

17-18 октября, 2019

ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

**ПРОДУКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ:
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА
И ТРАНСДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
СИНТЕЗ**

Москва: ФГБУ МНИЦ АГП им. В.И. Кулакова МЗ РФ / ИПИ
МПГУ, 17-19 октября 2019 г., грант РФФИ № 19-015-20075

Краткие сообщения секционных докладов

Р.И. Жданов и В.Б. Мамаев, ответственные редакторы

Организаторы



**ПРОДУКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ:
ПРОБЛЕМЫ И ПРОГНОЗЫ**

ТРУДЫ



УДК 81-13
ББК 81.1
Ж55



Форум проведен при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках проекта № 19-015-20075 Научные мероприятия «Продуктивное долголетие: доказательная медицина и трансдисциплинарный синтез, Москва, 17-19 октября 2019 г.

Научный руководитель проекта:

Жданов Ренад Ибрагимович, доктор химических наук, профессор, почетный академик Академии наук Республики Татарстан, главный научный сотрудник Института фундаментальной медицины и биологии и профессор Общеуниверситетской кафедры физвоспитания и спорта Казанского федерального университета, и главный научный сотрудник Института перспективных исследований Московского педагогического государственного университета

Ж55 Жданов Р.И., Мамаев В.Б., редакторы.

Продуктивное долголетие: проблемы и прогнозы. Труды Всероссийского форума с международным участием «Продуктивное долголетие: доказательная медицина и трансдисциплинарный синтез». Москва: ООО «Астра-полиграфия», 2019. – 126 с.

ISBN 978-5-85840-065-7

В книге Трудов «Продуктивное долголетие: проблемы и прогнозы» Всероссийского форума «Продуктивное долголетие: доказательная медицина и трансдисциплинарный синтез» представлены статьи авторов секционных докладов, содержащие сведения о современных представлениях о механизмах старения и принципах достижения продуктивного долголетия. Обсуждаются проблемы, представленные на большинстве секций двух дней форума, в частности, фундаментальные проблемы геронтологии и гериатрии и роль доказательной медицины в их решении, проблемы возраст-ассоциированных состояний и заболеваний, в частности, онкологических заболеваний, заболеваниям сердечно-сосудистой системы, проблемы рационального питания в зрелом и пожилом возрасте и в целях долголетия, подходы и методы антивозрастной медицины, социальные и экономические аспекты демографических проблем, а также проблемы экспериментальной геронтологии в изучении процессов старения и долголетия на экспериментальных животных и клеточных линиях. Недавние результаты свидетельствуют, что в некоторых экономически развитых странах произошел демографический сдвиг кривой дожития населения, в том числе и видовой продолжительности жизни, в сторону увеличения. Очень важно осознать этот значимый демографический сдвиг, обсудить возможные медико-биологические механизмы этого явления, а результаты использовать для увеличения продуктивного долголетия мужчин и женщин в Российской Федерации.

ISBN 978-5-85840-065-7

УДК 81-13
ББК 81.1
Ж55

© Жданов Р.И., Мамаев В.Б., 2019

ПРЕДИСЛОВИЕ РЕДАКТОРОВ

О задачах Международного Форума «Продуктивное долголетие: доказательная медицина и трансдисциплинарный синтез», Москва, 17-18 октября 2019 г.

Издавна люди мечтали о долголетию, а особенно о продуктивном долголетию. Но переход от мечтаний к реализации произошел только в начале XX века, когда великий русский биолог Илья Ильич Мечников (его предстоящему 175-летнему юбилею посвящено секционное заседание №5) предложил научный подход к лечению преждевременного старения. Как известно, попытки обойтись без научного фундамента при решении этой проблемы всегда кончались или неудачей, или трагедией. Последнее обстоятельство сильно тормозило развитие геронтологии.

До сих пор мы только предполагаем, какие процессы приводят к старению, хотя известны уже множество механизмов (субмолекулярные, молекулярные, клеточные, иммунные, эндокринные т.д.), а еще больше высказано предположений.

А И.И. Мечников считал, что мы стареем в результате «хронического и медленного самоотравления организма» токсинами микрофлоры толстого кишечника («Этюды оптимизма») и предложил замедлять старение, влияя на этот процесс. На языке современной науки это укладывается в триаду «микробиота – эндотоксины - старение». А как же быть с остальными механизмами?

В экспериментальной геронтологии общепринятыми характеристиками старения являются кривые дожития в одних и тех же условиях (и контроль, и опыт). Однако применение и анализ подобных кривых для анализа старения людей, которых нельзя поместить в контролируемые условия, указали на необходимость переходить на вычисление значений видовой продолжительности жизни, параметра независимого от условий жизни. Уместно напомнить, что эта величина в течение нескольких столетий не изменялась, несмотря на рост средней продолжительности жизни. И, наконец, совсем недавно было показано, что в некоторых экономически развитых странах (Швеция, Финляндия, Франция, Япония и ряде других, но не в России) произошел демографический сдвиг кривой дожития населения, в том числе и видовой продолжительности жизни, в сторону увеличения. Аналогично тому, как это наблюдалось при изучении замедления старения экспериментальных животных.

На данном Всероссийском Форуме очень важно будет осознать этот значимый демографический сдвиг, обсудить возможные медико-биологические механизмы этого явления, а результаты использовать для увеличения продуктивного долголетия мужчин и женщин в Российской Федерации.

Р.И. Жданов

В.Б. Мамаев

Антипова Н.В.¹, Яненко Б.В.¹, Аронов Д.А.^{1,2},
Семушина С.Г.¹, Комизерко Л.А.¹, Соловьева А.С.²,
Пестов Н.Б.¹, Моисеева Е.В.¹

СТАРЕНИЕ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ: ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ И ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА PON2 В СТРИАТУМЕ СТАРЕЮЩИХ САМОК МЫШЕЙ CBRB И BLRB/BYRB

¹ ФГБУН Институт биоорганической химии им.
академика М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117997, Россия, г. Москва, ГСП-7,
улица Миклухо-Маклая, дом 16/10

² ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства Здравоохранения РФ. 117997, Россия,
г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме. Для изучения роли митохондриальных дисфункций в процессе нейродегенерации по мере естественного старения предлагается комплекс оригинальных мышинных моделей. Постепенное проявление признаков, сходных с симптомами паркинсонизма (СП) человека, у стареющих самок мышей - носителей транслокации Rb(8.17)11em коррелировало с признаками нейродегенерации в среднем мозге на фоне депонирования железа и/или кальция. Уровень экспрессии гена PON2 повышался у самок в старости уже на пресимптоматической стадии паркинсонизма, что свидетельствует о наличии оксидативного стресса в тканях мозга и напоминает аналогичные данные в клинике болезни Паркинсона человека.

Ключевые слова: мышинные модели, нейродегенерация, старение, PON, болезнь Паркинсона

Введение Участие окислительного стресса в патогенезе старения общеизвестно. С возрастом возрастает восприимчивость к развитию заболеваний, связанных с перекисным окислением липидов и повреждением тканей вследствие хронических воспалительных процессов и продукции активных форм кислорода и свободных радикалов (в том числе, нейродегенеративные заболевания (НДЗ). Три белка семейства параоксоназ (PON1,2,3) предотвращают окислительный стресс. Высокие уровни митохондриального белка PON2 были обнаружены в дофаминергических областях мозга мышей и человека [1], что может быть связано с повышенным уровнем окислительного стресса из-за метаболизма дофамина (ДА). Ранее мы выявили снижение уровня ДА в стриатуме по мере старения и проявления признаков, сходных с симптомами паркинсонизма (СП), у самок мышей оригинальных инбредных линий, носителей транслокации Rb(8.17)11em (Rb-линии) [2]. Целью настоящего исследования было изучить динамику экспрессии гена PON2 в стриатуме самок мышей Rb-линий по мере старения по сравнению с линиями бэкграунда того же возраста в зависимости от особен-

ностей поведения и патоморфологии среднего мозга.

Материалы и методы

Использовали самок мышей линий CBRB и BLRB/BYRB, носителей Rb(8.17)11em (Rb-линии) трех возрастных групп: молодые (12-20 нед.), стареющие (40-60 нед.), старые (80-100 нед.); контролем служили самки линий бэкграунда CBA и C57BL/6, соответственно, схожих возрастов. Особенности поведения оценивали по авторской методике экспресс-тестирования (квадрат, цилиндр и туннель). Экспрессию гена PON2 в стриатуме определяли методом RT-ПЦР. Срезы среднего мозга и внутренних органов стандартно окрашивали гематоксилин-эозином.

Результаты

Все старые самки CBRB демонстрировали тремор покоя при выраженной брадикинезии. У самок BLRB/BYRB уже в молодом возрасте были выявлены патологические рефлексии, напоминающие экстрапиримидные расстройства человека; частота симптомов кататонии и акатизии не зависела от возраста; 50% старых самок демонстрировали тремор покоя; брадикинезия была не характерна для самок без проявления СП. Уровень экспрессии гена PON2 в тканях стриатума повышался уже у стареющих самок Rb-линий на пресимптоматической стадии паркинсонизма (до проявления тремора) по сравнению с экспрессией у мышей бэкграунда того же возраста. В среднем мозге были выявлены признаки нейродегенерации с отложением железа и/или кальция на фоне системного депонирования железа в печени, лёгких и органах мочеполовой системы самок Rb-линий. В заключение, изученный комплекс мышинных моделей воспроизводит симптомы различных НДЗ человека; описанная динамика экспрессии PON2 напоминает данные о патогенезе болезни Паркинсона.

Список литературы

1. Costa LG, de Laat R, Dao K, et al. Paraoxonase-2 (PON2) in brain and its potential role in neuroprotection. // *Neurotoxicology*. 2014. Vol. 43. № 3-9. doi: 10.1016/j.neuro.2013.08.011
2. Моисеева Е.В., Аронов Д.А., Соловьева О.А., и др. Различное проявление симптомов паркинсонизма у мышей CBRB и BLRB // В сб. «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, Крым, Россия, 30 мая – 10 июня 2018. С. 333-334.

*Antipova N.V.¹, Yanenko B.V.¹, Aronov D.A.^{1,2},
Semushina S.G.¹, Komizerko L.A.¹, Solovieva A.S.²,
Pestov N.B.¹, Moiseeva E.V.¹*

AGING AND NEURODEGENERATION: BEHAVIOR AND PON2 EXPRESSION IN THE STRIATUM OF AGING FEMALE CBRB AND BLRB/BYRB MICE

¹ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of bioorganic chemistry, Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Original set of mouse models - carriers Rb (8.17) 11em translocation is proposed for studying the role of mitochondrial dysfunctions in the process of neurodegeneration as a part of natural aging. The gradual manifestation of signs similar to the symptoms of human parkinsonism (SP) in aging female inbred mice correlated with signs of neurodegeneration in the midbrain on the background of the deposition of iron and/or calcium. The expression level of the PON2 gene increased in females in old age already at the pre-symptomatic stage of parkinsonism, which may indicate the presence of oxidative stress in the brain tissues and resembles similar data concerning mitochondrial dysfunctions in the clinic of human Parkinson's disease.

О.А. Антропова

РАЗВИТИЕ КОМПЕТЕНЦИЙ В ОБЛАСТИ СОЦИАЛИЗАЦИИ И ОБУЧЕНИЯ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ

Институт перспективных исследований Московского педагогического государственного университета, 109240 Москва, ул. Верхняя Радищевская 16/18, olga.antropova-2015@mail.ru

В соответствии с терминологией Европейского союза под активным старением или долголетием (active ageing) понимается сохранение способности пожилых людей самостоятельно управлять своей жизнью как можно дольше, и, где это возможно, вносить вклад в экономику и общество [1].

В западных странах по данным статистики доля пожилых людей быстро увеличивается из-за низкого уровня рождаемости и увеличения продолжительности жизни в целом. По данным прогнозов за период с 2016 по 2060 гг. доля людей старше 65 лет вырастет с 19,3% до 29,0% от общей численности населения стран ЕС, процент людей старше 80 лет удвоится до 12,1%. Вместе с тем, как ожидается, численность населения трудоспособного возраста (15-64 лет) в странах ЕС сократится на 11,6%. С учетом тенденций к сокращению рабочей силы пенсионные системы, системы

здравоохранения и долгосрочного ухода за пожилыми людьми вероятнее всего станут менее финансово неустойчивыми.

Согласно программным документам ЕС основными руководящими принципами активного долголетия и солидарности между поколениями (Guiding Principles for Active Ageing and solidarity between generations) [2] являются: обеспечение занятости пожилых людей (Employment) в том числе при условии активного включения их в систему непрерывного образования; участие людей в возрасте в общественной жизни (Participation in society); помощь в обеспечении независимой жизни пожилых людей (Independent living). Решение проблем, связанных со старением населения ЕС, по мнению европейских исследователей, связано с развитием дополнительных пенсионных систем, обеспечением доступа пожилых людей к адекватной социальной защите, а также с использованием всех возможностей продления трудовой жизни людей в возрасте.

В рекомендациях Европейской комиссии «О ключевых компетенциях для обучения в течение всей жизни» (2018 г.) отражены восемь ключевых личностных компетенций, отвечающих потребностям устойчивого экономического роста, социальной сплоченности и дальнейшего развития демократической культуры в странах-участницах ЕС, которые необходимо развивать с раннего детства на протяжении всей жизни, в том числе и в пожилом возрасте, в процессе реализации формального, неформального и информального образования [3]. Для целей данного документа компетенции определены как совокупность знаний, навыков и отношений (attitudes). При этом отношения (attitudes), как отмечено в документе, отражают умонастроение личности, ее расположение и склонность действовать или реагировать тем или иным образом на окружающих людей, идеи или жизненные ситуации.

К ключевым компетенциям, согласно Рекомендациям, отнесены:

- 1) грамотность (literacy competence);
- 2) языковые компетенции (languages competence);
- 3) математические компетенции, а также компетенции в области науки и техники, инженерии (mathematical competence and competence in science, technology, engineering);
- 4) цифровая компетентность (digital competence);
- 5) компетенции в области социализации и обучения (personal, social and learning competence);
- 6) гражданская компетенция (civic competence);
- 7) предпринимательская компетенция (entrepreneurship competence);
- 8) культурная компетентность (cultural awareness and expression competence).

Участие в системе непрерывного образования и более эффективное использование новых технологий может сыграть важную роль в активном старении, в

том числе в области развития большей солидарности среди пожилых людей.

Старшее поколение вносит значительный вклад в экономику и общество, и этот вклад может быть увеличен при условии целенаправленных усилий государства и общества на оптимизацию физического, социального и психического благополучия людей в возрасте.

Компетенция в области социализации и обучения («personal, social and learning competence») включает способность рефлексировать, эффективно распоряжаться собственным временем и получаемой информацией, конструктивно взаимодействовать с другими людьми, вырабатывать стрессоустойчивость, управлять собственным обучением и карьерой, справляться с неопределенностями и жизненными трудностями, «учиться учиться» («learn to learn»), поддерживать свое физическое и эмоциональное благополучие, сопереживать другим людям и разрешать возникающие конфликты.

Развитии компетенции в области социализации обучения тесно связано с технологиями социально-эмоционального обучения («social and emotional learning» – SEL). Социальное и эмоциональное развитие личности направлено на совершенствование знаний, навыков и отношений, связанных с заботой о других людях, управлением своими эмоциями, принятием решений и налаживанием позитивного взаимодействия с другими людьми [4]. Социально-эмоциональное обучение реализуется в русле следующих основных направлений:

- самосознание (self-awareness) – работа над самооценкой, выявлением и принятием своих эмоций, осознанием собственных интересов;

- самоуправление (self-management) – работа над тем, что помогает обрести душевное равновесие, избавиться от стресса, правильно выразить свои эмоции и преодолеть препятствия, устанавливать цели собственного обучения и составлять планы их достижения;

- социальное сознание (social awareness) – работа над тем, чтобы принимать других такими, какие они есть, развитие сочувствия к другим людям;

- навыки взаимоотношений с людьми (relationship skills) – навыки разрешения межличностных конфликтов, обращения за помощью в случае необходимости, поддержания здоровых отношений, основанных на положительных факторах;

- ответственное принятие решений (responsible decision-making) – принятие решений взвешенно, на основе оценки сопутствующих факторов и осознания последствий.

Технологии социально-эмоционального обучения уже активно используются в том числе в системе среднего и высшего образования стран ЕС, и могут быть использованы в контексте непрерывного образования людей в возрасте. Данный подход признан эффективным в противодействии депрессии и суицидальному поведению, в продвижении взаимного признания различий, принятие «инаковости» других людей.

Список литературы

1. Employment, Social Affairs & Inclusion. European Commission. 2019. URL: <https://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=1062&langId=en>
2. Council Declaration on the European Year for Active Ageing and Solidarity between Generations (2012): The Way Forward. European Commission. 2012. URL: <http://register.consilium.europa.eu/doc/srv?l=EN&f=ST%2017468%202012%20INIT>
3. Proposal for a Council Recommendation on Key Competences for Lifelong Learning. European Commission. Brussels. 2018
URL: <http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2018/EN/COM-2018-24-F1-EN-ANNEX-1-PART-1.PDF>
4. M. Hirke. Social and Emotional Learning: Can Goodness be Taught? // Youthtime magazine. 16.7.2015
URL: <http://www.phenomenaleducation.info/phenomenon-based-learning.html>

Olga. A. Antropova

DEVELOPMENT OF PERSONAL, SOCIAL AND LEARNING COMPETENCE IN CONDITIONS OF ACTIVE AGEING

Institute for Advanced Study, Moscow State Pedagogical University, Moscow 109240
olga.antropova-2015@mail.ru

The article describes a number of socio-economic factors of active ageing in the EU countries. Special attention is paid to the development of older people's competencies in the field of socialization and learning.

Аронов Д.А.^{1,2}, Моисеева Е.В.¹

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС СТАРЕЮЩИХ САМОК МЫШЕЙ VLРВ И СВРВ С ЕСТЕСТВЕННО ВОЗНИКАЮЩИМИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹ ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН. 117997, Россия, г. Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме. Самки мышей - носителей транслокации Rb(8.17)1em воспроизводят симптомы паркинсонизма по мере естественного старения. Мы провели оцен-

ку 12 клеточных показателей иммунной системы крови самок BLRB и CBRB в зависимости от возраста по сравнению с показателями генетического бэкграунда без проявления нейродегенерации. В результате, был выявлен нарастающий по мере старения дисбаланс показателей иммунной системы, напоминающий феномен иммуносенесценции, характерный для человека. Такой дисбаланс, по-видимому, является одним из факторов проявления симптомов паркинсонизма.

Ключевые слова: мышинные модели, нейродегенерация, иммунная система, старение

Введение

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ), ассоциированные с возрастом, являются важной проблемой современной геронтологии. Разработка новых терапевтических подходов для лечения пациентов с НДЗ требует создания биомоделей, адекватно воспроизводящих не только симптомы, но и патогенетические механизмы развития заболевания. В настоящее время для исследования эффективности препаратов применяют искусственные модели, воспроизводящие отдельные клинические проявления НДЗ человека. Ранее мы показали, что самки мышей линий BLRB и CBRB при содержании в конвенциональных условиях по мере естественного старения воспроизводят симптомы паркинсонизма: мышечную ригидность, брадикардию и тремор покоя [1] и обнаружили корреляцию целого ряда показателей иммунной системы самок BLRB с возрастом [2]. Цель настоящего исследования: оценить изменения иммунологических показателей крови в зависимости от линии, возраста и наличия симптомов НДЗ у мышей BLRB и CBRB.

Материалы и методы

В работе использовали самок мышей линий CBRB и BLRB трех возрастных групп: 1) молодые ($n = 15$, возраст $17,3 \pm 2,8$ нед.), 2) стареющие ($n = 7$, возраст $49,7 \pm 6,8$ нед.), 3) старые ($n = 45$, возраст $85,6 \pm 1,4$ нед.) из коллекции Е.В. Моисеевой (ИБХ РАН). В качестве контроля использовали мышей линий генетического бэкграунда CBA и C57BL/6 схожих возрастов. Образцы крови получали прижизненно из ретроорбитального синуса в объеме 200 мкл. Методом проточной цитометрии оценивали уровень клеточных иммунологических показателей крови (ИПК): лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), натуральных киллеров (NK), регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), NK-Т-лимфоцитов. Иммунорегуляторный индекс вычисляли как отношение Т-хелперов к ЦТЛ ($CD4^+/CD8^+$). Результаты оценивали с использованием ПО STATISTICA 12.

Результаты

Мы обнаружили статистически значимую корреляцию ИПК самок с возрастом на момент отбора крови. Для всех четырех линий мышей было характерно снижение уровня лимфоцитов, NK-клеток, $CD4^+/CD8^+$ и повышение уровня нейтрофилов и моноцитов с возрастом ($p < 0,01$). У молодых самок BLRB уро-

вень моноцитов ($p < 0,01$) и эозинофилов ($p < 0,05$) был ниже, чем у CBRB; уровень Т-хелперов и $CD4^+/CD8^+$ был выше ($p < 0,01$), а уровень В-лимфоцитов - ниже, чем у C57BL/6 ($p < 0,01$). Уровень ИПК молодых самок CBRB был сравним с ИПК CBA, стареющие самки CBRB отличались от CBA сниженным уровнем лимфоцитов ($p < 0,01$), эозинофилов ($p < 0,01$) и повышенным уровнем нейтрофилов ($p < 0,01$) и $CD4^+/CD8^+$ ($p < 0,01$). У стареющих самок BLRB был повышен уровень лимфоцитов ($p < 0,01$), Т-хелперов ($p < 0,01$), Treg ($p < 0,05$) и NK-Т ($p < 0,01$) и снижен уровень моноцитов ($p < 0,01$), В-лимфоцитов ($p < 0,01$), $CD4^+/CD8^+$ ($p < 0,01$) по сравнению с CBRB; снижен уровень моноцитов ($p < 0,05$) и В-лимфоцитов ($p < 0,01$) и повышен уровень Т-хелперов ($p < 0,01$), Treg ($p < 0,01$) и $CD4^+/CD8^+$ ($p < 0,01$) по сравнению с показателями C57BL/6. У старых самок CBRB уровень В-лимфоцитов был выше, чем у BLRB ($p < 0,05$), а уровень, NK-Т и $CD4^+/CD8^+$ - ниже, чем у BLRB ($p < 0,05$). Таким образом, для линий CBRB и BLRB был характерен нарастающий по мере естественного старения иммунологический дисбаланс, напоминающий иммуносенесценцию человека [3], который, по-видимому, является одним из факторов развития нейродегенеративных процессов.

