наследственных аномалий связь между функциональным состоянием родителей (отца или матери или обоих вместе) на момент зачатия (рождения) ребенка и продолжительностью жизни детей?

Положительный ответ на поставленный вопрос следует искать в первую очередь в связи с возрастом матери (что в случае млекопитающих,

может определяться передачей в зиготу цитоплазмы и митохондрий от яйцеклетки, но не от сперматозоида) [1, 16, 19]. Однако исключать влияние возраста отца на продолжительность жизни потомства *argiori* нет никаких оснований. Разумеется, поиск этих связей необходимо ограничить потомками, причинами смерти которых не были наследственные патологии. Последний фактор часто затруднительно учитывать при ретроспективном анализе, который можно провести только применительно к человеку. Однако имеются основания, согласно которым возраст потомков, данные о функциональном состоянии которых имеет смысл использовать для поиска обсуждаемых связей, можно определить в 40 лет и более по следующим причинам: после примерно 40 лет возрастная зависимость логарифма интенсивности смертности становится практически линейной [4], как мы полагаем, начинается старение организма как системы [7], а также уменьшается масса тела в популяции мужчин и женщин [9]. Приведенные факты позволяют интерпретировать возраст 40 лет как первый критический в процессе старения организма человека. В этом смысле вторым критическим возрастом является примерно 70 лет [9].

Цель работы — поиск закономерностей, которые могут отражать влияние функционального состояния, определяемого возрастом каждого из родителей в отдельности или обоих родителей вместе, на продолжительность жизни детей, проживших 40 и более лет.

Материал и методы. По данным с 1915 по 1960 гг. архивного отдела городского Дворца бракосочетания (г. Макеевка, Донецкая область, Украина) проанализирована продолжительность жизни умерших в возрасте не менее 40 лет (максимальный возраст — 94 года) 1131 потомка, родившихся от 1112 родительских пар, сведения о которых имелись в случае как отца, так и матери (сведения о 19 отцах не имелись). Возраст матерей на момент рождения детей находился в диапазоне 16–45 лет, отцов — 18–55 лет.

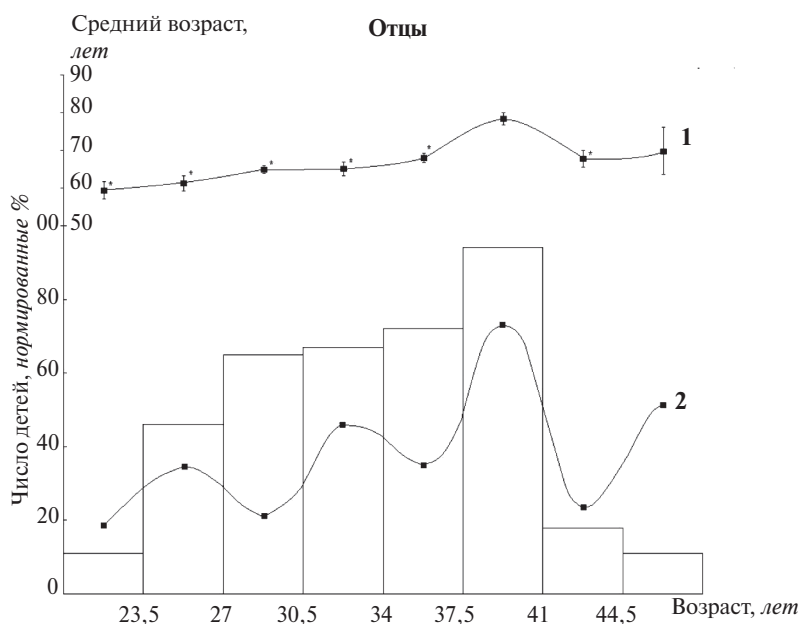
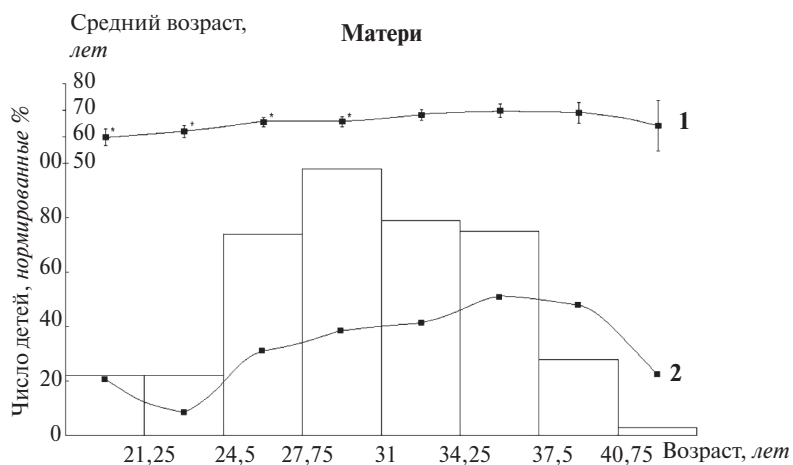
Расчет среднего ($M \pm m$) 95% доверительного интервала, сравнение различий двух выборок по критериям Стьюдента или Фишера, построение гистограмм по методике [10], корреляционный и регрессионный анализы проводили с помощью пакета программ "STATISTICA". Числа, полученные в результате построения гистограмм, нормировали следующим образом: численные значения количества родителей, приходящихся на данный возрастной интервал, делили на общее число родов, имевших место в каждом из таких интервалов. Найденные в результате построения гистограмм отрезки между соседними точками по шкале "возраст" будем называть "возрастные интервалы" или "интервалы", два и более возрастных интервала назовем "возрастные диапазоны" или "возрастные периоды" ("диапазоны" или "периоды").

Результаты и их обсуждение. Гистограмма распределения матерей по возрасту приведена на рисунке. Из 1131 ребенка, рожденного от 401 женщины, 35,5% пережили 70 лет и были в среднем возрасте ($74,5 \pm 4,0$) лет

(максимальный возраст — 94 года). Как видно из рисунка, наибольшее число этих матерей на момент рождения детей были в возрасте от 27,75 до 31 года при средней продолжительности жизни 98 (24,4%) детей ($73,8 \pm 3,5$) лет. При этом в диапазоне 24,5–37,5 лет число таких матерей в каждом из возрастных интервалов меньше, чем в указанном интервале (27,75–31 год), вне которого распределение оказывается практически равномерным: по 74–79 женщин (всего 228 чел., или 56,9% на три возрастных интервала); средний возраст смерти их детей — ($74,9 \pm 4,3$) лет. В остальные периоды (до 24,5 и после 37,5 лет) в каждом возрастном интервале количество матерей, дети которых пережили 70 лет, было намного меньше (всего 75 чел., или 18,7% на четыре возрастных интервала).

Гистограмма распределения отцов по возрасту на момент рождения детей, которые прожили 70 лет и более, также приведена на рисунке. Всего таких мужчин было 384 чел. (34,5% общего числа известных отцов). Большинство из них на момент рождения детей были в возрасте 37,5–41 год при средней продолжительности жизни 94 (24,5%) детей ($75,1 \pm 4,2$) лет. При этом в диапазоне 27–37,5 лет число отцов в каждом из возрастных интервалов меньше — 62–68 чел. (всего 204 чел., или 53,1% на три возрастных интервала), средний возраст смерти их детей — ($74,9 \pm 4,5$) лет. Их число еще более уменьшается, когда отцам на момент рождения ребенка было 23,5–27 лет (46 чел., или 12,0%); возраст смерти их детей — ($73,0 \pm 3,0$) лет. Вне указанных возрастных диапазонов (меньше 23,5 лет и больше 41 года) отцов, дети которых пережили 69 лет, было существенно меньше (всего 40 чел., или 10,4% на три возрастных интервала).

Следовательно, наибольшее число детей, переживших 70 лет, рождено от матерей или отцов, возраст которых 27,75–31 год и 37,5–41 год, соответственно. Для уточнения результатов рассчитывали для соответствующих возрастных интервалов средний возраст смерти детей, проживших 40 лет и более, и нормировали значения, полученные на гистограммах (см. рис.). Как видно из рисунка, наибольшее относительное число случаев, когда дети прожили 70 лет и более, приходится на возраст матерей 34,25–37,5 лет. Этот интервал находится во второй половине четвертого десятилетия жизни (30–40 лет), когда функциональное состояние организма человека может быть наилучшим [6–8]. По обе стороны от него вероятность родить ребенка, способного пережить 70 лет, закономерно убывает, причем при возрасте матери на момент рождения меньше 27,75 лет или больше 40,75 лет такая вероятность уменьшается весьма существенно. Увеличение значений этого показателя, когда матери меньше 21,25 года, очевидно, связано с уменьшением числа наблюдений (около 100) в этот период. Последний эффект не наблюдается для кривой среднего возраста смерти детей, проживших 40 лет и более (см. рис.). Он увеличивается от ($60 \pm 1,6$) лет, когда возраст матери на момент рождения меньше 21,25 года, и до ($70 \pm 1,4$) лет, когда возраст матери находится в интервале 34,25–37,5 лет, что согласуется с результатами нормирования (см. рис.).