Список литературы

1. Моисеева Е.В., Аронов Д.А., Соловьева О.А., и др. Различное проявление симптомов паркинсонизма у мышей CBRB и BLRB // В сб. «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, Крым, Россия, 30 мая – 10 июня 2018. С. 333-334.
1. Aronov D.A., Zhukov V.V., Semushina S.G., Moiseeva E.V. Imbalances in cellular immunological parameters in blood predetermine tumor onset in a natural mouse model of breast cancer. // Cancer Immunol Immunother. 2019 Vol. 68. № 5. PP. 721-729
1. Sansoni P., Vescovini R., Fagnoni F., et al. The immune system in extreme longevity. // Exp Gerontol. 2008 Vol. 43. № 2. PP. 61-65.

Aronov D.A.^{1,2}, Moiseeva E.V.¹

IMMUNOLOGICAL STATUS OF FEMALES OF BLRB AND CBRB MOUSE STRAINS WITH NATURALLY OCCURRING NEURODEGENERATIVE DISEASES

¹ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of bioorganic chemistry. 117997, Russian Federation, Moscow, GSP-7, Ulitsa Miklukho-Maklaya, 16/10

² National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russia, Moscow, ul. Oparina, 4

Females of BLRB and CBRB mouse strains reproduce the symptoms of neurodegenerative diseases during natural aging. In this work, we evaluated the immunological

parameters of the blood of BLRB and CBRB females depending on the age and compared them with the mice of the genetic background stains without neurodegenerative diseases. 12 parameters of the blood immune system were measured by flow cytometry. We revealed that the imbalance in the cellular parameters of the immune system of the blood increased during natural aging in females, reminiscent of the immunosenescence phenomenon of humans. This imbalance appears to be a factor of the natural development of neurodegenerative diseases in mice.

Аронов Дмитрий Алексеевич, 117997, Россия, г. Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10, +7 (929) 643-7489, aronov.mml@gmail.com

Моисеева Екатерина Викторовна, 117997, Россия, г. Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10, +7 (917) 535-6549, evmoise@gmail.com

Барамия М.Г.

РАК И ОМОЛОЖЕНИЕ: ЕДИНЫЙ МЕХАНИЗМ – РАЗНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ

AntiCancer, Inc. 7917 Ostrow St San Diego, CA 92111 USA
mbaramiya@metamouse.com

Предлагаемая концепция впервые сформулирована мной в начале 90-ых и изложено в трех публикациях, начиная с 1998 года [1-3]. Это был путь от изучения природы опухолевого роста до понимания общности механизмов, приводящих к канцерогенезу, эмбриогенеза и попыток живой материи перезапустить/рекапитулировать морфогенетические модули ранних этапов онтогенеза (эмбриогенеза) для реализации процессов эффективного, полноценного и нелимитированного самообновления. Ведь еще в 1976 году Хосе Уриэль [4] назвал рак мечтой Фауста (о бессмертии) на клеточном уровне и задался вопросом – «почему уникальный механизм омоложения клеток в физиологических условиях (регенерация) завершается процессом реонтогенеза, в то время как при неоплазии процесс остается незавершенным или не происходит и приводит к появлению популяции упорно делящихся клеток». А Charles Oberling тридцатью годами ранее в книге «Загадка рака» [5] написал: «Возможно, когда-нибудь станет очевидной одна из шуток природы, что рак, ответственный за столь огромное число смертей, столь прочно связан с жизнью. Основывается концепция на классических экспериментальных работах известных зарубежных и отечественных авторов. А именно:

Работы McKinnel R.C. с соавт. [6] с трансплантацией ядра клеток карциномы почки в денуклеированное яйцо с последующим вынашиванием беременности и развитием нормального фенотипа; серия работ Pierce G.V. с соавт. с введением клеток различных (в т.ч. неэмбриональных – нейробластома, плоскоклеточный рак губы) опухолей в бластоцисту и их распределением в трофоэктодерме и эндодерме с

последующей дифференцировкой в соответствии с локализацией [7,8]; Mintz B. с соавт.[9], показавшие на подобных же моделях, что клетки опухолей не утрачивают потенциала редифференцировки, могут вернуться к дефинитивному состоянию и даже дать начало целому организму и в числе первых высказавшиеся в пользу немутационной основы для трансформации в злокачественную опухоль и обращения в норму, показав, что генетическая программа при опухолевом росте не страдает; И.Н.Швембергер по нормализации клеток опухолей при их трансплантации в переднюю камеру глаза с проявлением нормальных морфогенетических свойств исходной ткани [10]. Общими для всех них было то, что нормализация клеток опухолей происходила в иммунологически привилегированных зонах. Но даже и в условиях отсутствия иммунопривилегированности, как отмечали Solter D. и Damjanov I., «устранение или отсутствие клеточного иммунного ответа у животных с трансплантированными эмбрионами не только не стимулируют, но и тормозят тератоканцерогенез» [11]. Как было показано в ряде работ, клетки опухолей возвращаются в норму и без утраты активности т.н. онкогенов [12] и даже под воздействием факторов, ими кодируемых [13,14] и без утраты пролиферативного потенциала [15]. И даже геномные мутации (изменение пloidности) не являются препятствием для реверсии в норму и сопровождается восстановлением нормального диплоидного генотипа [16]. О несостоятельности мутационной теории канцерогенеза писалось много [17-20], потому отдельно останавливаться на ней не будем. Ниже привожу основные положения концепции.

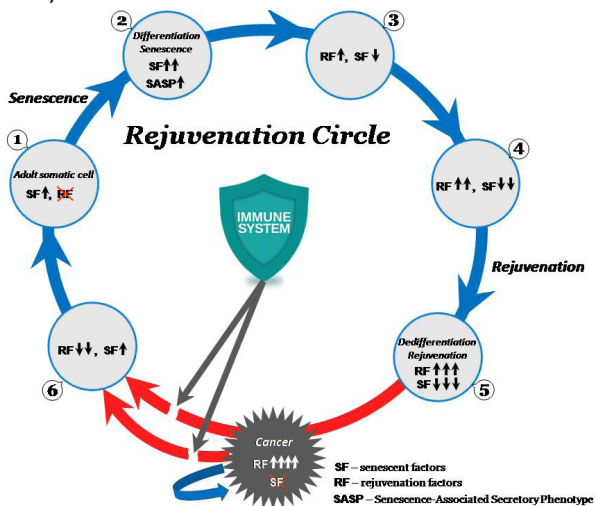
Старение – процесс и следствие процесса неуклонно нарастающего ограничения способности к самообновлению, ограничивающий продолжительность жизни и ведущий к возрастанию вероятности смерти и неизбежной гибели через угасание функций, отказ регуляторных механизмов, возникновение эндогенных нарушений и повышение восприимчивости к экзогенным факторам. На эмбриональной стадии иммунопривилегированность плода обеспечивает однонаправленность развития от тотипотентности к дифференцировке (подчинение интересов составных частей интересам целого – интегрирующий рост – ИР©). Реализация этого вектора происходит через стадиоспецифическое чередование включения/выключения росто-пролиферативных и дифференцировочных генов/сигнальных путей. На постэмбриональной стадии развития, при отсутствии иммунопривилегированности, рекапитуляция эмбрионального пути омоложения (реювенации) конвертируется в рак (расширение потенции каждого в ущерб интересам целого – дезинтегрирующий рост – ДР©). Смена вектора происходит через эпигенетическую блокировку генов/сигнальных путей дифференцировки эффекторами иммунного ответа. Допуская, что процесс возрождения, т.е. полного качественного и количественного восстановления тканей, органов и организма в целом, приводящая к реверсии старения, протекает по типу зародышевого роста ткани, выдвигается предположение о возможности использования потенциала трансформированных клеток для устранения старения, что позволит направить процессы трансформа-

ции в русло ИР, предотвратить феномен малигнизации, эффективно использовать ростовые и прочие адаптивные преимущества трансформированных клеток для реализации программы самообновления и устранения процесса старения.

1. В основе эмбрионального пути реювенации и канцерогенеза (ДР) лежит единый по сути, но на разных этапах онтогенеза диаметрально противоположно реализующийся механизм. Рак – лишь побочный эффект стратегического омоложения (т.е. устранения старения), устраняемый через его конвертацию в реювенацию.
2. Рекапитуляция (самозапуск) зародышевого пути происходит там и тогда, когда программа развития дефинитивных структур не может обеспечить эффективное самообновление. Иными словами, она запускается и может функционировать, как программа реювенации, но конвертируется в ДР.
3. Канцерогенез (ДР) это лишь эпигенетически блокированная редифференцировка, неполный (незавершенный) соматический эмбриогенез и ничего более.
4. Иммунный ответ (по типу активной толерантности) на маркеры зародышевого пути развития вызывают эпигенетическую блокаду редифференцировочного потенциала и конвертацию реювенации в ДР. И, следовательно, выработка полной иммунологической толерантности на эти маркеры (т.н. опухолеассоциированные антигены) позволит избежать этой конвертации. И тогда, рекапитуляция зародышевого пути, запускаясь там и тогда, где и когда старение/инволюция в пределах дефинитивных структур приобрела необратимый характер, будет реализовываться, как реювенация.

Исходя из изложенного, только тот метод *in vivo* имеет стратегическую перспективу устранить старение, который замыкает в непрерывный(!) цикл / закликает (Рис.) процессы старения-омоложения клеток и осуществляется:

1. Без прямого вмешательства в геном/эпигеном.
2. Индуцирует рекапитуляцию морфогенетических модулей ранних этапов онтогенеза (ибо только они в состоянии обеспечить полное количественное и качественное восстановление функций органов).
3. Предотвращает злокачественную конвертацию этой рекапитуляции, направляя ее, тем самым, в русло реювенации (завершенного соматического эмбриогенеза).



На клеточном уровне это устранил senescence, как конечный этап судьбы клеток, сделав его лишь переходным этапом. На уровне целого организма это устранил aging.

1. Барамия М.Г. Канцерогенез, старение и продолжительность жизни: потенциал трансформированных клеток и торможение старения. // Успех Современной Биологии. – 1998. – Т.118. – Вып.4. – С.421-440.
2. Baramiya MG. Aging and carcinogenesis—insufficient metabolic cell repair as the common link. // Gerontology. - V.46. - №6. – P.328-332.
3. Барамия М.Г. Рак и анти-старение: единый механизм-разная реализация (смена парадигмы) Ч.1. Доклады МОИП, Секция Геронтологии. - 2018. - Т.65. - С.100-119.
4. Uriel J. Cancer, retrodifferentiation, and the myth of Faust. // Cancer Res. - 1976. - V.36. - Iss.11. - Pt. 2. - P.4269-4275.
5. Oberling Ch. The Riddle of Cancer. Yale Univ. Press, New Haven, 1946.
6. McKinnell RG, Deggins BA, Labat DD. Transplantation of pluripotential nuclei from triploid frog tumors. // Science. – 1969. - V.165. - Iss.3891. - P.394-396.
7. Pierce GB, Wallace C. Differentiation of malignant to benign cells. // Cancer Res. – 1971. - V.31. - №2. - P.127-34.
8. Pierce GB, Pantazis CG, Caldwell JE, Wells RS. Specificity of the control of tumor formation by the blastocyst. // Cancer Res. – 1982. – V.42. - №3. - P.1082-1087.
9. Mintz B, Illmensee K. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. // Proc Natl Acad Sci U S A. - 1975. - V.72. - №9. - P.3585-3589.
10. Швембергер ИМ. Нормализация опухолевых клеток. Л.: Наука. Ленингр. отд-ние, 1987. 142 с.
11. Solter D, Damjanov I. Teratocarcinomas rarely develop from embryos transplanted into athymic mice. // Nature. - 1979. - V.278. - Iss.5704. - P.554-555.
12. Schäfer R, Geisse S, Willecke K. Suppression of tumorigenicity in somatic cell hybrids does not involve quantitative changes in transcription of cellular Ha-ras, K-ras, myc, and fos oncogenes. // J Cell Biochem. - 1987. - V.34. - Iss.1. P.31-8.
13. Le Gros J, De Feyter R, Ralph RK. Cyclic AMP and c-myc gene expression in PY815 mouse mastocytoma cells. // FEBS Lett. - 1985. - V.186. - Iss.1. - P.13-16.
14. Watt RA, Shatzman AR, Rosenberg M. Expression and characterization of the human c-myc DNA-binding protein. // Mol Cell Biol. - 1985. - V.5. - №3. - P.448-456.
15. Tzen CY, Estervig DN, Minoos P, Filipak M, Maercklein PB, Hoerl BJ, Scott RE. Differentiation, cancer, and anticancer activity. // Biochem Cell Biol. - 1988. - V.66. - №6. - P.478-489.
16. Zuna RE, Lehman JM. Heterogeneity of karyotype and growth potential in simian virus 40-transformed Chinese hamster cell clones. // J Natl Cancer Inst. - 1977. - V.58. Iss.5. - P.1463-1472.
17. Baker SG, Kramer BS. Paradoxes in carcinogenesis: new opportunities for research directions. // BMC Cancer. - 2007. - V.7. - №151.
18. Soto AM, Sonnenschein C. Paradoxes in Carcinogenesis: There Is Light at the End of That Tunnel! // Disrupt Sci Technol. - 2013. - V.1. - №3. - P.154-156.
19. Burgio E, Migliore L. Towards a systemic paradigm in carcinogenesis: linking epigenetics and genetics. // Mol Biol Rep. - 2015. - V.42. - №4. - P.777-790.
20. Brücher BL, Jamall IS. Somatic Mutation Theory - Why it's Wrong for Most Cancers. // Cell Physiol Biochem. - 2016. - V.38. - №5. - P.1663-1680.

CANCER AND REJUVENATION: A SINGLE MECHANISM-DIFFERENT IMPLEMENTATION

Mamuka G. Baramiya

AntiCancer, Inc. 7917 Ostrow St San Diego, CA 92111 USA
mbaramiya@metamouse.com

This concept interprets malignant tissue transformation from the aging point of view, or in other words, as a result of insufficient cell adaptation to the needs of repair and proliferation. Aging (senescence) is a process and a consequence of the process is gradual loss of self-renewal potential. It limits an organism's lifespan and leads to an increase in the probability of death and inevitably to death due to the decline of tissue/organ functions, failure of regulatory mechanisms, disruption of endogenous processes, and increased susceptibility to exogenous factors. At the stage of embryonic development, the immune privilege of the fetus ensures the unidirectionality of the process from totipotency to differentiation (submission of the purpose of the single structures composing the organism to the goal of the whole organism or integrating growth – IG©). This unidirectional vector of development is carried out through stage-specific epigenetic on/off alterations of growth-proliferative and differentiation genes and signaling pathways. Recapitulation of the embryonic pathway of self-renewal/rejuvenation in adulthood is epigenetically determined by the expression of growth-proliferative genes and signaling pathways. At the post embryonic stage, in the absence of immune privilege, this recapitulation is transformed into cancer (potency expansion of single structures composing the organism to the detriment of the whole organism or disintegrating growth – DG©). We suggest that the process of rebirth occurs in the same way as embryonic tissue growth. Thus, the idea to use the potential of the transformed cells to stop the aging process has been proposed.

*В.В. Бенберин, Н.А. Шаназаров, Н.К. Сейдалин,
Т.А. Вощенкова, А.С. Сибгатов.*

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КАК ФАКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Больница медицинского центра Управления делами
Президента Республики Казахстан
ул. Е- 495, стр. 2, г. Нур-Султан, Республика Казахстан,
010000

Резюме: Изучены эпидемиологические данные по фенотипу «рак предстательной железы и метаболический синдром» (РПЖ+МС) в казахской популяции. Методы: Проведен сравнительный анализ 2 групп пациентов РПЖ казахской популяции с метаболическим (РПЖ+МС) и без метаболического синдрома (РПЖ-

МС). Проведена оценка течения РПЖ в исследуемых группах. Различия между двумя фенотипами были оценены с помощью тестов: χ^2 , критерий Стьюдента, Манна-Уитни, оценен относительный риск.

Результаты: У пациентов РПЖ+МС отмечено развитие опухоли в более раннем возрасте: на 4,47 года ($p < 0,05$), чаще имели уровень ПСА выше 20 нг/мл (41,8% против 40,9%, $p < 0,05$), чаще имели метастатическую форму заболевания (57,69% против 38,84%, $p < 0,05$). В течении года после радикального лечения участники группы РПЖ+МС чаще демонстрировали биохимический рецидив: 4,8% против 3,7% (относительный риск 1,29).

Выводы: Пациенты РПЖ+МС имеют не благоприятный прогноз течения заболевания.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метаболический синдром, фенотип.

Актуальность. По оценкам GLOBALCAN 2018, в Казахстане заболеваемость и смертность при РПЖ занимает третье и восьмое ранговые места [8]. Национальные исследования утверждают, что РПЖ для казахских мужчин является заболеванием, значимость которого в перспективе будет только возрастать [4, 6].

Возможная связь между метаболическим синдромом МС и РПЖ была впервые описана в 2004 году, несколько последующих когортных исследований показали противоречивые результаты. Тем не менее, влияние в перспективе МС на риск и агрессивность РПЖ все чаще становится предметом научных дискуссий [1, 2, 3].

РПЖ и МС широко распространены в мужской популяции и демонстрируют существенную связь с возрастом, что указывает на наличие общих биологических процессов [5].

Материалы и методы. Протокол исследования был одобрен локальной этической комиссией. Потенциальные участники исследования были идентифицированы на уровне областных онкологических центров разных регионов Казахстана. Критериями включения являлись: наличие морфологически верифицированного РПЖ с продолжительностью заболевания не менее 1 года, этническая принадлежность - казахская популяция. Были получены данные по 115 признакам, отражающим социально-демографические, антропометрические характеристики, семейный анамнез рака, анамнез хронических заболеваний продолжительностью не менее 1 года и лекарства, применяемые для их лечения, клиническая характеристика РПЖ. Также была собрана информация о факторах образа жизни (физическая активность, курение, употребление алкоголя, пищевые привычки). В исследование включено 355 участников. Сформированы 2 группы пациентов: 1 группа с метаболическим синдромом $n=234$, 2 группа без метаболического синдрома $n=121$. Агрессивность течения рака предстательной железы оценивалась по классификации NICE 2014 года [7]. МС оценивался в соответствии с критериями международной федерации IDF 2005 года.

Результаты исследования: Проведено сравнение исследуемых фенотипов по 10 признакам (таблица 1).

Таблица 1. Клинические особенности РПЖ в казахской популяции в зависимости от фенотипов РПЖ+МС и РПЖ-МС.

№ п/п	Признак	РПЖ+МС		РПЖ-МС		p
		Абс.	%	Абс.	%	
1.	Участники исследования (n=355)	234		121		
2.	Средний возраст на момент установления диагноза	69,13		73,6		p<0,05
3.	Медиана значения ПСА в сыворотке крови	19,5		18,1		P=0,06
4.	Уровень ПСА > 20 нг/мл	142	41,8	49	40,9	p<0,05
5.	Метастатический РПЖ	135	57,69	47		p<0,05
6.	Радикальное лечение	42	26,6	27	30,1	P=0,37
7.	Биохимический рецидив в течении 1 года после радикального лечения	4	4,8	1	3,7	
8.	Сумма по шкале Глисона 8-10	97	41,1	43	36,6	P=0,47
9.	Стратификация группы высокого риска по NICE	117	50,0	53	44,1	P=0,37
10.	Стратификация группы низкого риска по NICE	22	8,2%	20	16,1	

Средний возраст пациентов в группе РПЖ+МС составил 69,13 лет, против 73,6 лет для РПЖ-МС. Пациенты с МС имели более высокие значения среднего ПСА чем пациенты без МС, 19,5 и 18,1 нг/мл соответственно. Пациенты с МС на момент установки диагноза также чаще имели метастатический РПЖ: 57,69% и 38,84% соответственно. Радикальное лечение (РПЭ, ДЛТ) в группе РПЖ+МС проводилось реже и чаще сопровождалось биохимическим рецидивом в течении года: у 26,6% участников применялось радикальное лечение, из них 4,8% имели биохимический рецидив в течении первого года после радикального лечения. В группе РПЖ-МС в 30,1% применялось радикальное лечение, из них 3,7% имели биохимический рецидив в течении года после радикального лечения. Относительный риск развития биохимического рецидива составил 1,29 (95% доверительный интервал от 0.122 до 13499). Заключение: Выявлено статистически значимое прогностически неблагоприятное течение РПЖ при МС в казахской популяции. Результаты исследования указывают на необходимость изучения течения рака предстательной железы у больных с метаболическим синдромом.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено в рамках научно-технической программы Министерства образования и науки РК «Исследование генетического риска заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом для казахской популяции», отдельные фрагменты выполнены в рамках научно-технической программы «Новые молекулярно-генетические способы досимптомной диагностики и методы лечения ряда значимых заболеваний».

Список литературы.

1. Иремашвили В.В. Метаболический синдром и рак предстательной железы: есть ли связь? // РМЖ № 25 от 22.12.2009 г. - стр. 1667.
2. И.А. Тузиков, А.Г. Мартов, Е.А. Греков. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома и гормональных нарушений в патогенезе заболеваний предстательной железы. // Журнал «Экспериментальная и клиническая урология № 3, 2012, стр. 39-46.
3. Bespalov V.G. et al. Relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: new opportunities for prostate cancer chemoprevention.// Voprosy Onkologii, [s. l.], v. 62, n. 2, 2016., p. 360–371.
4. Ishkinin Ye.I. et al. First results of prostate cancer screening.// Annals of KazNMU, № 1., 2016, p. 595-598.
5. Gómez-Gómez E, et al. Clinical association of metabolic syndrome, C-reactive protein and testosterone levels with clinically significant prostate cancer.// Journal Of Cellular And Molecular Medicine. 2019; 23(2):934-942. doi:10.1111/jcmm.13994.
6. E Ospanov, et al. Epidemiology of prostate cancer in semey region of east Kazakhstan region. Science Healthcare. 2018. (Vol 20) 3., P. 32-44
7. National Institute for Health and Care Excellence. CG175: Prostate cancer: Diagnosis and treatment. NICE Clinical Guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
8. World Health Organization. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2018. who.int/gho/database/en/. Accessed June 21, 2018.

V. Benberin, N. Shanazarov, N. Seidalin,
T. Voshchenkova, A. Sibagatova

METABOLIC SYNDROME AS UNFAVORABLE FACTOR FOR COURSE OF PROSTATE CANCER

Medical Centre Hospital of President's Affairs
Administration of the Republic of Kazakhstan
E- 495 street, side 2, Nur-Sultan city, Republic of
Kazakhstan, 010000

Summary: Epidemiological data on the prostate cancer and metabolic syndrome (PCa + MS) phenotype in the Kazakh population was studied.

Methods: A comparative analysis of 2 groups of prostate cancer patients of Kazakh population: with metabolic (prostate cancer + MS) and without metabolic syndrome (prostate cancer-MS) was conducted. An assessment of the course of prostate cancer in the studied groups was carried out. Differences between the two phenotypes were assessed using χ^2 , Student t-test, Mann-Whitney tests and relative risk was assessed.