Число детей, проживших 70 лет и более, в зависимости от распределения родителей по возрасту (гистограмма): 1 — средний возраст детей, переживших 40 лет; 2 — число детей, переживших 70 лет, нормированное по общему количеству родов; * — $P < 0,05$ по сравнению с максимальными значениями.

Затем средняя продолжительность жизни детей уменьшается до $(64 \pm 4,6)$ лет, когда матери старше 40,75 лет, но остается все же довольно высокой в интервале возраста матерей 37,5–40,5 лет, составляя $(69 \pm 2,0)$ лет.

Следовательно, наибольшая продолжительность жизни установлена у детей, родившихся от матерей в возрасте примерно 35–40 лет, находящихся в оптимальном функциональном состоянии. Разумеется, учитывая увеличивающееся число патологий у потомков, когда матери больше 30 лет, сделанное заключение относится лишь к детям, рожденным без патологии, то есть к пережившим 40 лет и умершим естественной смертью.

В случае отцов полученные результаты мало отличаются от результатов матерей. Как видно из рисунка, наибольшее относительное число детей, проживших 70 лет и более (среди общего их числа, переживших 40 лет), приходится на возрастной интервал 37,5–41 год. Его границы соответствуют, как и в случае матерей, второй половине четвертого десятилетия жизни, в котором функциональное состояние организма оказывается наилучшим [6–8]. За пределами указанного интервала уменьшение значений показателя происходит не столь закономерно, как в случае матерей. Причина его локального увеличения (например, когда отцу больше 44,5 лет и в некоторые другие возрастные интервалы) может быть такой же, как и в случае матерей моложе 21,25 года: число наблюдений в обсуждаемых интервалах меньше и составляет от нескольких десятков до полутора сотен. Действительно, средний возраст смерти детей, проживших 40 лет и более, изменяется закономерно, и максимальное его значение приходится на тот же интервал (37,5–41 год), что и в случае нормирования (см. рис.). За пределами этого интервала средний возраст детей, переживших 40 лет, закономерно уменьшается (исключение составляет период, когда отцам более 44,5 лет, в котором оказалось всего 21 наблюдение).

Следовательно, максимальную продолжительность жизни имеют дети, родившиеся от отцов в возрасте примерно 35–40 лет, находящихся в оптимальном в обсуждаемом смысле функциональном состоянии. При этом в возрастном интервале примерно 35–45 лет средняя продолжительность жизни детей также больше, чем за его пределами. Оговорки, сделанные в отношении матерей, сохраняют свою силу и в случае отцов: полученный результат относится лишь к детям, рожденным без патологии и умершим естественной смертью.

Как оказалось, возраст матери и возраст отца на момент рождения ребенка высоко коррелируют между собой ($r = 0,81$, $P < 0,05$). Уравнение соответствующей регрессии имеет следующий вид:

$$\text{Возраст отца (лет)} = 0,90 \times \text{возраст матери (лет)} \pm 5,965 \text{ (лет)}.$$

Согласно этому уравнению, возрастной интервал матерей (34,25–37,5 лет), при котором наблюдается наибольшая продолжительность жизни детей, соответствует возрастному интервалу отцов (36,8–39,7 лет), который мало отличается от полученного на основании анализа гистограмм (37,5–41 лет). Нетрудно заметить, что возрастные интервалы родителей, когда у них рождаются дети, прожившие 70 и более лет (при условии, что они пережили 40 лет), существенно отличаются от возрастного диапазона традиционно признанного в качестве оптимального в плане деторождения

(20–30 лет). Из общих соображений можно полагать, что потомки, способные прожить наиболее продолжительную жизнь, имеют лучшее по сравнению с другими функциональное состояние, в том числе на момент рождения. Это может быть обусловлено тем, что их родители на момент рождения (или, скорее, зачатия — матери и отцы и в период беременности — матери) находились в наилучшем (возможно, оптимальном) функциональном состоянии. Следовательно, в исследованной выборке функциональное состояние родителей, когда рождаются дети, получающие возможность прожить большее число лет (при условии, что они пережили 40 лет), является наилучшим в случае отцов в возрасте 37,5–41 год и матерей в возрасте 34,25–37,5 лет. Некоторое несовпадение найденных возрастных интервалов может быть обусловлено методом построения гистограмм, который, к сожалению, не позволяет оценить доверительные интервалы полученных значений.

Итак, если функциональное состояние обоих родителей на момент рождения детей оказывается оптимальным в обсуждаемом смысле, то средняя продолжительность жизни детей, переживших 70 лет, составляет $(74,5 \pm 4,2)$ лет (36 чел.). При наилучшем функциональном состоянии отцов эта величина составляет $(75,1 \pm 4,2)$ лет, а матерей — $(73,8 \pm 3,55)$ лет. При этом нормированное значение оказывается равным 0,67, приближаясь к соответствующему отцовскому (0,72) и превосходя материнское (0,53). Если же поставить в соответствие наилучшему функциональному состоянию родителей продолжительность жизни детей, проживших 40 лет и более, то она составляет $(71 \pm 7,4)$ лет, что несколько выше (хотя и недостоверно) найденной по всей выборке — $(66 \pm 8,5)$ лет ($P < 0,2$). Следовательно, наилучшему (или даже оптимальному) для деторождения функциональному состоянию родителей соответствует наибольшая продолжительность жизни детей, переживших как 70 лет, так и 40 лет.

Совокупность этих данных указывает прежде всего на отсутствие влияния кумулятивного эффекта оптимального функционального состояния обоих родителей на продолжительность жизни детей. Иными словами, для обеспечения наибольшей продолжительности жизни детей (в том случае, когда они прожили 40 лет и более) достаточно, чтобы мать была в возрасте 34,25–37,5 лет или отец в возрасте 37,5–41 год. Тем не менее, не исключено, что кумулятивный эффект влияния функционального состояния родителей может проявиться в том случае, когда один из них находится в оптимальном возрасте, а другой — в близком к таковому. Однако в том случае когда возраст отцов находится в интервале 37,5–41 год, а матерей — в интервале 34,25–37,5 лет, средний возраст рожденных ими детей, переживших 70 лет, составляет $(75 \pm 4,4)$ лет (44 чел.), а детей, проживших 40 и более лет — $(69 \pm 7,4)$ лет (88 чел.); нормированная величина равна 0,55. Полученный результат еще раз указывает на то, что в исследованных возрастных интервалах отсутствует кумулятивный эффект влияния функционального состояния каждого из родителей на продолжительность жизни детей. Тем не менее, однозначный вывод о кумулятивном влиянии функ-

ционального состояния обоих родителей в момент рождения на продолжительность жизни детей остается открытым.

Подчеркнем, что возрастные интервалы мужчин (37,5–41 год) и женщин (34,25–37,5 лет), когда их дети, пережившие 40 лет, живут наиболее долго, количественно хорошо согласуются с диапазоном 30–40 лет, который соответствует оптимальному функциональному состоянию организма человека, определенному на основании анализа возрастной динамики энтропийного эквивалента [6–8]. Такое соответствие свидетельствует в пользу того, что функциональное состояние родителей на момент рождения действительно может определять продолжительность жизни детей. В то же время, полученные результаты позволяют сузить возрастной диапазон, соответствующий оптимальному в обсуждаемом смысле функциональному состоянию организма человека, указанными границами, ограничив его второй половиной четвертого десятилетия жизни (35–40 лет), по крайней мере, для исследованной выборки.

Таким образом, продолжительность жизни человека, преодолевшего 40-летний возрастной рубеж, при отсутствии наследственных патологий определяется функциональным состоянием родителей (матери или отца) на момент его рождения. В этом смысле оптимальным является функциональное состояние одного из родителей, соответствующее второй половине четвертого десятилетия жизни. По мере удаления от оптимального функционального состояния родителей продолжительность жизни детей, рожденных ими, закономерно уменьшается. Кумулятивный эффект влияния функционального состояния обоих из родителей на продолжительность жизни детей обнаружить не удалось, что, однако, не означает его отсутствия и предполагает дальнейшие исследования в этом направлении.