Results: In patients with PCa + MS, tumor development was observed at an earlier age: for 4.47 years ($p < 0.05$), PSA levels were more often higher than 20 ng / ml (41.8% vs. 40.9%, $p < 0.05$), more often had a metastatic form of the disease (57.69% vs. 38.84%, $p < 0.05$). Within a year after radical treatment, participants in the PCa + MS group more often demonstrated a biochemical recurrence of the disease: 4.8% vs. 3.7% (relative risk 1.29).

Conclusions: Patients PCa + MS have a poor prognosis for the course of the disease.

Key words: prostate cancer, phenotype, metabolic syndrome.

V.V. Бенберин, Р.Ж. Карабаева, Т.А. Вощенкова,
А.С. Сибгатовна

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРИЗНАК РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА И СОННЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ (БОЛЬНИЦА МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН)

Больница Медицинского центра Управления делами
Президента Республики Казахстан,
г. Нур-Султан, ул. Мангилик Ел, 80 Республика
Казахстан

Резюме

Цель исследования. Выявить наличие и характер связи между уровнем мочевой кислоты (МК) и ремоделированием миокарда (PM) и сонных артерий (РСА) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы.

Пациенты были разделены на группы по полу, возра-

сту, а также на четыре группы по признаку ремоделирования: без ремоделирования, группу с РСА, группу с PM и группу с РСА и PM.

Результаты.

С возрастом доля пациентов без ремоделирования уменьшилась (38,4% - до 45 лет против 14,3% - 45 лет и старше), увеличилась пациентов с РСА (38,4 против 51,0%) и с РСА и PM (11,1 против 27,3%), а пропорция пациентов с PM сократилась с 12,1% до 7,5%.

ANOVA для определения уровней МК для групп, разделенных по признаку ремоделирования показал, что уровень МК статистически значимо различался, $F(3, 374) = 2,895$, $p < 0.05$. В группе без ремоделирования $341,84 \pm 73,46$ мкмоль/л, РСА $339,67 \pm 78,69$ мкмоль/л, PM $343,39 \pm 84,36$ мкмоль/л и в группе с РСА и PM $367,4 \pm 71,18$ мкмоль/л. Анализ Тьюки показал, что увеличение уровня МК в группе с PM и РСА (27,73 мкмоль/л, 95% ДИ (от 52,81 до 265)) ($p < 0.05$).

Обсуждение и заключение.

В изученной популяции PM наступает раньше, с последующим наступлением РСА, доля больше. Также, по-видимому, уровень МК не ассоциирован с PM и РСА, хотя, имеет значимо более высокий уровень в группе с PM и РСА, что, возможно, ассоциировано с прогрессированием АГ.

Ключевые слова:

Мочевая кислота, ремоделирование сонных артерий, ремоделирование миокарда, больничные данные, Казахстан.

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы весьма актуальны в Казахстане. Так, смертность от ССЗ составила 174,83 на 100 000 [1].

Значение уровня мочевой кислоты (МК) как фактора риска остается недостаточно ясным. Несколько исследований подтверждают роль МК в развитии АГ.[2] Так, способность МК влиять на развитие АГ имеет весомые доказательства в публикациях [3], однако, связь между уровнем МК и поражением органов мишеней при АГ исследована недостаточно.

Изучение этой темы является актуальным для определения прогноза поражения органов-мишеней при АГ с возможным вмешательством.

В настоящем исследовании была предпринята попытка изучить взаимосвязь уровня МК и ремоделирования сонных артерий и миокарда среди исследуемой казахстанской популяции.

Материалы и методы

Были использованы данные информационной системы Больницы. В исследовании были использована информация 591 пациента с установленным диагнозом «АГ».

Результаты

Данные 333 мужчин (56,3%) и 258 женщин, средний возраст - 51 год ($\pm 7,3$ года), были использованы в исследовании. Исследуемые были разделены по возрасту на 2 группы: молодого возраста – до 44 лет (19.6%) и старшего возраста с 45 лет (диаграмма 1, 2). Воз-

растные различия были в сокращении доли исследуемых без ремоделирования (38,4% в возрасте до 45 лет против 14,3% в возрасте 45 лет и старше), в увеличении доли страдающих РСА (38,4 против 51,0%) и РСА и РМ (11,1 против 27,3%), в то время как доля пациентов с РМ сократилась с 12,1% до 7,5%.

Для определения разницы между средними значениями МК в группах разделенными по признаку ремоделирования был использован односторонний анализ ANOVA (диаграмма 3). Уровень МК составил 341,84 мкмоль/л в группе без ремоделирования, 339,67 мкмоль/л в группе с РСА, 343,39 мкмоль/л – в группе с РМ и 367,4 мкмоль/л в группе с РСА и РМ. Анализ Тьюки выявил, что повышение уровня МК в группе с РСА и РМ (27,73 мкмоль/л, 95% ДИ (от 52,81 до 265)) было статистически значимым ($p < 0,05$).

Обсуждение

Группа с РСА и группа с РСА с РМ более многочисленны в возрасте 45 лет и старше в сравнении с группой до 45 лет, но группа с РМ в более старшей группе малочисленнее. Предположительно, причиной является более раннее развитие РМ, с последующим РСА.

Кроме того, число исследуемых с РСА превосходит в количестве пациентов с РМ. Все это, по-видимому, является особенностью изучаемой группы и объясняется, возможно, генетическими факторами, а также развитием атеросклероза. Нет значимых изменений в уровне МК при отсутствии ремоделирования, РСА и РМ. Однако при присутствии и РМ и РСА уровень МК повышается. Все это опосредованно подтверждает, что в исследуемой популяции увеличение уровня МК происходит позднее процессов ремоделирования и не может являться прогностическим фактором [4,5], а возможно объясняется повреждением другого органа мишени при гипертензии – почек [6].

Заключение

РМ вероятно наступает раньше и им страдает меньшее количество пациентов, в то время как РСА реализуется позднее, но у большего количества больных гипертензией.

Уровень МК, возможно, увеличивается на более поздних этапах АГ после развития ремоделирования и, допустимо, является признаком прогрессирования АГ в исследуемой популяции.

Список литературы

1. Сайт компании «Мединформ». <http://www.medinfo.kz/>
2. Bryan Williams, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, European Heart Journal, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104
3. Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. PLoS One. 2014 Dec 1;9(12). Dmitriev VA, Oshchepkova EV, Titov BN, Rogoza AN, et al. [Is there an association of uric acid level with preclinical target organ damage in moderate- and high-risk hypertensive patients?]. Ter Arkh. 2013;85(9):52-7.
4. Mule G., Nardi E., Costanzo M. et al. Absence of an independent association between serum uric acid and left ventricular mass in Caucasian hypertensive woman and men. Nutr, Metab Cardiovasc Dis 2012; 1–8
5. Zeng C, Cheng D, Sheng X, Jian G, et al. Increased Serum Uric Acid Level Is a Risk Factor for Left Ventricular Hypertrophy but Not Independent of eGFR in Patients with Type 2 Diabetic Kidney Disease. J Diabetes Res. 2017; 2017:5016093.
6. Geraci G, Mulè G, Morreale M, Cusumano C et al. Association between uric acid and renal function in hypertensive patients: which role for systemic vascular involvement? J Am Soc Hypertens. 2016 Jul;10(7):559-569. Epub 2016 May 12.

Диаграмма 1. Распределение участников по наличию и виду ремоделирования по полу и возрасту

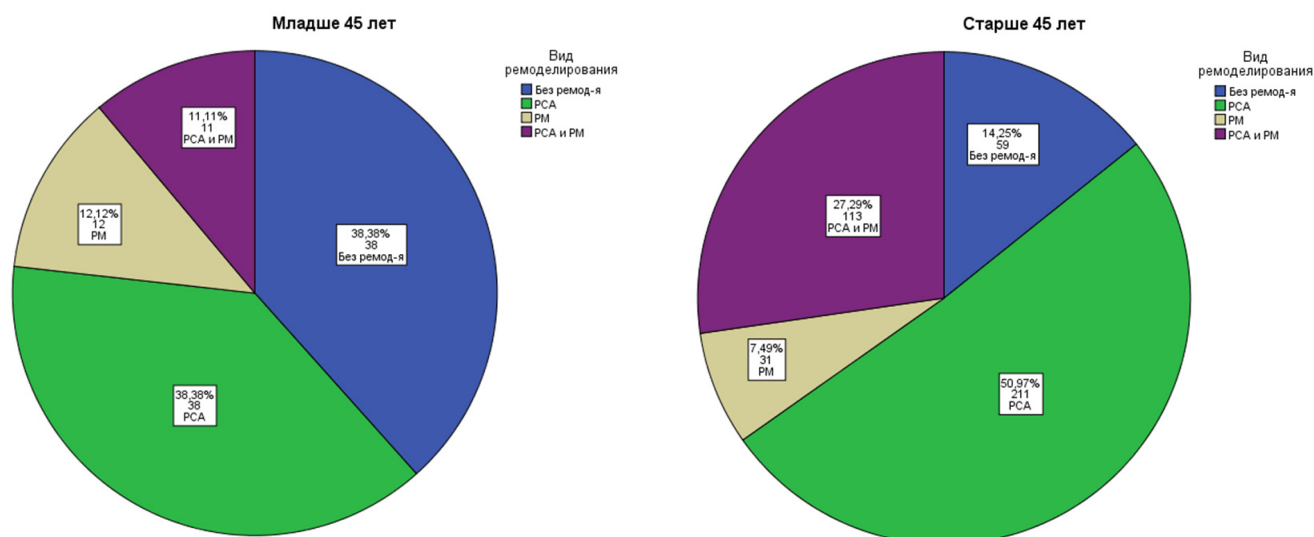


Диаграмма 2. Медианы возрастов в группах с разными ремоделированиями.

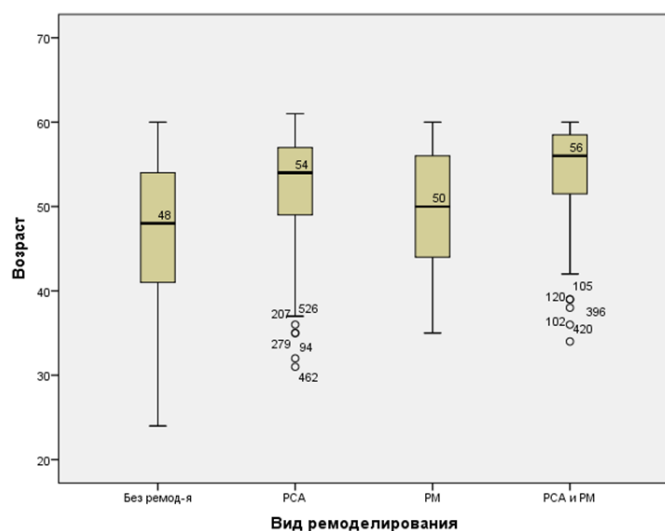
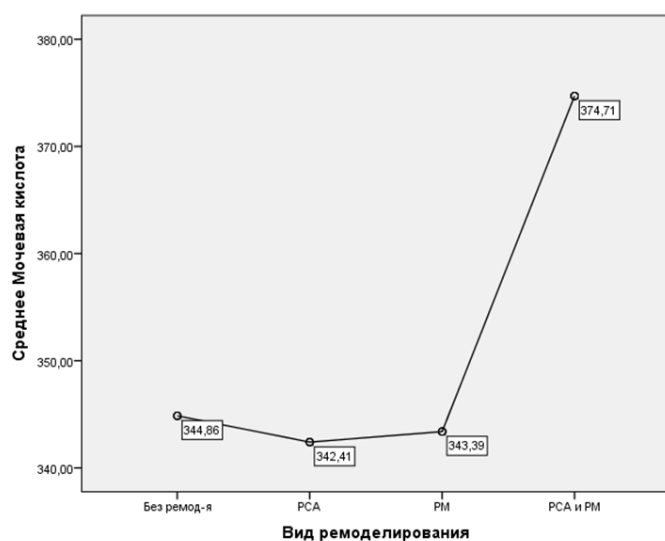


Диаграмма 3. Средние значения МК в группах с разными ремоделированиями.



Без ремод-я – группа пациентов без ремоделирования.

РСА – группа пациентов с ремоделированием сонных артерий.

PM – группа пациентов с ремоделированием миокарда.

РСА и PM - группа пациентов с ремоделированием сонных артерий и миокарда.

V. Benberin, R. Karabaeva, T. Voshchenkova,
A. Sibagatova

**URIC ACID LEVEL INCREASE AS A POSSIBLE
SIGN OF REMODELING OF MYOCARDIUM
AND CAROTID ARTERIES IN PATIENTS OF THE
MEDICAL CENTRE HOSPITAL OF PRESIDENT'S
AFFAIRS ADMINISTRATION OF THE REPUBLIC OF
KAZAKHSTAN**

Medical Centre Hospital of President's Affairs
Administration of the Republic of Kazakhstan 80, Mangilik
El, Nur-Sultan city, 010000, Kazakhstan

Abstract

The aim of the study is to find the presence and nature of the relationship between the level of uric acid (UA) and remodeling of myocardium (RM) and carotid arteries (RCA) in patients with hypertension (HTN).

Materials and methods

The patients were divided into groups by sex, age, and to the four groups by remodeling: without remodeling, the group with RCA, the group with PM and the group with RCA and PM.

Results

With age, the proportion of people without remodeling decreased (38.4% - less 45 y.o. vs. 14.3% - 45 y.o. and older), increased those with RCA (38.4% vs. 51.0%) and PCA and PM (11.1 vs. 27.3%), while the proportion of those with RM decreased from 12.1% to 7.5%.

ANOVA to determine UA levels for groups separated by remodeling showed that the UA level was statistically significantly different, $F(3, 374) = 2,895$, $p < .05$. In the group without remodeling, $341.84 \pm 73.46 \mu\text{mol} / \text{l}$, RCA $339.67 \pm 78.69 \mu\text{mol} / \text{l}$, PM $343.39 \pm 84.36 \mu\text{mol} / \text{l}$ and in the group with RCA and PM $367.4 \pm 71.18 \mu\text{mol} / \text{l}$. Tukey's analysis showed that the increase in UA level in the group with PM and RCA ($27.73 \mu\text{mol} / \text{l}$, 95% CI (from 52.81 to 265)) ($p < .05$).

Discussion and conclusion

In the studied population, RM comes earlier, with later RCA, the proportion of which by the number of patients is greater. Also, probably, the level of UA is not associated with PM and RCA, however, has significantly higher values in the group with PM and RCA, which is possibly associated with the progression of HTN.

Key words:

Uric acid, carotid remodeling, myocardial remodeling, a hospital data, Kazakhstan.

А.И. Божков*, Е. М. Климова, Н.И. Кургузова,
В.И. Сидоров

СТАРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ

Научно-исследовательский институт биологии
Харьковского национального университета имени
В.Н.Каразина, Украина, 61022,
Харьков, пл. Свободы, 4,

*e-mail: bozhkov@univer.kharkov.ua

Обсуждается роль метаболической – эпигенетической памяти в процессах старения. Фундаментальным свойством биологических систем, которые обеспечивают функционирование принципа «оптимальности», является свойство метаболических систем запоминать циклические процессы – метаболическая – эпигенетическая память. Сформировавшаяся метаболическая память в онтогенезе как результат непрерывного процесса адаптации сужает «выбор» дальнейшей стратегии адаптации и, как следствие, функционирование принципа «оптимальности». Экспериментальные подтверждения этой гипотезы, полученной на модели возраст-зависимой адаптации к токсическим дозам сернистой меди и циклическому режиму кормления.

Старение биологических систем – процесс, сопровождающийся увеличением вероятности наступления смерти с возрастом. Смерть – потеря способности системы сохранять «оптимальный» уровень гомеостаза и, как следствие, резкое смещение равновесия «анаболизм катаболизм» в сторону катаболизма. Смещение равновесия в сторону катаболизма является обязательным условием «индивидуальной эволюции» биологических систем, т.е. является их свойством.

Мы полагаем, что базовым принципом организации метаболизма, который и обеспечивает реализацию процессов старения, является принцип «оптимальности». Эта способность, ограниченная количеством стратегических решений с минимально возможными энергетическими затратами. Или, другими словами, быстрый поиск адекватного (оптимального) решения ограниченными ресурсами с минимальной затратой энергии. Фундаментальным свойством биологических систем, которое обеспечивает функционирование принципа «оптимальности» является свойство метаболических систем запоминать прошлый опыт, т.е. метаболическая – эпигенетическая память. Ранее была высказана гипотеза, что процесс старения является следствием формирования в онтогенезе метаболической – эпигенетической памяти, что обеспечивает функционирование принципа оптимальности и, как следствие, сужает выбор стратегии дальнейшей адаптации (Падалко, В. И. и Божков, А. И., 2015). Постоянно формирующаяся метаболическая – эпигенетическая память в онтогенезе, как результат непрерывного процесса адаптации, является аналогом хронических состояний, выходом из которого является онкологический

ческий процесс (как пролиферативное решение) или катаболизм (как перепрограммирование катаболизма).

Экспериментальной проверке этой гипотезы и посвящены каши исследования. Методологическим подходом при оценке формирования метаболической памяти является оценка ответной реакции метаболических систем на многократно повторяющиеся эндогенные воздействия и оценка иерархических изменений в цепи: молекулярные клеточные, органные и организменные адаптивные изменения. В работе использовали многократные последовательные введения молодым и старым животным сернистой меди в дозе, соответствующей 33% от летальной. Определяли характеристики про-антиоксидантной системы в клетках печени и организме, в целом, формирование хронических патологий, физиологические показатели у экспериментальных животных. Второй экспериментальной моделью был режим циклического кормления (ЦПК).

Показали, что многократные последовательные введения сернистой меди вызывают возраст-зависимый ответ на уровне всего метаболизма, который проявляется как гормезис (Bozhkov, A.I. et al., 2011). Гормезис реализуется и сохраняется благодаря сохранению и самоподдержанию сформировавшихся, на фоне действия токсиканта, специфических метаболических паттернов. Такой метаболический паттерн является оптимальным решением адаптивной стратегии в конкретных условиях среды. Показали, что сформировавшаяся метаболическая память, которая обеспечила выживание, как следствие, оптимального принципа функционирования ведет к хроническому фиброзу печени.

На модели циклического режима кормления показали, что при повторениях нескольких циклов (2 – 3) обеспечивается перепрограммирование метаболизма с формированием метаболической памяти и «выполнением» принципа оптимальности (Bozhkov, A.I. et al., 2014).

Сформировавшаяся метаболическая память оказывает определяющее влияние на последующие воздействия экзогенных факторов и значительно сужает порядок выбора новых стратегий адаптации, что и лежит в основе снижения адаптивного потенциала в онтогенезе.

Список литературы

1. Падалко, В. И. и Божков, А. И. Старение как проявление метаболической адаптации организма. LAMBERT Academic Publishing. 2015.
2. Bozhkov, A.I., Dlubovskaya, V.L., Dmitriev, Yu.V., Meshaikina, N.I., Maleev, V.A., and Klimova, O.M. Supposed role of “metabolic memory” in formation of response reaction to stress factors in young and adult organisms // *Advances in Gerontology*. 2011. Vol. 1. No 1. pp. 63-71.
3. Bozhkov, A. I., Kurguzova, N. I., Krivoruchko

T. V., Lebed' E. N., Mikhailets, A. O., Danladi, S. D., Bozhkov, A. A., Girich M. S. A cyclic feeding regime: a new model in experimental gerontology // *Advances in Gerontology*. 2014. Vol. 4. No. 4. pp. 252–259.

I. Bozhkov, E. M. Klimova, N. I. Kurguzova, V. I. Sidorov*

AGING AND METABOLIC MEMORY

Research Institute of Biology, V. N. Karazin Kharkov National University, pl. Svobody 4, Kharkov, 61022 Ukraine, *e-mail: bozhkov@univer.kharkov.ua

The role of metabolic – epigenetic memory in aging processes was discussed. The fundamental property of biological systems that ensure the functioning of the principle of “optimality” is the ability of metabolic systems to remember cyclic processes – metabolic – epigenetic memory. The formed metabolic memory in ontogenesis because of a continuous adaptation process narrows the “choice” of a further adaptation strategy and, as a result, the functioning of the “optimality” principle. Experimental confirmation of this hypothesis on the model of age-dependent adaptation to toxic doses of copper sulfate and cyclic feeding was obtained.

Валеева Э.Р.¹, Степанова Н.В.¹, Зиятдинова А.И.¹, Курбанов И.С.²

РИСКИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ: ПИТАНИЕ И АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ

¹Кафедра биоэкологии, гигиены и общественного здоровья, Институт фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, Казань, Россия, Кремлевская 18
²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан»

Ключевые слова: риски для здоровья, сельское население, питание

Вопросы здорового старения занимают важное место в повестке дня и глобальной политики современного общества. Важным фактором улучшения показателей здоровья в пожилом возрасте является борьба с эпидемией неинфекционных заболеваний во всех возрастных группах. Неинфекционные заболевания являются определяющей причиной потери здоровых лет жизни среди лиц в возрасте 65 лет и старше. Однако индивидуальное здоровье и уровень активности в пожилом возрасте зависит от условий и деятельности человека на протяжении всей жизни. Вместе с этим возрастает и уровень возрастных заболеваний. Актуальность вопросов безопасности пищи возрастает с каждым годом, поскольку обеспечение должного качества пищевого сырья и продуктов питания явля-

ется одним из основных факторов, определяющих отсутствие опасности для здоровья человека при их употреблении, а так же ведущая к продолжительной и комфортной жизни [1,4,5]. По мнению В.А. Тутельяна, главным фактором, наносящим непоправимый, на несколько порядков больший вред здоровью человека, чем экологическая загрязненность и психосоциальные стрессы вместе взятые, является нарушение структуры питания [2, 3]. Составляя значительную часть населения, сельские жители, испытывают на себе воздействие специфических факторов риска, однако информация и исследования, затрагивающие качество жизни и здоровье сельского населения в современной России, носят фрагментарный характер и не дают возможности сделать какие-либо обоснованные выводы. Достижение целей управления здоровьем сельского населения должно учитывать региональные особенности формирования здоровьесберегающего образа жизни населения [1-4].

Целью исследования явилось изучения риска для здоровья сельского взрослого населения от воздействия химических веществ поступающих с продуктами питания.

Методы. Изучение питания населения проводилось методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания.наук (РАМН). Пробы продуктов питания исследовались в аккредитованных лабораториях центров ФФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан в соответствии с СанПиНом 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования к качеству и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов» и гигиенических требований к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) по содержанию загрязнителей химической природы. Определялись соли тяжелых металлов (кадмий, свинец, мышьяк, ртуть), нитраты, нитриты. Оценка риска здоровью проводилась в соответствии с «Руководством 2.1.10.1920–04 по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду».