Литература

1. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки: В 5 т. Т. 3. — М.: Мир, 1987. — 296 с.
2. Бодяжина В. И. Акушерская помощь в женской консультации. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.
3. Бочков Н. П. Клиническая генетика. — М.: Медицина, 1997. — 286 с.
4. Гаврилов Л. А., Гаврилова Н. С. Биология продолжительности жизни. — М.: Наука, 1991. — 280 с.
5. Гентер Е. К. Медицинская генетика. — М.: Медицина, 2003. — 447 с.
6. Герасимов И. Г. Использование энтропийных характеристик для оценки биологического возраста и функционального состояния организма // Пробл. старения и долголетия. — 1996. — 6, № 1–2. — С. 32–35.
7. Герасимов И. Г. Энтропия биологических систем // Пробл. старения и долголетия. — 1998. — 7, № 2. — С. 119–126.
8. Герасимов И. Г., Зайцев И. А. К вопросу об оценке биологического возраста и функционального состояния организма // Пробл. старения и долголетия. — 1995. — 5, № 3–4. — С. 271–279.

9. Герасимов И. Г., Игнатов Д. Ю. Возрастная динамика массы тела и продолжительность жизни человека // Журн. эволюц. биохим. и физиол. — 2004. — **40**, № 2. — С. 279–283.
10. Кабатов Ю. Ф., Славин М. Б. Вероятностно-статистические методы в медицинских исследованиях и надежность медицинской аппаратуры. — М.: Медицина, 1971. — 296 с.
11. Лэмб М. Биология старения. — М.: Мир, 1980. — 203 с.
12. Осипенко Т. Н. Психоневрологическое развитие дошкольников. — М.: Медицина, 1996. — 288 с.
13. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: В 3 т. Т. 2. — М.: Мир, 1990. — 378 с.
14. Фролькис В. В., Мурадян Х. К. Старение, эволюция и продление жизни. — Киев: Наук. думка, 1992. — 336 с.
15. Фролькис Р. А., Фролькис В. В. Геронтология на рубеже веков // Журн. АМН Украины. — 1997. — **3**, № 1. — С. 2–17.
16. Хейфлик Л. Как и почему мы стареем. — М.: Вече, 1999. — 432 с.
17. Цхай В. Б. Перинатальное акушерство. — Ростов-на-Дону: Феникс; Красноярск: Издательские проекты, 2007. — 511 с.
18. Шабалов Н. П. Неонатология: В 2 т. Т. 1. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 608 с.
19. Gelman R., Walson R., Yunis E. Murine chromosomal regions correlate with longevity // Genetics. — 1988. — **118**. — P. 693–704.
20. Giles R. E., Blane H., Cann H. M., Wallace D. C. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1980. — **77**. — P. 6715 — 6719.
21. Gillberg C., Rasmussen P., Wahestrom J. Minor neurodevelopmental disorders in children born to older mothers // Dev. Med. Child. Neurol. — 1982. — **24**. — P. 437–447.
22. Hook E. B., Schreinemachers D. M., Willey A. M., Cross P. K. Rates of mutant structural chromosome arrangements in human fetuses: Data from prenatal cytogenetic studies and association with maternal age and parental mutagen exposure // Amer. J. Hum. Genet. — 1983. — **35**, № 1. — P. 96–109.

Поступила 23.03.2009

LIFE EXPECTANCY OF CHILDREN DEPENDING ON THE AGE OF THEIR PARENTS

I. G. Gerasimov

Research Institute of Medical Problems of Family, M. Gorky Donetsk National Medical
University Ministry of Health Ukraine, 83048 Donetsk

Life expectancy of children was analyzed with special reference to the age of their parents (father and/or mother). The greatest life expectancy was shown to be among the persons aged over 40 whose mothers and fathers (at the moment of their birth) were aged 34.25–37.5 years or 37.5–41 years, accordingly. These age intervals corresponded to an optimal functional status of parents and promoted birth of children with longer life expectancy. There was no cumulative effect found in the influence of a functional condition of both parents on life expectancy of children.