Содержание: В питании сельского населения основными продуктами потребления явились мясо и мясные продукты, хлебобулочные изделия, молочная, плодоовощная продукция. Наибольший вклад в экспозицию населения кадмием, мышьяком, ртутью при пероральном поступлении с пищевыми продуктами вносят молоко и молочные продукты, мясо и мясные продукты, рыба, хлеб и хлебные продукты. Наиболее подверженными суммарному неспецифическому воздействию по отечественной продукции являются сердечно-сосудистая система, гормональная система, центральная нервная система, иммунная система, кровь почки и репродуктивная система, по импортной продукции - кровь, гормональная система, центральная нервная система, репродуктивная системы. При комбинированном поступлении загрязняющих веществ алиментарным путем суммарный индекс опасности развития неканцерогенных эффектов составил

по отечественной продукции составил 16,2 (95% Perc), по импортной - 4,6(95% Perc. Неканцерогенный риск от загрязнения отечественных пищевых продуктов формируется за счет воздействия кадмия, мышьяка и ртути. Системами, наиболее подверженными суммарному неспецифическому воздействию, являются сердечно-сосудистая (HI) - 3,6; гормональная с индексом опасности (HI)-2,7; центральная нервная система с индексом опасности (HI) - 2,4; иммунная (HI=1,45); кровь (HI=0,88); почки (HI=0,79) и репродуктивная (HI=0,71). По влиянию импортной продукции на функциональные системы распределились следующим образом: кровь (HI=0,48), гормоны (HI=0,81), центральная нервная система HI=0,52), репродуктивная системы (HI=0,41).

Учет и разработка системы сбалансированного питания для взрослого населения, позволяющая отсрочить развитие болезней и замедлить старение требует дальнейших исследований.

Конфликт интересов: Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Подтверждения: «Работа выполнена за счет субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету на государственное задание в сфере научной деятельности 19.9777.2017 / 8.9»

Список литературы:

- [1] E R Valeeva,, A S M Elbahnasawy ,and A I Ziyatdinova Evaluation of Chemical safety of Food Products . IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science. 2019 - №272 (022186) - P. 1-8.
- [2] Тутельян, В. А. А.И. Вялков, А.Н. Разумов, В.И. Михайлов, К.А. Москаленко,А.Г. Одинец, В.Г. Сбежнева, В.Н. Сергеев Научные основы здорового питания: – М.: Издательский дом «Панорама», 2010. – 816 с.
- [3] Кундеева, Г.А. Питание как фактор риска здоровья человека/Г.А. Кундеева // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. –2014. – №2. – С.854/
- [4] Феттер, В. В. Сравнительная оценка риска здоровью населения, детерминированного химической контаминацией пищевых продуктов различного происхождения / В. В. Феттер, А. Д. Поляков // Анализ риска здоровью. –2014. – №2. –С.55–56.
- [5] Зайцева Н.В. Анализ рисков для здоровья населения Российской Федерации, обусловленных загрязнением пищевых продуктов /Н.В. Зайцева // Анализ риска здоровью. – 2018. – №4. – С.13.

RISKS TO RURAL HEALTH: NUTRITION AND ACTIVE LONGEVITY

Department of Ecology, Hygiene and Public Health,
Institute of Fundamental Medicine and Biology K (P) FU,
Kazan, Russia, Kremlin 18

Abstract

In the diet of the rural population, the main consumer products were meat and meat products, bakery products, dairy, fruit and vegetable products. The greatest contribution to the exposure of the population by cadmium, arsenic, and mercury when ingested with food is made by milk and dairy products, meat and meat products, fish, bread and bread products. The cardiovascular system, the hormonal system, the central nervous system, the immune system, the blood of the kidney and the reproductive system are most susceptible to the total nonspecific effect on domestic products, and the blood, hormonal system, central nervous system, reproductive system are imported products. With the combined intake of pollutants alimentary, the total hazard index for the development of non-carcinogenic effects was 16.2 (95% perc) for domestic products, and 4.6 (95% perc) for imported products. Non-carcinogenic risk from contamination of domestic food products is formed due to the exposure to cadmium, arsenic, and mercury: The systems most susceptible to total nonspecific effects are cardiovascular (HI) - 3.6; hormonal with a hazard index (HI) of -2.7; the central nervous system with an index of dangerous sti (HI) - 2.4; immune (HI = 1.45); blood (HI = 0.88); kidneys (HI = 0.79) and reproductive (HI = 0.71). According to the effect of imported products on functional systems were distributed as follows: blood (HI = 0.48), hormones (HI = 0.81), central nervous system HI = 0.52), reproductive systems (HI = 0.41).

Accounting and development of a balanced nutrition system for the adult population, which allows delaying the development of diseases and slowing down aging, requires further rese

Keywords: health risks, rural population, nutrition

*И.А. Виноградова¹, О.В. Жукова¹, Е.А. Хижкин²,
В.А. Илюха²*

ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРА МЕЛАТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ САМОК КРЫС

¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, пр. Ленина, 33;

²Институт биологии – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ «Карельский научный центр», 185910, Петрозаводск, ул. Пушкинская, 11;
e-mail: irinav@petsru.ru

Резюме. В работе в условиях стандартного освещения вивария исследовано влияние блокатора мелатониновых рецепторов лузиндола на продолжительность жизни самок крыс Wistar. Показано, что блокада мелатониновых рецепторов приводит к нарушению упорядоченности биологических процессов у самок крыс, сокращению средней, максимальной продолжительности жизни и средней продолжительности жизни последних 10% крыс.

Ключевые слова: крысы, лузиндол, старение, продолжительность жизни

Участие мелатонинергической системы не только в процессах организации биологических хроноритмов, но и в регуляции различных функций организма, становится все более и более очевидным. Механизм биологической регуляции основан на координированном функциональном взаимодействии между эндокринной и нервной системами, с общим типом восприятия и переноса информации на субклеточном, клеточном и тканевом уровнях [3].

Лузиндол (N-acetyl-2-benzyl-tryptamine) является веществом, используемым в научных исследованиях для изучения физиологической роли мелатонина. Он действует как селективный антагонист мелатониновых рецепторов и имеет большее сродство к MT₂ мелатониновым рецепторам, чем к MT₁ мелатониновым рецепторам, приблизительно в 11 – 25 раз. В исследованиях на животных было установлено, что он нарушает циркадный ритм, а также дает антидепрессивный эффект [4].

Целью исследования явилось изучение воздействия блокатора мелатониновых рецепторов лузиндола на продолжительность жизни самок крыс при старении в стандартных условиях освещения.

В опытах было использовано 40 самок крыс линии Wistar собственной разводки, первоначально полученных из питомника лабораторных животных «Пушино» (Московская обл.). Животных содержали в помещении при температуре воздуха 22±2 °С и в условиях стандартного чередующегося режима освещения (LD, 12 ч. свет, 12 ч. темнота, 750 лк). Крысы получали гранулированный корм (ГОСТ Р 50258-92 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных») и отстоянную воду. Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (2010/63/EU). В 5месячном возрасте самки были рандомизированно разделены на две группы: контрольная — крысы в ночное время получали питьевую воду (n=20; LD); экспериментальная — животные получали ежедневно 5 дней в неделю с питьевой водой в ночное время с 20:00 до 08:00 лузиндол фирмы «Bachem AG» (Швейцария) в концентрации 10 мг/л (n=20; LD+luz). Схема введения лузиндола была аналогичной введению мелатонина, использованного в предыдущих исследованиях [1]. При оценке продолжительности жизни рассчитывали: среднюю

продолжительность жизни (СПЖ); среднюю продолжительность жизни последних 10% максимально проживших крыс; минимальную (МинПЖ) и максимальную (МаксПЖ) продолжительность жизни. Результаты подвергли статистической обработке.

Установлено, что СПЖ самок крыс группы LD составила $764,6 \pm 141,7$ дня, МинПЖ – 463 дня; МаксПЖ – 1120 дней, СПЖ последних 10% крыс – $1071,5 \pm 68,6$ день. У животных, получающих лизиндол (LD+luz), показатели продолжительности жизни в среднем на 20% были снижены в сравнении с группой контроля. Так, СПЖ составила $628,4 \pm 152,6$ дней, что на 21,7% меньше данного показателя; МаксПЖ – 937 дней, что на 183 дня (19,4%) меньше, чем в группе LD; МинПЖ – 369 дней, что на 25,5% меньше (на 94 дня), чем у группы контроля ($p < 0,05$). В результате уровень 20% смертности был достигнут у группы LD+luz в 12,3 месяца; в контрольной группе – в 18,4 месяца. Уровень 50% гибели у самок LD+luz приходился на возраст 20,3 месяца; в контрольной группе – на 24,3 месяца. В группе LD все крысы пали в 37-месячном возрасте, когда как самки группы LD+luz на 6 месяцев раньше – в 31-месячном возрасте. Стоит отметить, что у самок группы LD+luz значения СПЖ последних 10% крыс были также достоверно ниже группы LD на 19,92% ($893,5 \pm 61,5$ дня). Таким образом, кривая выживаемости крыс группы LD+luz была значительно смещена влево по отношению к кривой выживаемости группы LD ($\chi^2 = 20,09$, $p < 0,01$).

В процессе старения, как и при фармакологической блокаде мелатониновых рецепторов, участие мелатонина в регуляции физиологических функций организма снижается. При старении это происходит за счет уменьшения синтеза и секреции мелатонина; при применении лизиндола – за счет конкурентной блокады этого вещества с мелатонином за связь с рецепторами. В итоге уменьшение стимуляции мелатониновых рецепторов, как за счет снижения концентрации мелатонина, так и за счет блокады рецепторов, приводит к нарушениям хроноритма различных органов и систем организма, ускорению процессов старения и в результате, к уменьшению продолжительности жизни.

Список литературы

1. Виноградова И.А., Букалев А.В., Забежинский М.А. и др. Влияние светового режима и мелатонина на гомеостаз, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самок крыс // Успехи геронтол. – 2007. – Т. 20, № 4. – С. 40–47.
2. Жукова О.В., Обухова Е.С., Хижкин Е.А. и др. Лузиндол ускоряет старение эстральной функции у самок крыс // Успехи геронтол. – 2016. – Т. 29, №2. – С. 279–285.
3. Claustrat B., Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans // Neurochirurgie. – 2015. – Vol. 61, № 2–3. – P. 77–84
4. Emet M., Ozcan H., Ozel L. et al. Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs // Eurasian J Med. – 2016. – № 48(2). – P. 135–141.

I.A.Vinogradova¹, O.V.Zhukova¹, E.A.Khizhkin², V.A.Ilyukha²

EFFECT OF THE BLOCKER OF MELATONIN RECEPTORS ON LIFESPAN OF FEMALE RATS

¹Petrozavodsk State University, 33, Lenina av., Petrozavodsk, 185910; ²Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, 11, Pushkinskaya str., Petrozavodsk, 185910; e-mail: irinav@petrsu.ru

The research conducted under the conditions of standard lighting of vivarium investigated the effect of luzindol, the blocker of melatonin receptors, on the lifespan of female Wistar rats. It showed that the blockade of melatonin receptors leads to the disorder of biological processes in female rats, to the reduction of average, maximum life expectancy and of average life expectancy of the last 10% of rats.

Key words: rats, luzindol, aging, life expectancy

Н.Д. Гончарова

СТАРЕНИЕ, СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТЬ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ СИСТЕМ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ПРИМАТОВ С ТРЕВОЖНЫМ И ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНЫМ ФЕНОТИПОМ

Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, 354376, Краснодарский край, Сочи, Адлерский р-н, с. Веселое, ул. Мира, 177, Россия; ndgoncharova@mail.ru

Цель исследования – изучение индивидуальных характеристик функции островкового аппарата поджелудочной железы (ОАПЖ), стрессовых гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС) и гипоталамо-нейрогипофизарной системы (ГНГС), а также механизмов индивидуальной уязвимости стареющего организма к острому стрессовому воздействию (ОСВ) на естественной модели самок макаков резусов с тревожным и депрессивно-подобным адаптивным поведением (DAB) и контрольным стандартным поведением (SB). Установлены выраженные нарушения в функционировании нейроэндокринных систем у животных с DAB по сравнению с SB как в базальных условиях, так и в ответ на ОСВ, сопровождающиеся относительной резистентностью ГГАС к флудрокортизону, гиперкортизолиемией, низкими концентрациями DHEAS и гиперсекрецией АВП. Эти нарушения и, по-видимому, избыточная масса тела, являются важным механизмом для развития у животных с DAB тяжелой возрастной инсулинорезистентности и неспособности адекватно секретировать инсулин в условиях нагрузки глюкозой. В свою очередь, расстройства в функции ОАПЖ могут способствовать

повреждению функций головного мозга и развитию когнитивных повреждений, в том числе деменции.

Ключевые слова: нейроэндокринные системы, островковый аппарат поджелудочной железы, тревожное и депрессивное поведение, старение, макаки резусы

В последние десятилетия процесс старения в экономически развитых странах все в большей степени носит характер ускоренного старения и сопровождается увеличением заболеваемости такими социально значимыми заболеваниями, как сахарный диабет 2 типа (СД2) и его продромальная стадия – инсулинорезистентность (ИР), депрессии/тревожные состояния, болезнь Альцгеймера [2, 6]. Важная роль в этих явлениях, помимо общей тенденции к увеличению численности лиц старших возрастных групп, отводится психологическому стрессу, который испытывает население развитых стран с увеличением урбанизации и сильным экономическим ростом [5]. Однако, несмотря на увеличение заболеваемости тяжелыми возрастными недугами всегда имеются лица, характеризующиеся физиологическим старением и долгожительством. К сожалению, до сих пор не ясны биологические механизмы, лежащие в основе, как повышенного риска развития возрастных заболеваний, так и устойчивости к ним. Цель исследования – изучение индивидуальных характеристик функции островкового аппарата поджелудочной железы (ОАПЖ), стрессовых гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС) и гипоталамо-нейрогипофизарной системы (ГНГС), а также механизмов индивидуальной уязвимости стареющего организма к острому стрессовому воздействию (ОСВ) на естественной модели самок макак резусов с тревожным и депрессивно-подобным адаптивным поведением (DAB) и контрольным стандартным поведением (SB).

В опытах использовали 56 физически здоровых старых самок макак резусов с SB и DAB из питомника НИИ медицинской приматологии (г. Сочи-Адлер). Животные подвергались ОСВ – ограничению подвижности в течение 2-х ч, тестам с введением кортиколиберина (КРГ), вазопрессина (АВП), флудрокортизона (ФЛ), антагониста вазопрессинового V1b рецепторов (A-V1b), кортикотропина (АКТГ) и глюкозы. Все процедуры с животными одобрены комитетом по этике НИИ медицинской приматологии и проведены в соответствии с международными требованиями, изложенными в “Guide fore the Care and Use of Laboratory Animals, 2010”. Выявлен ряд существенных межгрупповых различий в реакции нейроэндокринных систем на ОСВ у старых приматов с более высокими показателями стресс-реактивности этих систем у животных с DAB. Величина подъема секреции АКТГ, АВП и соотношения молярных концентраций кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата была существенно выше у старых животных с DAB и сопровождалась развитием относительной гиперкортизолемии. Реакция АКТГ на тест с КРГ и АВП также была существен-

но выше у животных с DAB. В тоже время результаты теста с введением АВП старым животным с DAB после предварительного введения A-V1b не отличались от таковых у старых животных с SB. В основе механизма повышенной реакции АКТГ на ОСВ у старых животных с DAB лежат относительная резистентность механизма отрицательной обратной связи в регуляции ГГАС (МООС), выявленная в тесте с ФЛ [4] и, по-видимому, гиперактивация рецепторов к КРГ и АВП на кортикотрофах аденогипофиза [3]. Расстройства в МООС у старых животных с DAB сопровождалась гиперкортизолемией в базальных условиях в вечернее время.

Установлена зависимость функции ОАПЖ от поведенческого фенотипа животного [1]. Заметные повреждения в реакции инсулина на введение стандартной дозы глюкозы отмечались у животных с DAB еще в молодом возрасте. При старении у животных обеих поведенческих групп наблюдалось снижение толерантности к глюкозе, развитие инсулинорезистентности и компенсаторное повышение секреции инсулина. Однако у животных с DAB повреждения толерантности к глюкозе были более выраженными вследствие сниженной способности ОАПЖ к компенсаторному повышению секреции инсулина. Оценка функции ОАПЖ с учетом массы тела у животных обеих поведенческих групп позволила выявить, что межгрупповые различия в секреторной функции бета-клеток ОАПЖ характерны главным образом для животных с избыточной массой тела (ИМ). Определяющими патофизиологическими факторами для более выраженного возрастного повреждения ОАПЖ у животных с DAB, по-видимому, является наличие абсолютной гиперкортизолемии в базальных условиях и относительной гиперкортизолемии и повышенной секреции АВП в ответ на ОСВ, ИМ. Согласно современным данным, АВП усиливает тревожность и участвует в регуляции функции ОАПЖ. Неспособность старых животных с DAB адекватно компенсировать продукцию инсулина при нагрузке глюкозой в условиях ИР можно расценивать как важный фактор возрастного повреждения функции различных органов и тканей, включая головной мозг. Инсулин в головном мозге участвует в регуляции энергетического обмена целостного организма, когнитивных процессов и памяти; ИР/СД2 резко увеличивают риск AD [2]. Таким образом, результаты исследования позволили выявить ряд выраженных взаимосвязанных нарушений в функциях ГГАС, ГНГС и ОАПЖ у животных с DAB, которые могут представлять факторы, важные для формирования ИР/СД2, тревожных расстройств и, по-видимому, нейродегенеративных заболеваний.

Литература

1. Гончарова Н.Д., Иванова Л.Г., Оганян Т.Э., Венгерин А.А. Особенности эндокринной функции поджелудочной железы при старении у приматов, различающихся по адаптивному поведению//Успехи геронтол. 2019. Т.32. № 3. С. 316-324.
2. Benedict C., Grillo C.A. Insulin Resistance as a

Therapeutic Target in the Treatment of Alzheimer's Disease: A State-of-the-Art Review // Front. Neurosci. 2018. 12:215.

3. Goncharova N.D., Chigarova O.A., Oganyan T.E. Effect of Vasopressin V1b Receptor Blockade on Activity of the Hypothalamic—Pituitary—Adrenal Axis in Old Monkeys with Depression-Like and Anxious Behavior Subjected to Stress or Injected with Vasopressin // Bull. Exp. Biol. Med. 2018. Vol. 166. № 1. P. 86-91.

4. Goncharova N., Chigarova O., Rudenko N., Oganyan T. Glucocorticoid Negative Feedback in Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Rhesus Monkeys With Various Types of Adaptive Behavior: Individual and Age-Related Differences // Front. Endocrinol. 2019. 10:24.

5. Hackett R. A., Steptoe A. Type 2 diabetes mellitus and psychological stress – a modifiable risk factor // Nat. Rev. Endocrinol. 2017. Vol. 13. P. 547–560.

6. Tabak A.G., Akbaraly T.N., Batty G.D., Kivimaki M. Depression and type 2 diabetes: a causal association? Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. Vol. 2. P. 236–245.

Nadezhda D. Goncharova

AGING, STRESS RESPONSIVENESS OF NEUROENDOCRINE SYSTEMS AND INSULIN RESISTANCE IN NONHUMAN PRIMATES WITH DEPRESSION- AND ANXIETY-LIKE PHENOTYPE

Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Krasnodar Region, 354376, Russia

The purpose was to study individual characteristics of the functions of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), the hypothalamic-neurohypophysial system (NHS) and the pancreatic islet apparatus (P) and the mechanisms underlying the individual vulnerability of the old individual to acute stress effects and insulin resistance (IR) on the natural model of female rhesus monkeys with depression- and anxiety-like stress behavior (DAB) and control standard behavior (SB). The data obtained suggest that more pronounced damages in the functioning of HPA and NHS in animals with DAB (higher hypercortisolemia, AVP and DHEAS secretion, relative resistance of HPA to fludrocortisone) and apparently overweight are an important mechanism for the development of more severe IR and inability to adequately secrete insulin under glucose loading conditions. Disorders of the endocrine function of P can contribute to impaired brain functions and the development of cognitive impairment, including dementia.

Горанская С.В.

ИНТЕРАКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОБУЧЕНИИ БАКАЛАВРОВ СОЦИАЛЬНОЙ РАБОТЫ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «СОЦИАЛЬНАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ» В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33, e-mail: goranskaya.svetlana @yandex.ru

Резюме. В работе представлен опыт проведения занятий учебной дисциплины «Социальная геронтология» для бакалавров по направлению «Социальное обслуживание населения» в Петрозаводском государственном университете с применением интерактивных методов обучения.

Ключевые слова: социальная геронтология, бакалавр, социальная работа, интерактивные методы обучения

Республика Карелия малочисленная территория, на 180,5 км² (1,06% территории РФ) проживает 618,1 тыс. человек. На фоне снижения общей численности населения доля лиц старше трудоспособного возраста увеличивается и в 2018 г. составила 27,1% [3]. Увеличение численности лиц пожилого возраста привело к проблемам медицинского, социального, психологического, бытового, экономического, политического характера. Сложившаяся ситуация потребовала увеличения социально-медицинских учреждений для людей пожилого и старческого возраста, а также специалистов, работающих с данной группой, в том числе бакалавров и магистров по социальной работе. В этой связи дисциплина «Социальная геронтология» приобретает ведущее значение в подготовке будущих кадров для работы с людьми старшего поколения.

Учебная дисциплина «Социальная геронтология» преподается будущим бакалаврам по направлению «Социальное обслуживание населения» на 4 курсе. Преподавание дисциплины основывается на программах предыдущих курсов обучения: основы социальной медицины, технология социальной работы, правовое обеспечение социальной работы, деонтология социальной работы. Совершенствование профессиональной подготовки студентов проходит с внедрением интерактивных методов обучения, которые являются эффективными методами качества подготовки студентов [1].

Интерактивное обучение — форма организации познавательной деятельности — диалоговое обучение, в ходе которого осуществляется взаимодействие между студентом и преподавателем и между самими студентами. В обучении можно использовать следующие интерактивные методы: мозговой штурм, деловые и ролевые игры, круглый стол (дискуссия, дебаты), case-study (анализ конкретных ситуаций), мастер-класс, интерактивные лекции, тестирование, самостоятельная (домашняя) работа — написа-

ние эссе с последующим обсуждением и дискуссией на занятии и др.[1].

Мозговой штурм. Это метод, при котором принимается любой ответ учащихся на заданный вопрос. Затем обсуждаются все варианты ответов и предложений. «Мозговая атака» является эффективным методом для выяснения информированности и отношение участников к определенному заданному вопросу или теме.

Кейс-метод (case-study) основан на рассмотрении конкретных жизненных ситуаций. Цель применения Кейс-метода заключается в умении студентов принимать правильное решение на основании ранее полученных знаний и практических умений, ориентирован на: самостоятельную, индивидуальную и групповую работу, в которой студенты приобретают опыт решения проблем конкретных жизненных ситуаций. В настоящее время этот метод считается одним из самых эффективных способов обучения навыкам решения жизненных проблем [5]. На практических кейсах студентам дается возможность решить конкретную ситуацию. Студенты работают в малых группах по 3-5 человек. Вначале все малые группы решают одну и ту же ситуационную задачу и разбирают ее решение. В дальнейшем, малые группы решают разные задачи и предлагают свое решение, основываясь, исходя из жизненной ситуации и нормативно-правовой базы. Решение задач обсуждается всей группой. Особенностью решения этих задач заключается в возможном моделировании, изменяя некоторые данные в задаче.

Проблемная лекция. В настоящее время в процессе обучения могут читаться различные виды лекций: информационная, проблемная, лекция-визуализация, с применением мультимедийного оборудования (наглядные материалы, слайды, презентации), лекция-диалог, лекция-пресс конференция [4]. Из лекционного курса одна лекция читается как проблемная. В начале и по ходу изложения учебного материала создаются проблемные ситуации и предлагаются возможные пути решения этих проблем.

Тестирование. К каждому практическому занятию имеются тесты, на основании решения которых определяется подготовка студентов к теме занятия. На некоторых занятиях совместно с преподавателем студенты обсуждают ответы на вопросы тестов, на других – преподаватель сам проверяет тесты, выставляя оценки.

Самостоятельная работа – эссе. Темы эссе: неминуемая старость и собственное отношение к пожилым и старым людям. Подбор высказываний знаменитых людей о старости и обоснования этих высказываний [2]. На занятии зачитываются и обсуждаются темы эссе и высказывания знаменитых людей о старости.

При завершении курса обязательно проводится опрос студентов. Опрос показал, что проблемная лекция оказалась самой интересной и актуальной; среди практических занятий – Кейс-метод; среди самостоя-

тельной работы – подбор высказываний знаменитых людей о старости и обоснования этих высказываний. Таким образом, использование интерактивных методов обучения, как показывает опыт, способствует интересу студентов, более эффективному усвоению материала, умению общения, участию в дискуссии, коммуникабельности, работе в команде; ответственности за свои решения и результаты; освоению практических навыков.

Список литературы

1. Активные и интерактивные образовательные технологии (формы проведения занятий) в высшей школе: учебное пособие / сост. Т.Г. Мухина. – Н.Новгород: ННГАСУ, 2013. – 97 с.
2. Анисимов В.Н., Горанская С.В. Не дождетесь! // Москва: РГ-Пресс, 2016. – 336 с.
3. Население. Официальная статистика. Карелиястат. <http://krl.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat/krl/ru/statistics/population> (дата обращения: 31.07.2019)
4. Сорокина Е.И., Маковкина Л.Н., Колобова М.О. Использование интерактивных методов обучения при проведении лекционных занятий // Теория и практика образования в современном мире: материалы III Междунар. науч. конф. (г. Санкт-Петербург, май 2013 г.). – СПб.: Реноме, 2013. – С. 167-169.
5. Толстоухова И.В., Фугелова Т.А. Использование Кейс-метода в формировании профессиональных компетенций обучающихся // Современные наукоемкие технологии. – 2016. – № 7-1. – С. 200-203.

S.V. Goranskaya

INTERACTIVE TECHNOLOGIES FOR TEACHING BACHELORS OF SOCIAL WORK IN THE DISCIPLINE «SOCIAL GERONTOLOGY» IN THE REPUBLIC OF KARELIA

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Lenin Prospect, 33; e-mail: goranskaya.svetlana @yandex.ru

Summary. The paper presents the experience of teaching the discipline “Social Gerontology” to bachelors in the direction of training “Social Services” in Petrozavodsk State University with the use of interactive teaching methods.

Key words: social gerontology, bachelor, social work, interactive teaching methods

ДИСФУНКЦИЯ МИТОХОНДРИЙ ЭПИТЕЛИЯ ХРУСТАЛИКА КАК ВЕДУЩАЯ ПРИЧИНА ЕГО ПОМУТНЕНИЯ ПРИ СТАРЕНИИ

Российский национальный исследовательский медицинский университета им. Н. И. Пирогова, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, каф. общей и медицинской биофизики

Ранее предполагалось, что ведущей причиной развития возрастной катаракты является активация процессов свободнорадикального окисления. На модели развития катаракты у мышей показано, что при развитии помутнений происходит снижение уровня фосфорилирования белков и сорбция нерастворимых белков на мембранах. На основании измерений лабильных помутнений хрусталика (глэр-тестирование) при зрительной нагрузке у лиц разного возраста высказано предположение, что в основе возрастного помутнения хрусталика лежит функциональная недостаточность митохондрий его эпителия, не обеспечивающая нормального функционирования шаперонов хрусталика.

Ключевые слова: возрастная катаракта, хрусталик, дисфункция митохондрий, шапероны.

Хрусталик удивительный орган, в котором белки не обновляются в течение всей жизни организма, но их функциональная активность поддерживается постоянной работой шаперонов, на долю которых в хрусталике приходится около 20% белков. Энергетическое обеспечение работы шаперонов осуществляется, за счёт АТФ, вырабатываемого митохондриями эпителия хрусталика. При старении происходит постепенное снижение функциональной активности шаперонов, которое явно проявляется в снижении доли уровня фосфорилирования белков, и сорбции нерастворимых белков на мембранах хрусталика [5], что и приводит к нарушению укладки мембран, обеспечивающих прозрачность хрусталика [2]. Как было показано ранее, по мере развития катаракты происходит накопление продуктов свободнорадикального окисления, поэтому ранее предполагалось, что именно это нарушает метаболизм клеток хрусталика и ведёт к снижению прозрачности [4]. Для количественной оценки светорассеивающей способности хрусталика был использован компьютерный глэр-тестер оригинальной конструкции, измеряющей диаметр ореола, возникающего вокруг источника яркого света перед экраном монитора, на котором происходит распознавание движущего оптического типа [1]. Измерения прозрачности хрусталиков с помощью глэр-тестера, чувствительного метода измерения прозрачности оптических сред переднего отрезка глаза у людей разных возрастных групп при нагрузке (работа на компьютерах в течение рабочего дня) позволила усомниться в предположении о ведущей роли свободнорадикальных реакций в развитии помутнений. Нагрузка в течение 4 часов

занятий за компьютером молодых людей (7-17 лет, $n=17$) не вызывала существенных изменений (в пределах $\pm 10\%$) прозрачности у 90% испытуемых, у, однако у людей старших возрастных групп (40-66 лет, $n=27$) прозрачность хрусталика снижалась у всех испытуемых в конце рабочего дня по сравнению с соответствующими значениями перед началом рабочего дня. У 80% это снижение составляло от 1,4 до 2,4 раз. Причём, эти различия возрастали по мере увеличения хронологического возраста обследованных лиц. Эти наблюдения позволяют предположить, что по мере старения организма происходит снижение функциональной активности митохондрий, вероятно, обусловленное накоплением в эпителии хрусталика также как и в других органах «дисфункциональных» митохондрий, производящих повышенное количество АФК, но сниженное количество АТФ, необходимого для поддержания работы шаперонов, обеспечивающих прозрачность хрусталика. Поэтому медикаментозные воздействия на ранних стадиях развития катаракты должны быть направлены не столько на снижение продукции активных форм кислорода, например, с помощью антиоксидантов, сколько на уничтожение «дефектных» митохондрий, что может быть достигнуто с помощью метода гипо-гипероксии [3], направленного на уничтожение «дисфункциональных» митохондрий в сенесцентных клетках различных тканей. На бытовом уровне многие люди сталкиваются со старческой дальновзоркостью (пресбиопией), которая обусловлена, как считают многие, не ослаблением цилиарных мышц, осуществляющих аккомодацию, а изменением эластичности самого хрусталика [6], что, возможно, связано с сорбцией нерастворимых белков на мембранах хрусталика. Как показали наши исследования, в возрастной группе 20-70 лет ($n=55$) существует линейная корреляция ($R=0,67$, $p<0,01$) между показаниями глэр-тестера, характеризующего светорассеивающую способность хрусталика и объемом аккомодации, характеризующего механические свойства хрусталика. Таким образом, возрастное снижение прозрачности определяется в основном энергетическим потенциалом (уровень АТФ) клеток хрусталика, который необходим шаперонам для постоянного исправления нарушенной укладки белков, приводящей к их агрегации и сорбции на мембранах клеток хрусталика, что и ведёт к его помутнению.

1. Бухарова Е.В., Деев А.И., Ярыгин В.Н. Прозрачность оптических сред глаза в популяциях с различной распространенностью старческой катаракты.// Клиническая геронтология, 2004. №12. С. 67-70.
2. Деев А.И., Бабижаев М.А. - Мембранные аспекты патогенеза катаракты. // Биологические мембраны. 2002. т.199(5). С.435-448.
3. Цыганова Т.Н., Прокопов А.Ф. Научные основы использования метода гипо-гипероксии в практике митохондриальной медицины.// Физиотерапевт. 2016. 3. С. 15-22.

4. Babizhayev M.A., Deyev A.I., Lindberg L.F. Lipid peroxidation as a possible cause of cataract. // *Mechanisms of Ageing and Development*. 1988. 44. p. 69-89.
5. Deyev A.I., Aseychev A.V., Sitartchuk I.A., Fedorenko B.S., Vladimirov Yu.A. Physical and chemical changes in murine lens at early stage of cataract development induced by total gamma-irradiation.// In A.K.Junk et al. (eds) *Ocular Radiation Risk Assessment in Population Exposed to Environmental Radiation Contamination*. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht;Boston;London. 1999. p. 81-88.
6. Pierscionek B. K. Age-related response of human lenses to stretching forces. // *Exp. Eye Res.* 1995. 60 (3). p.325-332.

Deyev A.I.

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION OF THE LENS EPITHELIUM AS THE LEADING CAUSE OF LENS OPACITIES DURING AGING

Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russia

Previously it was assumed that the leading cause of the senile cataracts development is the activation of free radical oxidation processes. On the murine model of cataract development, it was shown that with the development of opacities, a decrease in the level of protein phosphorylation and sorption of insoluble proteins on membranes occurs. Based on measurements of labile lens opacities (glare testing) with visual load in people of different ages, it was suggested that the basis of age lens opacification is functional mitochondrial insufficiency of its epithelium, which does not ensure the normal functioning of the lens chaperones.

Key words: age-related cataract, lens, mitochondrial dysfunction, chaperones.

Деев Анатолий Иванович, 117647 Москва, Профсоюзная ул. д.115, корп.1, кв.200, тел. 8(916)2058332, adeyev@mail.ru

Дороговцев В.Н., Янкевич Д.С.

ПРЕДИКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ВРЕМЯ ДЕЙСТВОВАТЬ?

Федеральный Научно-Клинический Центр
Реаниматологии и реабилитологии
г. Москва, 141534, деревня Лыткино, 777.
vicdor@yandex.ru

Ортостатические нарушения кровообращения являются факторами риска сердечно-сосудистых заболе-

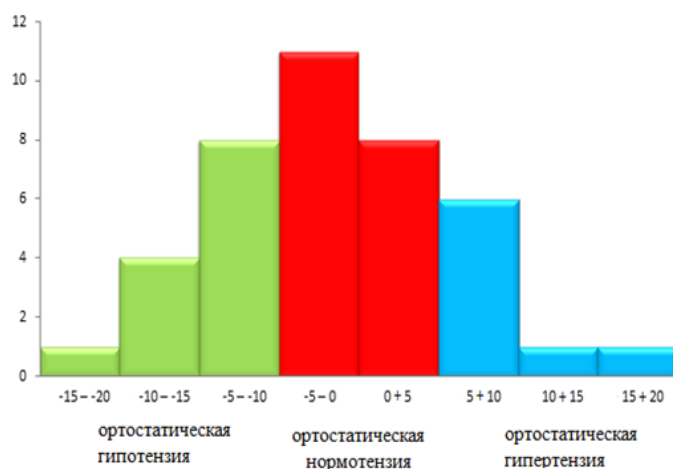
ваний. Целью данного исследования было изучение ортостатических нарушений у молодых здоровых индивидуумов. В работе был применен новый протокол пассивного ортостатического теста, стандартизированный не по углу наклона, а по градиенту гидростатического давления. Диагностические критерии для ортостатической гипотонии и гипертонии были расширены. Ортостатические расстройства - предикторы сердечно-сосудистых заболеваний были выявлены у 52,5% здоровых людей. Скорость пульсовой волны (СРПВ) при ортостатических расстройствах и без них была одинаковой, в пределах нормы. Был сделан вывод: предикторы превращаются в факторы риска при увеличении СРПВ до уровня выше, чем при ортостатической нормотонии. Возможно, профилактику сердечно-сосудистых заболеваний следует начинать при выявлении ортостатических нарушений, для коррекции их до ортостатической нормотонии и предотвращения увеличения СРПВ. Пришло время действовать?

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одними из самых распространенных заболеваний практически во всех странах мира и основной причиной смерти во многих странах, включая Россию. Смертность от ССЗ снижается благодаря внедрению высокотехнологичных методов лечения, но заболеваемость продолжает расти даже в популяции не страдающей артериальной гипертензией (АГ), в 2 – 3 раза она выше у лиц, страдающих АГ [1]. В настоящее время известны многочисленные предикторы и факторы риска ССЗ [2], профилактика, направленная на устранение факторов риска, дает определенный экономический результат, но не позволяет сломать тренд роста заболеваемости. Это является основанием для поиска более ранних признаков, предвестников будущих заболеваний, которые могут быть выявлены даже у здоровых, по существующим критериям, людей.

Факторами риска АГ и ССЗ являются ортостатическая гипотензия (ОГ) и ортостатическая гипертензия (ОГТ), что подтверждено представительными исследованиями [3,4]. Критерием диагностики таких нарушений является разница в 20 мм рт.ст. систолического артериального давления (САД) в наклонном головой вверх или в вертикальном и в горизонтальном положениях (Δ САД) [5]. Ортостатические нарушения с клиническими проявлениями или без них могут наблюдаться во всех возрастных группах, но их распространенность значительно увеличивается в среднем и пожилом возрастах. Именно тогда такие нарушения становятся факторами риска ССЗ. Показано, что в этом возрасте у индивидуумов с ОГ и ОГТ жесткость артерий выше [6,7]). В настоящей работе была поставлена цель выявить признаки ортостатических нарушений и их связь с изменением СРПВ у здоровых молодых индивидуумов.

Для нивелирования различий испытуемых по росту был применен новый принцип стандартизации пас-

сивной ортостатической пробы не по углу наклона, а по градиенту гидростатического давления. Были расширены критерии диагностики ОГ и ОГТ и на этой основе определены степени предрасположенности к ССЗ. Нормой ортостатических изменений Δ САД были приняты его минимальные отклонения от 0 до -5 и от 0 до +5 мм рт.ст., Δ САД от ± 6 до ± 15 мм рт.ст. свидетельствовал об умеренной степени, а Δ САД от ± 16 и более мм рт.ст. свидетельствовал о значительной степени предрасположенности к ССЗ (патент на изобретение №26939997). В данном исследовании применена более детальная разбивка для большей наглядности персонифицированных данных. Были обследованы 40 здоровых добровольцев (23 женского пола) в возрасте 20-32 лет., состояние здоровья, которых было подтверждено клиническими и биохимическими исследованиями. Проводилось измерение параметров системной гемодинамики неинвазивными методами с помощью Task Force Monitor и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) на участке «Сердце – Лодыжечная артерия» с помощью сфигмоманометра-сфигмографа VaSera 1500. Усредненные показатели данной группы испытуемых артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), ударного объема (УО), минутного объема кровообращения (МОК), общего периферического



У 19 здоровых испытуемых (47,5%) Δ САД соответствовал ортостатической нормо-тензии (отмечены красным цветом), у 13 испытуемых (32,5%) Δ САД соответствовал ортостатической гипотензии (зеленый цвет) и у 8 (20%) – ортостатической гипертензии (синий цвет). У двух испытуемых Δ САД соответствовал диагнозу ОГ и ОГТ. Анализ показателя СРПВ у здоровых добровольцев с ортостатическими нарушениями и без них не выявил достоверных различий, все показатели испытуемых были в пределах нормы. Этот результат позволил нам выделить отличие факторов риска от предикторов: ОГ и ОГТ являются предикторами ССЗ, если СРПВ не превышает значений ортостатической нормотензии. При появлении достоверной разницы по СРПВ у испытуемых с предикторами и без них можно констатировать появление факторов риска. Аналитический обзор литературы, опубликованный нами

ранее [8] показал возможную связь между ортостатическими изменениями гемодинамики и развитием сосудистых нарушений. Данные нашего исследования выявили увеличение СРПВ с $6,2 \pm 0,6$ м/сек в горизонтальном положении до $7,9 \pm 0,6$ л/мин при стандартизованном наклоне головой вверх ($P < 0,01$), что связано с активацией адаптивных прессорных систем. Адекватное реагирование таких систем способствует минимальным изменениям Δ САД, неадекватная реакция вызывает либо ОГ, либо ОГТ, при которых происходит изменение структуры сосудистой стенки, фиксирующей повышенную жесткость сосудов.

Результаты свидетельствуют о том, что ортостатические нарушения выявляются в молодом возрасте. В условиях спонтанной эволюции предикторов происходит повышение жесткости сосудистой стенки и их превращение в факторы риска. Настало время действовать? Необходима разработка новой системы профилактики для здоровой молодой популяции, направленной на коррекцию ортостатических нарушений в сторону ортостатической нормотензии, а также на предотвращение увеличения жесткости артерий. Возможно, это вместе с другими методами профилактики, сможет «сломать» тренд роста ССЗ, сохранить эластичность сосудов и способствовать решению проблемы активного долголетия.

1. Naylor M, Duncan MS, Musani SK, Xanthakis V, LaValley MP, Larson MG, Fox ER, Vasan RS. Incidence of cardiovascular disease in individuals affected by recent changes to US blood pressure treatment guidelines. *J Hypertens.* 2018 Feb;36(2):436-443.
2. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013 Jul;34(28):2159-219.
3. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J.* 2010 Jan;31(1):85-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehp329. Epub 2009 Aug 20.
4. Kario K, Eguchi K, Hoshida S, Hoshida Y, Umeda Y, Mitsuhashi T, Shimada K. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jul 3;40(1):133-41.
5. Freeman R et al Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011 Apr;21(2):69-72.
6. Takahashi M et al. Orthostatic Blood Pressure Changes and Subclinical Markers of Atherosclerosis. *Am J Hypertens.* 2015 Sep;28(9):1134-40.
7. Torjesen A et al. Relations of Arterial Stiffness

With Postural Change in Mean Arterial Pressure in Middle-Aged Adults: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2017 Apr;69(4):685-690.

8. Дороговцев В.Н., Гречко А.В. Значение ортостатических изменений кровообращения в развитии сосудистых нарушений. *Клиническая медицина*. 2017. Т. 95. № 11. С. 977-986.

V.N. Dorogovtsev, D.S. Yankevich

CARDIOVASCULAR PREDICTORS: TIME TO ACT?

Orthostatic circulatory disorders are risk factors for cardiovascular disease. The aim of this study was to study orthostatic disorders in young healthy individuals. In work was used the new Protocol of the passive orthostatic test, standardized not by tilt angle, but by the gradient of hydrostatic pressure. Diagnostic criteria for orthostatic hypotension and hypertension were expanded. Orthostatic disorders - predictors of cardiovascular disease were found in 52.5% of healthy people. Pulse wave velocity (PWV) in orthostatic disorders and without them was the same, within the norm. The conclusion was: orthostatic disorders - predictors are transformed into risk factors with increasing PWV to level higher than during orthostatic normotension. Perhaps the prevention of cardiovascular diseases should begin with the detection of orthostatic disorders, to correct them to orthostatic normotension and prevent an increase in PWV. Is it time to act?

*Жданов Р.И.^{1,3}, Аниховская И.А.^{1,4}, Маркелова М.М.^{1,4},
Покусоева Д.П.^{1,4}*

ЭНДОТОКСИНОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ СТАРЕНИЯ: ПЕРСПЕКТИВЫ ДОЛГОЛЕТИЯ

¹НИИ общей патологии и патофизиологии РАН, 125315 Москва

²Институт фундаментальной медицины и биологии и Общеуниверситетская кафедра физвоспитания и спорта, Казанский федеральный университет, Казань 420008

³ Институт перспективных исследований, Московский педагогический государственный университет, Москва 119991 Российская Федерация e-mail: zrenad@gmail.com

⁴ Институт общей и клинической патологии, ООО «Клинико-Диагностическое Общество», ул. Нижняя Масловка 19, Москва e-mail: pokusaeva.d@yandex.ru

Введение. Процессы адаптации и старения являются неотъемлемыми компонентами жизнедеятельности человека на всех уровнях ее организации от молекулярного и субклеточного до организменного и социального. Старение лежит в основе необходимости развития и самообновления, которое невозможно

без отмирания старого и появления нового. На популяционном уровне понятия «жизни» и «смерти» одного уровня. Это предполагает наличие единых объяснительных фундаментальных факторов адаптации и самоликвидации, которыми могут быть: кишечный эндотоксин (ЭТ) и стресс [1]. Генетическая составляющая долголетия (помимо предрасположенности к тому или иному заболеванию) определяет лишь «среднюю скорость старения» индивидуума, которую можно замедлить, воздействуя на микрофлору кишечника. Это впервые и удалось сделать И.И. Мечникову, прожившему на 10–15 лет дольше своих родителей и ближайших родственников [2]. Старение можно сформулировать как явление прогрессирования совокупности хронических заболеваний длительное время протекающих бессимптомно. Среди них особое место принадлежит атеросклерозу. Изучение миокарда при эндотоксиновом шоке [3] позволило предположить участие ЭТ (синоним – ЛПС) в атерогенезе [4] и инициировало клинические исследования [5,6], результаты которых подтвердили правомочность квалификации ЭТ как индуктора атеросклеротического процесса, что и явилось базисными элементами эндотоксиновой теории атеросклероза [7].