НОВЫЕ КНИГИ

Издано в СНГ

- Войтенко В. П., Ахаладзе М. Г., Кошель Н. М., Колодченко В. П.* Медико-біологічний атлас України. Захворюваність (2007 р.). — К.: Фіто центр, 2008. — 56 с.
- Геронтология: от кардиологии к социально-экономическим аспектам: Тез. докл. IV науч.-практ. конф. Северо-Западного федерального округа в рамках работы V Северного социально-экологического конгресса "Северное измерение России: наука, инновации, сотрудничество" (Сыктывкар, 21-22 апреля 2009 г.).* — Сыктывкар, СПб.: ГО РАН, 2009. — 128 с.
- Головченко Ю. И., Карабань И. Н., Калишук-Слободик Т. Н.* Болезнь Паркинсона. Диагностические критерии и стратегия лечения: Учеб. пособие для врачей-нефрологов. — Киев: МЗ Украины, 2008. — 66 с.
- Зотова Н. К.* Гендерные модели жизнедеятельности мужчин и женщин и продолжительность жизни. Почему женщины живут больше мужчин. — М.: ГОУ ВПО МГУЛ, 2009. — 47
- Международный симпозиум "Радиационное старение. Механизмы естественного и индуцированного старения": Тез. докл. (Москва, 22-23 мая 2009 г.).* — М.: РУДН, 2009. — 50 с
- Нові стратегії в неврології: Мат-ли XI Міжнар. конф. (Судак, 26-29 квітня 2009 р.).* — К.: Ін-т геронтології, 2009. — 352 с.
- Пятин В. Ф., Никитин О. Л.* Ваш путь к здоровому долголетию. Питание, H₂O и аэробная физическая активность. — Самара: ООО "Волга-Бизнес", 2008. — 108 с
- Рошнін Г. Г., Гур'єв С. О., Кузьмін В. Ю. та ін..* Політравма у літніх людей (Видання присвячене відкриттю Вінницької міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги). — Вінниця, 2008. — 205 с

Издано за рубежом

- Touhy Th. A., Jett K.* Ebersole & Hess's gerontological nursing & healthy Aging.- Elsevier Health Sciences, 2009. — 608 p..
- McCullough D.* My Mother, Your mother: embracing "Slow Medicine," the compassionate approach to caring for your aging loved ones.- Harper Collins Publishers, 2009. — 288 p..
- Enhancing cognitive functioning and brain plasticity (aging, exercise, and cognition series). Vol. 3 / Eds: W. Chodzko-Zajko, L. W. Poon, A. F. Kramer.- Human Kinetics Publishers, 2009. — 235 p.*

CONTENTS

Biology of aging

<i>Medvedev Zh. A.</i> Does cloning of somatic cells from adult animals results full rejuvenation?	261
<i>Rodnichenko A. E., Andrianova L. F., Butenko G. M.</i> Distant consequences application of immunotropic drugs in early age in mice of differences genotypes	280
<i>Grabovetskaya E. R., Davydov V. V.</i> Age dependent peculiarities in modulation of glutathione transferase activity in the post-mitochondrial fraction of the rat myocardium	295
<i>Levashov M. I.</i> Age dependent changes in the compact bone of male Wistar rats	301

Geriatrics

<i>Opanasenco N. S., Konik B. N., Palivoda N. G., Tereshcovich O. V., Bichkovskiy V. B., Kalenichenko M. I., Demus R. S., Levanda L. I., Kononenko V. A.</i> Clinical experience of using videothoracoscopy for diagnosis and treatment of diseases of chest cavity in patients of various age	312
<i>Asanov E. O.</i> Effects of hypoxic exercise on the tolerance to physical load and work efficiency of the system of hemodynamics in the elderly subjects	323
<i>Boltina I. B.</i> Age peculiarities of relationships between the level of situational anxiety and values of cytogenetic indices in peripheral blood lymphocytes.	328

Social gerontology and gerohygiene

<i>Chaykovska V. V., Yegorova L. V.</i> The needs of the elderly in various medical and social services at the territorial center of social care of pensioners	334
<i>Gerasimov L. G.</i> Life expectancy of children depending on the age of their parents	342

New books	351
------------------------	-----

Electron version: www.geront.kiev.ua/psid