Системная эндотоксинемия (СЭ) как биологическое явление была постулирована М.Ю. Яковлевым треть века назад и после открытия центрального рецептора врождённого иммунитета - TLR4 [8] (номинация на Нобелевскую премию в 2008 году) получила в последней редакции следующее определение: «СЭ – физиологический процесс регуляции активности иммунной системы кишечным эндотоксином при участии гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы» [9]. В физиологических условиях ЛПС попадает в портальную кровь в составе хиломикрон [10], 95% которого полностью элиминируется печенью для активации системы фиксированных макрофагов (избыток выводится с желчью), а 5% сбрасывается по порто-кавальным шунтам в общий кровоток и обеспечивает необходимый уровень активности иных адаптивных систем организма (гемостаз, центральную нервную и эндокринную системы), взаимодействуя с TLR4 [9]. Печень элиминирует из портального кровотока больше ЭТ, чем ей необходимо для обеспечения необходимого уровня активности врождённого (а значит и адаптивного) иммунитета, поскольку избыток ЛПС при участии гепатоцитов выводится с желчью. Тогда как уровень активности иных адаптивных систем определяется сбросом портальной крови в общую гемокрикуляцию, объём которой определяется частотой и продолжительностью стресс-реакции [9]. Прямо или косвенно это подтверждается результатами изучения различных видов психоэмоционального стресса [11-14], который можно квалифицировать как клиническую модель начальной фазы общего адаптационного синдрома [15]. Несмотря на очевидную полезность стресса для приспособления организма к экстремальным условиям, требующего более высокого уровня активности

адаптивных систем, он может быть и единственной причиной развития «эндотоксиновой агрессии» (ЭА) [9]. Результаты исследований, позволивших сделать это вывод стали возможны, благодаря использованию методов исследования, созданных сотрудниками лаборатории системной эндотоксинемии и шока НИИ общей патологии и патофизиологии РАН и его клинической базы - КДО [16,17].

Эндотоксиновая агрессия (ЭА, патогенная форма СЭА) индуцирует системное воспаление, которое в зависимости от своей интенсивности является базисным элементом патогенеза острых или хронических заболеваний, и имеет следующее определение: «ЭА это патологический процесс, обусловленный избытком ЛПС кишечного и/или иного происхождения в общем кровотоке, являющийся предболезнью и универсальным фактором патогенеза заболеваний, который манифестируется той или иной нозологической формой в силу генетической и/или приобретённой предрасположенности»[9]. Исходя из этого определения и сформулированного нами рабочего варианта определения термина старения следует, что генетическая программа самоуничтожения организма реализуется при участии ЭТ и стресса. Подтверждением тому служат результаты клинических исследований, которые констатируют два факта: средства снижения концентрации ЛПС в общем кровотоке существенно повышают эффективность лечебно-профилактического процесса; и уровень содержания ЭТ в общем кровотоке с возрастом неуклонно возрастает [18]. Это означает, что показатели СЭ могут быть потенциальными маркерами скорости старения.

Потенциальные маркеры старения. Стремление к долголетию индуцировало поиск оптимального набора потенциальных маркеров старения, который масштабно (14 стран, бюджет 16 млн. евро) был реализован в рамках программы MARK-AGE (European Study to Establish Biomarkers of Human Ageing) без особых, однако, успехов. К числу потенциальных маркеров старения относят следующие показатели: электрокардиограмма; величины артериального давления и частоты сердечных сокращений; индексы массы тела и объема талии; провоспалительный статус (С-реактивный белок, интерлейкин-6); индекс инсулинорезистентности; скорость клубочковой фильтрации; концентрации в крови: общего холестерина, ферритина, альбумина, мочевой кислоты, витаминов (В12 и D), фермента аланинаминотрансферазы (АЛТ), гормонов (тиреотропного и соматомедина С), гомоцистеина, гликозилированного гемоглобина, ионов калия; уровень тромбоцитов; толщина комплекса интимы-медиа общей сонной артерии; уровень 8-оксо-дезоксигуанина в моче. Такой же результат ожидает и иные проекты (в т.ч. коммерческие), базирующиеся на выявлении нозологии, но не предболезни, которая представляет собой вялотекущий процесс системного ЛПС-индуцированного воспаления (длительное время протекающего бессимптомно), наиболее ярким проявлением

которого является атеросклероз [9, 19]. Именно поэтому выявление индукторов атерогенеза является одним из ключевых элементов познания механизмов старения и верификации его маркёров.

Определение нормативных показателей СЭЕ (уровни ЭТ и титр антител к обеим частям молекулы ЛПС) обнаружало еще три очень важных факта: у долгожителей (старше девяноста лет) концентрация КЭ в общей гемоциркуляции значительно (в 2–3 раза) ниже, чем в группе волонтеров от 52 до 60 лет [20]; у лиц с хроническими заболеваниями (в стадии ремиссии) показатели уровня содержания КЭ в крови существенно выше; у спортсменов концентрация КЭ в кровотоке возрастает по мере роста спортивного мастерства [21]. Объяснение последнему, по-видимому, только одно: гиперфункция требует пластического обеспечения, которая в данном случае может быть реализована благодаря способности КЭ активировать протеинкиназу С, снимающую репрессию с генома [21]. Следует особо отметить тот факт, что у добровольцев с ожирением концентрация КЭ в общем кровотоке значительно увеличивается. Вероятнее всего в жировой ткани депонируется гидрофобная форма молекулы КЭ, лишенная его полисахаридной части [10]. Таким образом, СЭ является облигатным фактором гомеостаза. Если рассматривать ЭТ в качестве индуктора и маркёра атерогенеза, то изучение его роли в патологии невозможно без оценки реакции организма на избыток ЛПС в системном кровотоке. Показателями адекватной реакции организма на ЭА является прирост титра антител (АТ) к обеим частям молекулы ЛПС (гидрофильной - АТ-ЛПС-ФИЛ и гидрофобной - АТ-ЛПС-ФОБ). Однако, было отмечено, что с возрастом, несмотря на прирост концентрации ЭТ, адекватного роста АТ-ЛПС не выявлено [22]. При изучении влияния ЭТ и АТ-ЛПС на течение атеросклероза как факторов риска заболевания, выявлено, что показатели липидного профиля незначимы для прогнозирования атерогенеза, в то время как показатели СЭЕ давали возможность спрогнозировать степень выраженности атеросклеротического поражения экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. Интересным представляется выявленные волнообразные кривые динамики показателей липидного профиля и концентрации ЭТ [23], что позволяет по-иному взглянуть на атерогенез и подтверждает уже на клиническом материале правомочность эндотоксиновой концепции атерогенеза.

Эндотоксиновая перспектива долголетия реальна, поскольку роль ЛПС-индуцированного вялотекущего системного воспаления в процессе старения очевидна, перечень средств (и векторы поиска новых [23]) определён, методическая база для динамического контроля за показателями СЭЕ создана [17, 24]. Следует отметить, что явление системной эндотоксинемии и роль ЛПС-индуцированного системного воспаления в старении созвучны описанному Claudio Franceschi явлению inflamm-aging (воспалительное старение) и

его гипотезе о роли провоспалительных цитокинов в старении [25]. Первоочередными научными задачами являются сейчас: расширение исследований по определению возрастных особенностей показателей СЭ (начиная с раннего постнатального периода), создание диетического направления коррекции СЭ и доступных средств селективной гемо- и энтеросорбции. Авторы благодарны профессору М.Ю. Яковлеву, создателю эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека и животных, за помощь в обсуждении проблемы эндотоксина как маркера старения. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследования с пациентами проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации в редакции 1996 г.

Литература:

1. Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и стресс в адаптации и старении // Вестник РАЕН. – 2016. – Т.16. - №1. – С.19-24.
2. Мечников И.И. Этюды оптимизма. М.: Наука. – 1964.
3. Яковлев М.Ю. Морфология миокарда при эндотоксиновом шоке // Архив патологии.- Т.47. - №7.- С.34-40.
4. Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый шок // Казанский медицинский журнал. - 1987. - Т.68. - №3. - С. 207-2011.
5. Wiedermann C.J., Kiechl S., Dunzendorfer S., et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study // J Am Coll Cardiol. – 1999. – Vol.34. - N7. – P.1975-1981
6. Чижиков Н.В., Аниховская И.А., Лиходед В.Г., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия в патогенезе атеросклероза // Успехи современной биологии. - 2001. -Т.121. -№3. - С.266-274.
7. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev M.Yu. Endotoxin Theory of Atherosclerosis // Human Physiology.- 2015.-Vol.41.-№1.-P.89.
8. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P, Janeway C.A. Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity // Nature. -1997. -Vol.388. - P.394-397.
9. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и воспаление // Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. М., ГЭОТАР-Медиа., 2013. Гл. 8. С. 70-76.
10. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M. et al. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport // Human Physiology.- 2012.- Vol.38.- № 6.- P.649.
11. Kupriyanov R.V., Zhdanov R.I. The Eustress concept: problems and outlooks // World J. Med. Sci. – 2014. – Vol. 11, № 2. – P. 179-185.
12. Жданов Р.И., Дойникова А.Н., Жданова С.И. и др. Корреляция параметров системы гемостаза и вегетативной нервной системы при экзаменационном стрессе // Журнал Высшей Нервной Деятельности им. И.П. Павлова. – 2016. – Т. 66, № 2. – С. 202-208.
13. Zhdanov R.I., Kupriyanov R.V., Zhdanova S.I. et al. Dvoenosov V.G. Relationship between haemostasis parameters and anxiety under examination stress: a pilot study // Indian J. Haematol. Blood Transfusion. – 2018. – Vol. 34, № 4. – P. 727-730.
14. Жданов Р.И., Дойникова А.Н., Жданова С.И. и др. Корреляция параметров системы гемостаза и вегетативной нервной системы при экзаменационном стрессе // Журнал Высшей Нервной Деятельности им. И.П. Павлова. – 2016. – Т. 66, № 2. – С. 202-208.
15. Аниховская И.А., Двоеносов В.Г., Жданов Р.И. др. Психоэмоциональный стресс как клиническая модель начальной фазы общего адаптационного синдрома // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2015. – Т. 58, № 4. – С. 80-85.
16. Уразаев Р.А., Яковлев М.Ю., Аниховская И.А. и соавт. Способ оценки резистентности организма // Патент на изобретение RUS №2011993
17. Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю., Аполлонини А.В. и соавт. Способ оценки состояния антиэндотоксического иммунитета в отношении грамотрицательных бактерий (ЛПС-ТЕСТ-ИФА) // Патент на изобретение RUS 2088936
18. Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. и соавт. Способ диагностики скрытопротекающих заболеваний на основании показателей системной эндотоксинемии // Патент на изобретение RUS 2609763
19. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко и др. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы // Патогенез. – 2019. - Т.17. - №1.- С.4-17.
20. Салахов И.М., Аниховская И.А., Майский И.А., Маркелова М.М., Окорокков П.Л., Хасанова Г.Р., Юркив В.А. Нормативные показатели системной эндотоксинемии как базисный элемент определения роли липополисахаридов кишечной микрофлоры в общей патологии // Патогенез. – 2015. Т. 13, № 1. – С. 18-27.
21. Anikhovskaya I.A., Oparina O.N., Yakovleva M.M., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and pathogenesis of general adaptation syndrome // Human Physiology. – 2006. – Т.32, № 2. – P. 200-203.
22. Покусаева Д. П., Аниховская И. А., Коробкова Л. А., Яковлев М. Ю. Возрастные и гендерные особенности показателей системной эндотоксинемии и их взаимосвязь с общепризнанными лабораторными факторами риска атеросклероза // Патологическая физиология и эксперименталь-

ная терапия. - 2019. - Т. 63. - № 3. - С. 13-19.

23. Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А., Яковлев М.Ю. Прогностическая значимость показателей системной эндотоксинемии в атерогенезе // Физиология человека. - 2019. - Т. 45. - № 5. - С. 1-11.

24. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Майский И.А. и др. Направления поиска средств снижения концентрации эндотоксина в общей гемодинамике // Патогенез. - 2014. - Т.12. - №4. - С.25-30.

25. Salvioli S1, Capri M, Valensin S, Tieri P, Monti D, Ottaviani E, Franceschi C. Inflamm-aging, cytokines and aging: state of the art, new hypotheses on the role of mitochondria and new perspectives from systems biology // Curr Pharm Des. - 2006. - Vol.12 (24). - P. 3161-71.

R.I. Zhdanov^{1,2,3}, I.A. Anikhovskaya^{1,4}, M.M. Markelova^{1,4},
D.P. Pokusaeva^{1,4}

ENDOTOXIN CONCEPTION OF AGING: OUTLOOKS FOR LONGEVITY

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Russian Academy of Sciences, Moscow 125315

² Institute of Fundamental Medicine and Biology, and
All-University Chair of Physical Culture, Kazan Federal
University, Kazan 420008

³ Institute for Advanced Study, Moscow Pedagogical
State University, Moscow 119991 Russian Federation
e-mail: zrenad@gmail.com

⁴ Institute of General and Clinical Pathology, "Clinical and
Diagnostics Society", 19, Nizhnyay Maslovka St., Moscow
e-mail: pokusaeva.d@yandex.ru

Phenomena of systemic endotoxemia and stress which increase the concentration of endotoxin in bloodstream are the main elements of adaptation and aging. Hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system may be the only cause of the development of endotoxin aggression and the systemic inflammation induced by it. It is an essential component of the mechanisms of development of various conditions and diseases, the progression of which determines the rate of organism's aging. For this reason, the level of intestinal endotoxin as exohormone could be used as one of the main markers of aging and longevity. The use of tools and methods to reduce endotoxin level in the blood stream can provide increased efficiency of health care and increase life expectancy and longevity. It should be noted that the phenomenon of systemic endotoxemia and the role of LPS-induced systemic inflammation in aging are consonant and in accordance with the phenomenon of inflamm-aging described by Claudio Franceschi and his hypothesis on the role of pro-inflammatory cytokines in aging

Р.И. Жданов^{1,2}, Р.Я. Гибадулин² и В.Г. Двоеносов¹

ФАКТОРЫ ПРОДУКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ И ИХ РОЛЬ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЖИЗНИ

¹ Институт фундаментальной медицины и биологии и Общеуниверситетская кафедра физвоспитания и спорта, Казанский федеральный университет, Казань 420008

² Институт перспективных исследований, МПГУ, Москва 119991 e-mail: zrenad@gmail.com

Факторами долголетия в настоящее время признаны следующие [1] (в скобках указан оценочный, по мнению автора, вклад данного фактора в долголетие): I) Наследственность, генетика (~ 20 %). Генетический фактор, естественно, определяет в значительной степени здоровье и продолжительность жизни человека. Считается, что если у вас в роду были долгожители, то и вы имеете неплохие шансы прожить долго; II) Фактор окружающей среды и региона (~ 10 %). Роль факторов окружающей среды и региона проживания вполне очевидна и понятна; III) Режим питания (~ 15 %). i - количественно питание долгожителя характеризуется ограничением калорий, достигая минимума в 1200 ккалорий в день, ii - Многие из долгожителей ели много шоколада (биоантиоксиданты!), факторами здоровья и долголетия - геропротекторами являются чеснок, грибы лин-чжи и кордицепс, iii - пищеварение во многом определяется нашей кишечной микрофлорой, которой необходима сырая растительная клетчатка и которую он предлагается считать отдельным органом., iv - человек не травояден и не плотояден, а плодояден, и основу его питания составляли и должны составлять плоды, ягоды, орехи, зелень, корнеплоды, поскольку переваривание пищи определяется ферментами, содержащимися в самом продукте, v - существует положительная корреляция между потреблением продуктов животного происхождения и увеличением смертности от «болезней Запада» (рак, сердечнососудистые и диабет) и отрицательная корреляция между приемом растительной пищи и статистикой смертности [2]; IV) Режим двигательной активности (~ 10 %). Включает двигательную активность, закаливание, «режим ограничений и нагрузок» (по Н.М. Амосову) [3]. i - эти компоненты здорового образа жизни нейтрализуют действие дистрессоров и отрицательные для здоровья последствия стресса (общего адаптационного синдрома), реализуя режим эустресса [3-5]; ii - двигательная активность в рамках физической культуры, а также восточные практики йога и чигун [6,7], которые укрепляют мускулатуру и связки** внутренних органов, дыхание, когнитивные функции и энергетику организма; iii - доказана положительная модификация генетической предрасположенности у физически тренированных людей (атлетов) на примере генов, контролирующих систему гемостаза [8]; iv - асаны йоги с сильным прогибом как

бхуджангасан (поза кобры) оказывают влияние на область почек, а значит и надпочечников и снижают уровень гормона стресса кортизола (и повышение уровня тестостерона) в крови атлетов йоги [9]; перевернутые позы улучшают функцию щитовидной и паращитовидной желез; v - в 1998 г. китайским биофизикам удалось продемонстрировать оптоволоконную природу каналов и акупунктуры и показать, что в них, в частности, идет перераспределение энергии и поступают низкомолекулярные вещества и метаболиты [10]; V) Эустресс и положительный настрой (вклад ~15 %) включает реакцию организма на слабые и кратковременные стрессовые воздействия, оптимизм, секс, принятие возраста. «Хороший стресс», эустресс, дает энергию, укрепляет сердечную мышцу и усиливает интуицию [4,5]; VI) Медицинское обслуживание (вклад ~10-15%). Очевидно, что своевременная медицинская помощь и ранняя диагностика патологий, включая онкологию, важны для поддержания здоровья. Это важно и для регионов проживания долгожителей, хотя сами они болеют значительно реже и умирают чаще от инфекционных заболеваний; VII) Мотивация к активному долголетию (вклад ~ 10 %). Чтобы жить долго, кроме упомянутых выше факторов, нам нужна еще и мотивация; надо иметь и осознать веские причины, почему нам это нужно. Так же как и в случае со здоровьем, выраженная мотивация значительно повышает шансы на активное долголетие; VIII) Медитация, психологические настрои (вклад ~ 10 %). Психологические настрои и медитации, как их используют для формирования здоровья в йоге и чи-гун и в медицинской практике [6,7]. Религиозные молитвы при посещении религиозных учреждений уменьшают риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний или онкологии [11] и представляют собой неиспользуемый источник оздоровления населения и пациентов.

Таблица

Периоды жизни человека*, их длительность и меры по поддержанию здоровья

№	Период жизни* §, **	Длительность периода	Возраст	Меры поддержания и активность	Важные факторы продуктивного долголетия
0	Прегавидарная (Дородовая) подготовка	1 год	Девочки-подростки	ЗОЖ, генодиагностика	I, II
1	Беременность-роды-кормление, раннее детство	1000 дней = 2 года +9 месяцев	0 – 2,8 года	ЗОЖ, Эустресс	I – III, V
2	Дошкольное воспитание и образование	3 года	от 3 лет до 6 лет	Секции и кружки / Законы Соловейчика	I-IV
3	Школьное воспитание и образование	11 лет	от 7 до 17 лет	Физическая культура, двигательная активность	I - V
4	Высшее / Среднее специальное образование	4 - 6 лет	до 21-23 лет	Спорт, Эустресс	I - V
5	Ранняя трудовая деятельность**	~20 лет	до 45 лет	Фитнес, семья, восточные практики, йога	I, II - V
6	Зрелая трудовая деятельность**	~10-15 лет	до 55-60 лет	ФК, эустресс, диета, сад	I, II-V, VIII
7	Пожилые люди**, Активная пенсия***	~15-20 лет	60 - 75	ФК, сад, диета, медитации	I, III - VII

8	Старческий возраст**,***	~15 лет	75 - 90	Прогулки, диета, медитации	I, II, IV-VIII
9	Долгожители **,***	~20 лет	90 - 109	Диета, Медитации, прогулки	I, II, V-VIII
10	Супер-долгожители **,***	~	> 110	Диета, Индивидуальный уход	I, II, V-VIII

§ - на всех этапах важна диета ...

* - Хухлаева О.В. Психология развития. Молодость, зрелость, старость. - М.: Академия, 2006.

** - Регулярные медосмотры раз в год с диагностикой (вкл. генодиагностику) всех жизненно-важных органов и систем

*** - Медитации в той или иной форме, восточные практики в той или иной форме
ЗОЖ – здоровый образ жизни; ФК – физическая культура

С позиций доказательной медицины выделены одиннадцать периодов жизни* (Таблица), каждый из которых охарактеризован с точки зрения важности факторов долголетия. Резюмированы возможности и даны индивидуализированные рекомендации для активного долголетия, чтобы каждый мог реализовать свой антропологический и генетический потенциал. Немецкими исследователями было замечено, что, хотя они не обнаружили ни одного качества, объединяющего обследованных ими 115-летних супердолгожителей, многие из них ели много шоколада (биоантиоксиданты). Известный супердолгожитель турок Заро Ага причиной своего долголетия считал тот факт, что он съедал каждый день головку чеснока и семь мелких красных перцев. Существуют сомнения в том, что (супер)долгожители пользуются мобильным телефоном, поскольку недавно ВОЗ приравнивало излучение мобильных телефонов к таким факторам, вызывающим рак, как пестициды, выхлопные газы автомобилей, кофе и работа в ночную смену.

Список литературы:

1. Ярыгин В.Н., Мелентьев А.С., ред. Руководство по геронтологии и гериатрии, 2010. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 715 сс.
2. Кэмпбелл К., Кэмпбелл Т. «Китайское исследование. Результаты самого масштабного исследования связи питания и здоровья», М.: Манн, Иванов и Фербер, 2018.
3. Амосов Н.М. Эксперимент по преодолению старости. М.: Сталкер, 2004.
4. Куприянов Р.В., Жданов Р.И. Стресс и аллостаз: проблемы, перспективы и взаимосвязь // Журнал Высшей Нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2014. – том 64, № 1. – С. 21-31.
5. Kupriyanov R.V., Zhdanov R.I. The Eustress concept: problems and outlooks // World J. Med. Sci. – 2014. – V. 11, № 2. – P. 179-185.
6. Ramacharaka Y. Raja Yoga or Mental Development, Indo-European Publishing, Los Angeles, LA. – 2011. – 162 pp.
7. Лао Минь. Китайская медицина – на каждый день для каждой семьи, М.: Изд-во АСТ. – 2015. – 381 сс.

8. Dmitry M. Davydov*, Renad I. Zhdanov*, Vladimir G. Dvoenosov, Olga A. Kravtsova, Elena N. Voronina, Maxim L. Filipenko. Resilience to orthostasis and hemorrhage: Common effects of some genetic and conditioning factors // Sci. Reports Nature PG. – 2015. - Vol. 5, article number 10703.

9. Минвалеев Р.С., Ноздрачев А.Д., Кирьянова В.В., Иванов А.И. Бхуджангасана изменяет уровень стероидных гормонов у здоровых людей // Адаптивная физическая культура. – 1999. - № 2 (10).

10. Чжэн Фучжун. Лучший доктор – ты сам, Части I-III, Краснодар: Неоглори, 2014-2016.

11. Li Sh., Stampfer M.J., Williams D.R., VanderWeele T.J. Association of religious service attendance with mortality among women // JAMA Intern Med. 2016;176(6):777-785.

R.I. Zhdanov^{1,2}, R.Ya. Gibadulin² and V.G. Dvoenosov¹

FACTORS OF PRODUCTIVE LONGEVITY AND THEIR ROLE IN VARIOUS HUMAN LIFE PERIODS

¹Institute of Fundamental Medicine and Biology and All-University Chair of physical culture and sports, Kazan Federal University, Kazan 420008

²Institute for Advanced Study, Moscow State Pedagogical University, Moscow 119991 e-mail: zrenad@gmail.com

From the standpoint of evidence-based medicine, eleven periods of life are distinguished, each of which is characterized in terms of the importance for longevity. Among the factors of longevity, the genetic factor, region of residence, physical activity, lifestyle, including nutrition, eustress style, medical care, motivation, meditation, and a number of others were discussed. The possibilities are summarized, and individualized recommendations are given for active longevity so that everyone can realize his anthropological and genetic potential. Funded by Project of Russian Ministry of Science & Education to Kazan Federal University № 19.9777.2017/БЧ

Р.И. Жданов^{1,2}, Е.И. Зиганчина², Р.В. Куприянов^{3,4}

ЭУСТРЕСС И ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ МОТИВАЦИЯ КАК ФАКТОРЫ ПРОДУКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ. ЭУСТРЕСС ПРОТИВ ДИСТРЕССА В ТЕОРИИ АЛОСТАЗА

¹Институт фундаментальной медицины и биологии и Общеуниверситетская кафедра физвоспитания и спорта, Казанский федеральный университет, Казань 420008

²Институт перспективных исследований, Московский педагогический государственный университет, Москва 119991 e-mail: zrenad@gmail.com

³Казанский национальный исследовательский технологический университет, ул. К. Маркса 68 Казань 420015 e-mail: kroman1@mail.ru

⁴Научно-исследовательская лаборатория, Институт филологии и межкультурной коммуникации им. Льва Толстого, Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская 18 Казань 420008 Российская Федерация

Цель: Рассмотреть роль дистресса и эустресса в физиологии долголетия. Разработать термины эустресса и дистресса в модели аллостаза и аллостатических состояний. Характеризация эустресса и положительной мотивации как факторов продуктивного долголетия. Дистресс, эмоциональный стресс. По данным ВОЗ ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний в мире умирает больше людей, чем от какой-либо другой болезни. Психологические факторы риска (в первую очередь дистресс) индуцируют возникновения сердечнососудистых заболеваний – главных врагов долголетия [1,2]. Дистресс представляет более серьезный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем даже сигареты. Ишемическая болезнь сердца является основной причиной смерти в развитых странах, и ее развитие связано с хроническим стрессом и другими психосоциальными факторами [3]. Хронический стресс повышает риск возникновения ИБС и вероятность неблагоприятного прогноза течения сердечно-сосудистой системы [4]. Дистресс часто рассматривается как главный фактор в этиологии артериальной гипертензии. Ишемический инсульт связан, например, с высоким артериальным давлением, неправильной диетой и дистрессом. Описаны контроль и управление психологическими факторами риска. Так, Р. Bennett и D. Carroll доказывают эффективность методов управления стрессом в снижении трех факторов риска ишемической болезни сердца: поведения типа «А», повышенного уровня холестерина в сыворотке и гипертензии [5].

Эустресс как результат непродолжительного действия несильного стрессора. Образ жизни ряд авторов признает решающим фактором активного долголетия [6-8], вкладывая в него двигательную активность, закаливание, занятия спортом и восточными

практиками (йога, чигун) [9], оптимизм и чувство юмора. Все эти компоненты здорового образа жизни нейтрализуют действие дистрессоров и отрицательные для здоровья последствия стресса (общего адаптационного синдрома), которых много в нашей жизни [4,7]. Основные события жизни проходят на фоне стресса под аккомпанемент стрессоров различной природы и силы. Каждый должен к ним адаптироваться и уметь превращать этот стресс в эустресс повседневной жизни. Основатель концепции стресса Г. Селье отмечал двойственную природу общего адаптационного синдрома, который может привести к заболеванию и гибели организма, а может повысить устойчивость организма к неблагоприятным условиям [1], введя понятия эустресс и дистресс для обозначения разных видов реакции на стресс [2]. Мы определяем дистресс как состояние, когда после действия стрессора адаптационные возможности организма уменьшаются, а эустресс - когда адаптационные возможности увеличиваются [10]. Эустрессоры характеризуется обычно несильным и непродолжительным воздействием. Такими, например, зарядка, закаливание, двигательная активность (правило 10000 шагов), любовь, просмотр спектаклей, оптимистический настрой – положительные эмоции. Которые способствуют продуктивному долголетию. Мы отмечали, что позитивная, созидательная роль стресса практически не освещена в литературе [10]. Необходимо, вслед за Г. Селье, который считал, что без стресса не было бы жизни [2], выйти за рамки патологической модели стресса и перейти к позитивным концепциям и когнитивным исследованиям, которые смогут пролить свет на механизмы эустресса и его роли в продуктивном долголетии [10,11]. Психолог Келли Макгонигал из Стэнфордского университета, США в книге «Хороший стресс» [12] также предлагает изменить отношение к стрессу и полагает, что хороший стресс (эустресс [2,10]) - это способ стать сильнее и лучше; он дает энергию, укрепляет сердечную мышцу и усиливает интуицию. Ключевой момент – это творческое отношение к стрессовой ситуации [10,12]. Таким образом, данный интегральный фактор продуктивного долголетия мы формулируем как режим эустресса. Кроме перечисленного выше, одними из основных компонентов такого режима могут являться двигательная активность и спорт, а также восточные практики йога и чигун.

Методы. Сравнительный анализ эустресса и дистресса в рамках теории аллостаза и аллостатических состояний.

Эустресс против дистресса в модели аллостатических состояний. Около 25 лет назад был предложен термин, «аллостаз» (от греческих слов *allos*, что означает «другая», и *stasis*, что означает «состояние, стабильность») [13]. Термин аллостаз означает «оставаться стабильным, будучи измененным» [11,13]. Авторы, работающие в рамках этой парадигмы, понимают аллостаз как процесс, посредством которого организм поддерживает свою внутреннюю среду в пределах

параметров, необходимых для выживания, изменяя свое состояние и свое поведение. Эустресс гармонично вписывается в современную теорию аллостаза тем, что последняя концепция предполагает наличие множества состояний [10,11,13]. Эти состояния, по нашему мнению, можно упорядочить в соответствии с аллостатической нагрузкой на организм. Поэтому в рамках аллостаза мы можем рассмотреть возможность перемещения не только при высоких уровнях аллостатической нагрузки, но и при сниженных уровнях аллостатической нагрузки. Это позволяет использовать концепцию эустресса для объяснения положительного воздействия стресса на организм, такого как повышение устойчивости к неблагоприятным факторам, выживание в экстремальных условиях, замедление старения и т.д.

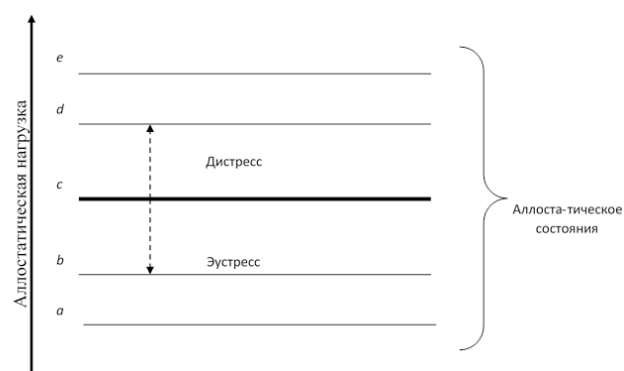


Рисунок. Модель аллостатических состояний: *a, b, c, d, e* - аллостатические состояния; *v* - состоянии гомеостаза. Переход из аллостатического состояния *c* в *b* или *a* можно рассматривать как эустресс; переход из аллостатического состояния *c* в *d* или *e* можно рассматривать как развитие дистресса. По оси ординат – увеличение аллостатической нагрузки (модифицировано по [10]).

Нами предложена модель «аллостатического состояния», которая учитывает наличие стабильных физиологических состояний организма, различающихся по показателям аллостатической нагрузки (Рисунок). Переход из одного состояния в другое возможен, если происходят определенные внешние действия или мобилизация внутренних резервов. Таким образом, в этой модели эустресс - это переход системы на более низкий уровень аллостатической нагрузки, а дистресс - это переход на более высокий уровень (см. Рисунок). Можно утверждать, что концепция аллостаза дает новую точку зрения на феномен эустресса и новые возможности для его понимания и роли в продуктивном долголетии. Явление старения связано также и с увеличением аллостатической нагрузки, что может переводить организм в состояние дистресса, поэтому в процессе нашего старения нам важно уменьшать аллостатическую нагрузку и постоянно переводить организм из дистресса в состояние эустресса.

Список литературы:

1. Selye, H. A Syndrome produced by diverse nocuous agents // Nature. - 1936. – Vol, 138. – P. 32.
2. Selye H. Stress without distress. – Philadelphia-New York: J.B. Lippincott, 1974.
3. Brydon L., Magid K., Steptoe A. Platelets, coronary heart disease, and stress // Brain, Behavior, and Immunity – 2006. – Vol. 20, # 2. - P. 113-119.
4. Агаджанян Н.А., Двоеносов В.Г. Адаптационная и этническая физиология, восстановительная медицина: качество жизни и здоровье человека // в кн.: Жданов Р.И., отв.ред. Избранные главы фундаментальной и трансляционной медицины, Изд-во Казанского университета, Казань, 2014. С. 202-243.
5. Bennett P., Carroll D. Stress management approaches to the prevention of coronary heart disease // British J. of Clinical Psychology. – 1990. – Vol. 29, # 1. – P. 1-12.
6. Микулин А.А. Активное долголетие. М.: Физкультура и спорт, 1977.
7. Серван-Шрейбер Давид. Анти-Рак. Новый образ жизни. – М.: РИПОЛ классик, 2016. – 496 сс.
8. Шаталова Г.С., Шаталова Г.А., Шаталов Ю.А. Философия здоровья. – С.-Петербург: Вектор. – 2014. – 189 сс.
9. Лао Минь. Китайская медицина – на каждый день для каждой семьи, М.: Изд-во АСТ. – 2015. - 381 сс.
10. Kupriyanov R.V., Zhdanov R.I. The Eustress concept: problems and outlooks // World J. Med. Sci. – 2014. – Vol. 11, № 2. – P. 179-185.
11. Куприянов Р.В., Жданов Р.И. Стресс и аллостаз: проблемы, перспективы и взаимосвязь // Журнал Высшей Нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2014. – Том 64, № 1. – С. 21-31.
12. МакГонигал Келли. Хороший стресс как способ стать сильнее и лучше. – М.: Альпина Паблшер. – 2017. – 303 сс. McGonigal Kelly. The upside of stress: why stress is good for you, and how to get good at it. – New York: AVERY. - 2015. – 279 pp.
13. Sterling P., J.Eyer, S.Fisher & J.Reason. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology // in: Handbook of life stress cognition and health. NY: John Wiley and Sons. – 1988.

R.I. Zhdanov^{1,2}, E.I. Ziganchina² and R.V. Kupriyanov³

EUSTRESS AGAINST DISTRESS IN ALLOSTASIS THEORY. EUSTRESS AND POSITIVE MOTIVATION AS FACTORS OF PRODUCTIVE LONGEVITY

¹ Institute of fundamental medicine and biology and All-University Chair of physical culture and sports, Kazan Federal University, Kazan 420008

² Institute for Advanced Study, Moscow State Pedagogical University, Moscow 119991 e-mail: zrenad@gmail.com

³ Kazan National Research Technological University, 68, K.Marx St., Kazan 420015 Russian Federation e-mail: kroman1@mail.ru

We have proposed a model of the “allostatic state”, which takes into account the presence of stable physiological conditions of the body, which differ in terms of allostatic load. The transition from one state to another one is possible if certain external actions or a mobilization of internal reserves take place. Thus, in this model, eustress is a transition of the system to a lower level of allostatic load, and distress is a transition to a higher level of allostatic load (Figure). It can be argued that the concept of allostasis provides a new point of view on the phenomenon of eustress and new opportunities for its understanding and role in productive longevity. The phenomenon of aging is also associated with an increase in allostatic load, which can put the body into a state of distress, so during our aging process it is important for us to reduce the allostatic load and constantly transfer the body from distress to a state of eustress.

Funded by Project of Russian Ministry of Science & Education to Kazan Federal University № 19.9777.2017/БЧ

Жданов Р.И.^{1,2}, Хабибуллин И.М.³, Хамматова Э.Ф.³, Двоеносов В.Г.¹, Айдаров В.И.⁴, Жданова С.И.⁵

АЛИМЕНТАРНЫЙ ФАКТОР В ПРОДУКТИВНОМ ДОЛГОЛЕТИИ. ВЛИЯНИЕ ЧЕСНОЧНОЙ ДИЕТЫ НА МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КРОВИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

¹Институт фундаментальной медицины и биологии и Общеуниверситетская кафедра физвоспитания и спорта, Казанский федеральный университет, Казань 420008

² Институт перспективных исследований, Московский педагогический государственный университет, Москва 119991 e-mail: zrenad@gmail.com

³ Межрегиональный клиничко-диагностический центр, Казань 420101

⁴ Республиканская клиническая больница РТ, Казань

⁵ Казанский государственный медицинский университет, Казань e.mail: votinia@mail.ru

Цель исследования: анализ влияния длительной диеты на основе чеснока (*Allium sativum* L.) на укрепление

здоровья, процессы старения, преодоление негативной наследственности и на замедление патологических процессов и индукцию процессов регенерации.

Введение. Являясь одним из наиболее безопасных лекарственных растений и пищевых компонентов, чеснок в различных формах издавна применялся медицинской практике с древности (Гиппократ, Гален), и средневековья (Авиценна) и после них и даже задолго до них [1]. Разнообразное применение это растение получило и в кулинарии с древности до наших дней в Древнем Риме, Греции, Индии, Персии и в течение тысячелетий занимало одно из центральных мест в национальной еврейской кулинарии [2]. Такое широкое применение в профилактике и терапии медицине сердечнососудистых заболеваний и других социально-важных патологий чеснок получил, благодаря своим замечательным целебным свойствам и биоактивности: биоантиоксидантной, антиатерогенной, антитромботической, гипотензивной, антидиабетической, нейропротекторной, а также понижению уровня холестерина [2, 3]. Наиболее изученными биоактивными компонентами чеснока являются аллицин (диаллилдисульфид), аллилмеркаптокаптоприл, диитины, тиосульфиды, S-аллил-цистеин, айолене [3]. В целях достижения продуктивного долголетия могут быть использованы и некоторые другие технологии, в частности, регенеративная медицина [4] или вегетарианство [5]. В данном проекте исследовано влияние диеты с использованием сырого чеснока на молекулярные и клеточные характеристики крови добровольца как клиническое наблюдение.

Методы: объект - физически активный мужчина семидесяти пяти лет, ведущий интеллектуально-педагогическую деятельность, играющий в лаун-теннис (40 лет) последовательно соблюдающий вегетарианскую диету (на протяжении последних 30 лет) и использующий основанную на чесноке (*Allium sativum* L.) диету (последние 10 лет). Чесночная диета представляет собой прием пациентом одной очищенной головки сырого чеснока перорально (~1 г чеснока на 3 кг веса 5-6 раз в неделю) в течение 10 лет. Пациент не принимал препараты чесночного порошка и чесночного масла, которые в РФ не выпускаются. Кроме общего, биохимического и липидного анализа крови были обследованы в динамике (период 15 лет) также: кардио-респираторная система, сосуды головного мозга, шейного отдела позвоночника и внутренних органов, кровеносная и иммунная системы (данные не приведены). Результаты и обсуждение: В проекте выполнены исследования органов пациента Z и их функционирования за этот период времени: биохимический, липидный и гематологический анализы крови, иммунологический анализ [6], а также результаты клинико-инструментальных исследований, в частности, МРТ артерий головного мозга, экстракраниальное дуплексное сканирование шеи/головы, альвеолярной диффузии легочной ткани, холтеровского мониторирования, эхокардиографии, электрокардиографии

сердца, УЗИ основных внутренних органов, электроэнцефалографии мозга (данные не представлены). За период исследования индекс массы тела (ИМТ), вес, рост и число дыханий в минуту пациента мало изменились, в то время как показатели артериального давления имеют тенденцию к уменьшению: от 140/90 (2003) к 120(130)/80 (2018-9) без приема каких-либо фармпрепаратов. Показатели общего анализа крови за этот период в целом остаются стабильными. Биохимический анализ крови. Уровни билирубина, общего белка, мочевины, креатинина, АСТ, АЛТ, ГГТ, а также уровни ионов (Na, K, Ca, Mg, хлориды) находятся в пределах общей клинической нормы и не изменяются за этот период времени. Уровень глюкозы несколько увеличен: 6,6 (2017), однако 5,8 ммоль/л в 2019; причем значение уровня и гликозилированного гемоглобина 7,1% повышено. Вместе с тем, показатели, связанные с дыханием, имеют пониженные значения: гемоглобин 116 г/л (ниже нормы 130 г/л), гематокрит 36 (ниже нормы 40), объем эритроцита (76 фл, что ниже нормы в 80 фл), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах в 2017 (24,7 пг, что ниже нормы 30-35 пг), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах 332 г/л в пределах нормы, сывороточное железо 4,3 мкмоль/л (что ниже нормы 10,6), цветной показатель 0,75 (при норме 0,85-1,05), FO_2Hb 35,3% (норма с 40), ввиду многолетней вегетарианской диеты пациента без мясных и молочных продуктов. Уровень макроэлементов (K, Na, Mg, Ca) и хлорид-иона Cl⁻ в крови находятся в пределах возрастной нормы, при том, что уровень сывороточного железа снижен. Величина pH крови за период 2012-2019 г.г. оставалась в пределах нормы: 7,42 (2017) - 7,31 (2019). Значение индекса атерогенности, ИА (ОХС-ЛПВП / ЛПВП, усл.ед.), резко уменьшилось за 5 лет с 2012 до 2017 г.: имевшее в 2012 г. значение 5,73, в 2017 г. уменьшилось до величины 2,62, однако поднялось в 2019 г. до 4,29. Этот индекс характеризует скорость развития атеросклероза сосудов. Такое повышение ИА, вероятно, симбатно с уменьшением в этот период уровня «хорошего» холестерина в ЛПВП до величины 0,82 (от 1,52 ммоль/л в 2017), а также с увеличением уровня гликозилированного гемоглобина до значения 7,1%. Значения общего холестерина в период 2011-2019 г.г. находится в пределах общей клинической нормы 4,14-4,5 ммоль/л (хотя в 2017 г. отмечалось 5,5 ммоль/л), несмотря на возраст пациента. Уровень триглицеридов за этот период резко снизился, почти в 2 раза, до 1,18 ммоль/л, и таким образом, диагноз триглицеридемия был снят. Уровень липопротеидов низкой плотности ЛПНП находится у верхнего предела нормы (3,00 ммоль/л). Система гемостаза. Параметры коагулометрии: АЧТВ, МНО, величины уровня фибриногена, протромбина (по Квику), протромбинового и тромбинового времени в период 2014-2019 г.г. были стабильны и находятся в пределах или около нормы. Иммунология. Показатели «белой» крови, характеризующие иммунный статус организма пациента: количество лейкоцитов,

лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, нейтрофилов - находятся в пределах общей клинической нормы в период 2011-2019 г.г. Результат эндокринологического обследования пациента, а именно, значения показателей тиреотропного гормона щитовидной железы ТТГ, гормонов Т4 и Т3, антител к тиреопероксидазе, а также уровни С-реактивного белка в период 2012-2019 г.г. указывает на то, что патологические сдвиги отсутствуют. При этом отметим, что уровни кортизола (233,87 нмоль/л) и тестостерона (12,17 нмоль/л) в 2019 г.г. находятся в рамках общей клинической нормы, несмотря на возраст. Следует отметить, что уровни в крови витамина В₁₂ снижены (<150 пг/мл) по сравнению с нормой (193-982), а уровень гомоцистеина резко повышен (в 2-3 раза) - до 43,8 мкмоль/л в 2017 г. и 29,8 мкмоль/л - в 2019 г.. Этот факт, по-видимому, связан и с повышенным риском развития атеросклероза сосудов и тромбозов. Вместе с тем, уровень нового маркера старения - эндотоксина - показателя системной эндотоксинемии эндотоксина, который является интегральным маркером отсутствия в организме эндотоксиновой агрессии [7], определенный по микро LAL-тесту, была у нижней границы нормы (0,3) и составила 0,6 (2015 г.), 0,9 (2017 г.) и 0,3 EU/ml (2019 г.). Таким образом, на фоне многолетнего приема чеснока обнаружена стабилизация показателей базовых систем организма и характерный высокий адаптационный ресурс организма; происходит определенная «консервация» организма, как отмечено Е. Черных в интервью с одним из авторов [8].

Заключение: В 2003 г., несмотря на вегетарианство и регулярные занятия лаун-теннисом, анализы свидетельствуют о негативном состоянии здоровья и ухудшении состояния пациента. После введения в его рацион с 2007 г. чесночной диеты, анализы крови и УЗИ-сосудов свидетельствуют о том, что, несмотря на возраст и отказ от приема фармпрепаратов, ишемическая болезнь сердца у пациента стабилизировалась, а диагнозы гипертоническая болезнь 2 стадии, триглицеридемия и гиперхолестеринемия сняты; состояние сосудов мозга и органов улучшилось, имеются признаки регенерации сосудов.

Чесночная диета активирует в организме процессы регенерации, нормализует липидный баланс, оказывает адаптогенное действие, а также нормализует липидный профиль, увеличивает иммунитет, уменьшает уровень эндотоксина, протромбиновый индекс и параметры свертываемости крови. Таким образом, хотя спортивная активность (лаун-теннис) и вегетарианство сами по себе не обеспечивают резкого замедления процессов старения, однако в сочетании с чесночной диетой они в данном случае обеспечивают своего рода «консервацию» и стабилизацию систем организма. Учитывая снижение уровня здоровья населения страны в целом в современных условиях, даже у молодежи [9], можно рекомендовать чесночную диету населению, особенно, в регионах с неблагоприятной экологией, за исключением случаев индивидуальной

непереносимости и аллергической реакции; заболеваний желудочно-кишечного тракта (гастрит, язва и другие в острой либо хронической фазе), панкреатита и желчнокаменной болезни.

Литература:

1. Rahman Kh. Garlic and aging: new insights into an old remedy // *Ageing Res. Rev.* – 2003. – vol. 2, № 1. – P. 39-56; Rahman Kh., Lowe G.M. Garlic and cardiovascular disease: a critical review // *The Journal of Nutrition.* – 2006. – Vol. 136, Issue 3. – P. 736S-740S.
2. Palani S, Nisha Mary J., Yonatan Tegene and Anish Zacharia. Medicinal properties of garlic – a concise review // *Current Res. in Pharmaceut. Sciences.* – 2014. – V.04, № 4. – P. 92-98.
3. Cardelle-Cobaz A., Soria A.C., Corzo-Martinez M., Villamiel M. A Comprehensive survey of garlic functionality // in: «Garlic Consumption and Health», M. Pacurar, G. Krejci, eds., 2010. – Nova Science Publishers Inc. – P. 1-60.
4. Lewis R., Zhdanov R.I. Centenarians as stem cell donors // *Amer J. Bioethics.* – 2009. – Vol. 6, № 9. – P.
5. Жданов Р.И. О роли вегетарианства в старении, геронтологии и долголетию // Доклады МОИП. Секция геронтологии (Московское общество испытателей природы при МГУ им. М.В. Ломоносова). – Том. 65. – Москва: МОИП. – 2018. – С. 77-82.
6. Zhdanov Renad. Experiment to overcome genetic disorder. Extending healthspan and lifespan due to garlic-based nutrition: a clinical case // *International Conference «Interventions to Extend Healthspan and Lifespan», April 23-26, 2018, Kazan, Russia. Book of Abstracts and Presentations (A.A. Moskalev, ed.).*
7. Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных // *Успехи совр.биологии.* – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 31-40.
8. Черных Е. Интервью с профессором Р.И. Ждановым // «Комсомольская Правда», 29 июня 2019 г. // <https://www.kp.ru/daily/26995/4056431/>
9. Спиридонов Е.А., Жданов Р.И. Об эффективности управления процессами оздоровления и здоровьесбережения населения: опыт анализа // *Проблемы соц.гигиены, здравоохранения и истории медицины.* – 2016. – Том. 24, № 4. – С. 287-292.

Renad I. Zhdanov^{1,2}, Ildar M. Khabibullin³, Edge F. Khammatova³, Vladimir Dvoenosov¹ and Svetlana I. Zhdanova⁴

ALIMENTARY FACTOR IN PRODUCTIVE LONGEVITY: INFLUENCE OF GARLIC-BASED DIET ON MOLECULAR AND CELLULAR CHARACTERISTICS OF HUMAN BLOOD. A CASE REPORT*

¹Institute of Fundamental Medicine and Biology and All-University Chair of Physical Culture and Sports, Kazan Federal University, Kazan 420008, and

² Russian Institute for Advanced Study, Moscow State University of Education, Moscow 119991 Russian Federation

³Interregional Clinical and Diagnostics Center, Kazan, 420101 ildar.habib@mail.ru

⁴Kazan State Medical University, Kazan 420012

The purpose of the study: the effect of a long-term garlic-based diet (*Allium sativum* L.) on human aging, slowing down of pathological processes and induction of regeneration processes. Methods: the object is a physically active man of seventy-three years with genetic disorder familial hypercholesterolemia – LDLR gene deficiency (common for Tatar population). The patient leading intellectual and educational activity, consistently following a vegetarian diet (for the last 30 years) and using a garlic-based diet (for the last 10 years). The garlic diet represents daily consumption of one purified head of raw garlic per os orally (1 g of garlic for 3 kg of weight 6 times a week) for 10 years. In addition to the general, biochemical and lipid blood analysis, the cardio-respiratory system, cerebral vessels, cervical spine and internal organs, blood and immune systems were also examined for the period of 13 years (from 2004 to 2019). Results: Under long-term garlic uptake, stabilization of the parameters of human body's main systems and the neck and head vessels was demonstrated, and a high adaptive resource of the organism being characteristic. Garlic diet activates regeneration processes in human body, and it has lipotropic, adaptogenic effect, improves microcirculation. Garlic diet increases immunity, reduces endotoxin level, prothrombin index and blood coagulability. Conclusions: In 2003, despite of regular playing of lawn tennis and vegetarian diet (totally for the last 40 years), the analyze indicates a negative state of the person's health and worsening of the patient's condition. After the introduction of the garlic-based nutrition since 2007, overall blood tests and ultrasound diagnostics of blood vessels showed some «conservation» of the patient's health, cardiac ischemia, stage 2 hypertension, triglyceridemia and hypercholesterolemia being withdrawn. The state of the vessels of the brain and organs has improved, there are even signs of vascular regeneration, despite the age (75) and refusal to accept pharmaceuticals. Thus, although sports activity and vegetarianism themselves do not provide a sharp slowdown in ageing, but in

combination with a garlic diet they provide preservation and stabilization of body systems.

The authors are grateful to Dr. Rustem Khairullin, MD, DSci. (Chief Physician, Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, ICDC - МКДЦ) and Dr. Vladimir Aidarov, MD, PhD, Rehabilitation unit at Central Clinical Hospital of Republic of Tatarstan, Kazan for their long-term clinical testing of the patient and fruitful discussions.

*Funded by Project of Russian Ministry of Science & Education to Kazan Federal University № 19.9777.2017/БЧ and supported by ICDC, Kazan.

А.Р. Ильина^{1,2}, А.В. Дудков¹, Е.О. Гутоп¹,
Е.С. Миронова¹, Н.С. Линькова^{1,3},
В.Х. Хавинсон^{1,4,5}

ТРИПЕПТИД ВЕЗУГЕН (KED) СНИЖАЕТ СИНТЕЗ БЕЛКОВ КАСПАЗА-ЗАВИСИМОГО АПОПТОЗА ПРИ РЕПЛИКАТИВНОМ СТАРЕНИИ КЛЕТОК СОСУДОВ

¹Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;

²Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29;

³Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91;

⁴Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6;

⁵Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015б Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Реферат. При репликативном старении баланс пролиферации и апоптоза клеток смещается в сторону программируемой клеточной гибели. Это может приводить к развитию ассоциированных с возрастом заболеваний, в том числе патологии сердечно-сосудистой системы. Цель работы – оценка влияния вазопротекторного трипептида KED (везугена) на экспрессию молекул-маркеров каспаза-зависимого апоптоза в клетках сосудов при их репликативном старении. Пептид KED снижает экспрессию маркеров каспаза-зависимого апоптоза p53, p16, p21 в культурах клеток сосудов при их старении пассажами. Возможно, вазопротекторные эффекты пептида KED связаны с нормализацией баланса апоптоза и пролиферации клеток сосудов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, каспаза-зависимый апоптоз, трипептид везуген (KED). Патология сердечно-сосудистой системы является одним из факторов снижения качества жизни и роста смертности лиц пожилого и старческого возраста [5]. На молекулярном уровне старение сердечно-сосудистой системы и развитие кардиоваскулярной патологии может быть обусловлено повышением уровня апоптоза. Вазопротекторный пептид KED успешно

применяют при атеросклерозе в сочетании со стандартной терапией для улучшения мозгового кровообращения, нормализации памяти и повышения умственной работоспособности [1, 2]. В связи с этим целью исследования явилась оценка влияния пептида KED на экспрессию молекул-маркеров каспаза-зависимого апоптоза в клетках сосудов при их репликативном старении в культуре.

Одними из ключевых молекул – маркеров каспаза-зависимого апоптоза и клеточного старения являются белки p16, p21, p53. Активация p53 приводит к остановке клеточного цикла и репликации поврежденной ДНК. Под влиянием p53 находится экспрессия ингибиторов циклин-зависимых киназ p16 и p21. Протеин p16 останавливает клеточный цикл с помощью ингибирования активности циклин-зависимой киназы-2A, участвующей в фосфорилировании белка ретинобластомы. Белок p21 при участии протеина p53 блокирует повреждения ДНК путем инициации репарации [3].

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на первичной культуре клеток сосудов крыс линии Wistar. В контрольную культуру клеток добавляли физиологический раствор, в экспериментальную – пептид KED в концентрации 100 нг/мл. Клетки выращивали до 3 («молодые» культуры) и до 14 пассажа («старые» культуры), после чего проводили иммуноцитохимическое исследование экспрессии молекул с применением первичных моноклональных антител к p16, p21, p53 и вторичных антител Alexa Fluor 488 или Alexa Fluor 647. Оценку экспрессии маркеров проводили по регистрации флуоресценции на микроскопе Olympus BX40 с последующим количественным анализом изображений в программе Видеотест Морфология 5.2. Площадь экспрессии рассчитывали, как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками/ядрами к тотальной площади клеток/ядер в поле зрения и выражали в %. Статистический анализ проводили в программе Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение. Площадь экспрессии p16 в контроле «старых» культур клеток сосудов составила $2,75 \pm 0,34\%$ и была в 3,53 раза больше по сравнению с «молодыми» культурами ($0,78 \pm 0,12\%$). Добавление пептида KED в «старые» культуры клеток снижало площадь экспрессии p16 в 2,46 раза по сравнению с контролем ($2,75 \pm 0,34\%$, $p < 0,05$). Площадь экспрессии p21 в контроле «старых» культур клеток составила $2,13 \pm 0,32\%$ и была в 2,17 раза больше по сравнению с «молодыми» культурами ($0,98 \pm 0,16\%$). При добавлении пептида KED в «старые» культуры площадь экспрессии p21 снижалась в 1,26 раза до $1,69 \pm 0,16\%$ по сравнению с контролем ($2,13 \pm 0,32\%$). Площадь экспрессии p53 в контроле «старых» культур клеток была равна $2,02 \pm 0,14\%$, что в 1,71 раза больше по сравнению с «молодыми» культурами ($1,18 \pm 0,20\%$, $p < 0,05$). Пептид KED снижал площадь экспрессии p53 в «старых» культурах в 1,71 раза до $1,18 \pm 0,14\%$ по сравнению с контролем ($2,02 \pm 0,14\%$, $p < 0,05$).

Поскольку пептид KED снижает выраженность ка-

спаза-зависимого апоптоза, оцениваемого по экспрессии маркеров p16, p21, p53, в «старых» культурах клеток сосудов, можно предположить, что его геропротекторные и вазопротекторные эффекты связаны с замедлением программируемой клеточной гибели при старении эндотелия.

Литература

1. Башкирёва А.С., Артамонова В.Г. Пептидергическая коррекция невротических состояний у водителей грузового автотранспорта // Успехи геронтологии. 2012. Т. 25. № 4. С. 718.
2. Китачёв К. В., Сазонов А. Б., Козлов К.Л. и др. Роль вазоактивного пептида в лечении хронической артериальной недостаточности нижних конечностей // Успехи геронтологии. 2013. Т. 26, № 2. С. 292-296.
3. Пристром М.С., Пристром С.Л., Семенов И.И. Старение физиологическое и преждевременное. Современный взгляд на проблему // Медицинские новости. 2015. № 2. С. 36-45.
4. Савицкая М.А., Онищенко Г.Е. Механизмы апоптоза: обзор // Биохимия. 2015. Т. 80. Вып. 11. С.1613-1627.
5. Rossman M.J., Kaplon R.E., Hill S.D. et al. Endothelial cell senescence with aging in healthy humans: prevention by habitual exercise and relation to vascular endothelial function // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2017. Vol. 313, N. 5. H890-H895.

A.R. Ilina^{1,2}, A.V. Dudkov¹, E.O. Gutop¹, E.S. Mironova¹, N.S. Linkova^{1,3}, V.Kh. Khavinson^{1,4,5}

TRIPEPTIDE VESUGEN (KED) REDUCES SYNTHESIS OF CASPASE-DEPENDENT APOPTOSIS PROTEIN IN VASCULAR SENESCENCE CELLS

¹ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 197110, St. Petersburg, pr. Dynamo,3;

² Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, 195251, Polytechnicheskaya str., 29;

³ Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, 125371, Moscow, Volokolamskaya r., 91;

⁴ Pavlov Institute of Physiology of RAS, 199034, Saint-Petersburg, Makarova emb., 6; ⁵ North-Western State

Medical University named after I.I. Mechnikov, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str, 41

Abstract. The cell proliferation and apoptosis balance shifts toward programmable cell death in replication aging. It can lead to the age-related diseases development, including cardiovascular diseases. The aim of the work is to assess the vasoprotective tripeptide Vesugen (KED) effect on the expression of caspase-dependent apoptosis molecules-markers in vascular cells in their replication aging. KED peptide reduces the expression of caspase-dependent apoptosis p53, p16, p21 markers of in vascular cell cultures in their aging passages. It's possible that

KED vasoprotective peptide effects are linked with the apoptosis and proliferation balance in vascular cells.

Key words: cardiovascular system, caspase-dependent apoptosis, tripeptide Vesugen (KED).

Клебанов А.А., Моргунова Г.В., Хохлов А.Н.*

ОБ ОЦЕНКЕ КИНЕТИКИ «СТАЦИОНАРНОГО СТАРЕНИЯ» КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР ПО ПАРАМЕТРАМ АППРОКСИМИРУЮЩЕЙ ФОРМУЛЫ

Сектор эволюционной цитогеронтологии,
биологический факультет, Московский
государственный университет имени М.В.

Ломоносова, Россия, 119234, Москва, Ленинские горы,
д. 1, стр. 12, *e-mail: klebanov@mail.bio.msu.ru

Поскольку исследования геропротекторов на людях сопряжено с известными трудностями, мы проводим их на монослойных культурах животных клеток. Изучая воздействие геропротекторов на непересеваемые клеточные культуры, можно столкнуться с трудностями при определении достоверности этого воздействия. Обычно для сравнения пользуются статистическими критериями, такими как критерии Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова или им подобными. Большие величины численности популяций, а, соответственно, объём выборки, а также неизбежные погрешности их подсчёта делают эти критерии мало пригодными для нас. Нами предложен способ сравнения по параметрам аппроксимирующей функции, коэффициенты которой имеют биологический смысл. Ключевые слова: старение, геропротекторы, аппроксимация, непересеваемые клеточные культуры, сравнение по параметрам функции.

Введение. Мы изучаем воздействие геропротекторов на клеточном уровне [4], так как предполагаем, что факторы, положительно влияющие на клетки организма, должно так же положительно влиять и на организм в целом.

Материалы и методы. Геропротекторы мы тестируем на клеточных популяциях, добавляя в заранее установленных концентрациях в ростовую среду. Если заранее неизвестна эффективная концентрация, её предварительно подбираем, заодно определяя и цитотоксичную дозу.

Эксперимент обычно выглядит следующим образом. Одну популяцию клеток разделяем на две равные части, - контрольную и опытную [4]. Сначала численность популяции растёт, достигая своего предела из-за контактного торможения, а затем наступает так называемое состояние «стационарного старения», в котором клетки более не могут делиться, после чего начинается их вымирание. Обычно через сутки (а иногда через несколько суток) после посева во все флаконы одной из двух групп добавляется исследуемый геропротектор. Модель эта хороша тем, что клеточные

популяции ведут себя точно так же как и, например, в организме млекопитающего, - с момента оплодотворения идёт интенсивная клеточная пролиферация, постепенно снижающаяся почти до полной остановки при достижении организмом зрелого возраста. Далее клетки организма постепенно накапливают разного рода повреждения, вызванные негативными факторами, - свободными радикалами, ультрафиолетовым и рентгеновским излучением, токсинами и так далее. Эффективность систем репарации и в организме, и в нашей модели постепенно падает, что монотонно увеличивает вероятность гибели со временем, то есть идёт процесс старения в классическом его определении.

В ходе эксперимента через определённые промежутки времени извлекается несколько флаконов из каждой группы, делается подсчёт численности и составление соответствующих таблиц. Подсчёты проводятся до того дня, когда популяции практически полностью вымирают.

Результаты и обсуждения. Полученные таким образом выборки согласно описанным ранее методикам [1], сравнивались по статистическим критериям, например, Манна-Уитни. Если разницу удавалось обнаружить, то считалось, что она вызвана воздействием на одну из популяций исследуемого геропротектора. Процессы, характеризующие рост клеточной популяции в условиях ограничения жизненного пространства, хорошо известны [6]. Математически они достаточно точно описываются формулой Ферхюльста-Пирла, которая, впрочем, не учитывает то, что происходит с популяцией после достижения ей максимально возможной численности. На деле же, клеточная популяция, достигнув максимума численности и не имея возможности далее пролиферировать, оказывается в состоянии «стационарного старения». С её наступлением клетки начинают накапливать различные повреждения органелл и, что особенно важно, ДНК, по аналогии с клетками в организме стареющего животного. Клеточная популяция начинает с этого момента стареть и вымирать. Мы обратили внимание на то, что это вымирание хорошо согласуется с законом Гомпертца, поэтому возникла идея описать математически общий закон и роста, и пребывания в стационарной фазе, и вымирания одной формулой, все параметры или коэффициенты которой имели бы биологический смысл. Нами были разработаны несколько вариантов такой формулы, одна из них представлена ниже:

где - зависимость численности популяции от времени; - начальная плотность или численность в начальный момент времени; r - скорость роста; K - предел, которого может достигнуть популяция; - относительная скорость вымирания; M - модальное время вымирания, то есть тот момент времени, в который достигается максимальная скорость вымирания популяции. Аппроксимация данной формулой полученных в эксперименте данных о численности двух групп и в мо-

менты времени, в которые производятся измерения, позволяет не только определять основные параметры этих групп, но и сравнивать эти параметры между собой, а также может дать возможность судить о характере воздействия геропротектора на клеточную популяцию. Следует отметить, что похожие идеи модификации формул известных функций для решения прикладных задач высказывают другие исследователи [5].

Другой общеупотребительный способ сравнения двух групп, а, фактически, выборки – это применение статистических критериев, таких как Манна-Уитни либо двухвыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. Развитие и вымирание при этом оцениваются по-отдельности.

На практике пришлось столкнуться с тем, что, поскольку объём выборки, а, соответственно, и число степеней свободы в наших экспериментах при обработке таблиц выживания может достигать очень больших величин, статистические критерии обнаруживают различия там, где их быть не должно, кроме того, посчитанные величины, включая и сам объём выборки N , могут содержать в себе значительные отклонения от истинных значений.

Выводы. Критериальные способы сравнения требуют намного более точного, чем это возможно при проведении подобных экспериментов, подсчёта численности популяции в разные моменты времени. Так, например, один только гемоцитометр имеет погрешность порядка 10% [2], а к этим ошибкам добавляются ещё и ошибки разведения, округления и те, которые принято списывать на человеческий фактор. Кроме того очень большое число степеней свободы затрудняет получение достоверных результатов сравнения. Отсюда напрашивается вывод, что сравнение по параметрам аппроксимирующей формулы может быть предпочтительнее. Кроме того, вычисленные параметры той или иной популяции важны сами по себе. Дополнительно из аппроксимации по формуле, приведённой выше, можно узнать также силу смертности [3]. Есть ещё целый ряд важных параметров популяции, – средняя продолжительность жизни, медианная продолжительность жизни, время 90%-ного вымирания, средневзвешенное время жизни, которые мы также вычисляем по параметрам аппроксимирующей функции. Подобные расчёты можно делать в любом статистическом пакете, который позволяет работать с формулами, задаваемыми пользователем, и производить на их основе регрессионный анализ экспериментально полученных данных. Воздействие геропротектором на клеточные популяции на разных этапах её существования с целью определения оптимального начального момента времени может указать на тот срок развития организма, когда исследуемый геропротектор наиболее эффективен.

Список литературы

1. Ермаков С.П., Гаврилова Н.С. Первичная статистическая обработка данных по выживаемости организмов // Итоги науки и техники. ВИНИТИ. Сер. Общие проблемы биологии. Популяционная геронтология / Под ред. Бурлаковой Е.Б., Гаврилова Л.А. М.: 1987. Т. 6. С. 230-274.
2. Adams R.L.P. Cell culture for biochemists. Amsterdam; N.Y.; Oxford: Elsevier, North-Holland Biomedical Press, 1980.
3. Gavrillov L.A., Gavrillova N.S. Mortality measurement at advanced ages: a study of the Social Security Administration Death Master File // N. Am. Actuar. J. 2011. Vol. 15. N. 3. P. 432–447.
4. Khokhlov A.N., Klebanov A.A., Karmushakov A.F., Shilovsky G.A., et al Testing of geroprotectors in experiments on cell cultures: Choosing the correct model system // Moscow Univ. Biol. Sci. Bull. 2014. Vol. 69. N 1. P. 10–14.
5. Shirsat N., Mohd A., Whelan J., English N.J., Glennon B., Al-Rubeai M. Revisiting Verhulst and Monod models: analysis of batch and fed-batch cultures // Cytotechnology. 2015. Vol. 67. N 3. P. 515–530.
6. Tsoularis A., Wallace J. Analysis of logistic growth models // Math. Biosci. 2002. Vol. 179. N 1. P. 21–55.

A.A. Klebanov, G.V. Morgunova, A.N. Khokhlov*

ON THE ESTIMATION OF THE KINETICS OF “STATIONARY PHASE AGING” CELL CULTURES BY THE PARAMETERS OF APPROXIMATING EQUATION

Evolutionary Cytoogerontology Sector, School of Biology, Moscow State University, Moscow, 119234 Russia,*email: klebanov@mail.bio.msu.ru

Abstract - Since studies of geroprotectors in humans are associated with known difficulties, we conduct them on monolayer cultures of animal cells. Studying the effect of geroprotectors on non-cultured cell cultures, one may face difficulties in determining the reliability of this effect. Usually statistical criteria, such as the criterion of Mann-Whitney, Kolmogorov-Smirnov or the like is used for such purpose. Large values of the population size, and, accordingly, the sample size, as well as the inevitable errors in their calculation, can make these criteria unsuitable. We have proposed a comparison method for the parameters of the approximating function, the coefficients of which have a biological meaning.

Key words: aging, geroprotectors, approximation, non-subcultured cell cultures, comparison by function parameters

ЭВОЛЮЦИЯ ИДЕЙ И.И. МЕЧНИКОВА О ВЗАИМОСВЯЗИ ИММУНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ И АНТИГЕННОЙ НАГРУЗКИ

Харьковский национальный университет имени
В.Н.Каразина, Украина, 61022, Харьков, пл. Свободы,
4,*e-mail: klimovalena53@gmail.com

В процессе онтогенетического развития и старения существенная роль принадлежит иммунной системе, что в своих работах показал И. И Мечников – выпускник Харьковского императорского университета. В качестве одной из моделей исследований возрастных изменений иммунитета может служить мультифакториальная патология – миастения. У молодых людей развивается тимуснезависимая миастения (М) – 1 гр. у молодых женщин диагностируют тимусзависимую миастению с гиперплазией тимуса (МГ) – 2 гр.; в 3 гр. группу объединены пожилые мужчины после 60 лет с тимусзависимой миастенией с злокачественными тимоматами (МТ). У всех пациентов во всех возрастных группах выявили нарушение стадий фагоцитоза на фоне антигенного груза в виде выраженной герпетической инфекции. Наличие аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) присутствовал у пациентов всех групп. У больных с М и МТ выявили широкий спектр идентичных органоспецифических аутоантител, регуляторные Т-хелперы CD-25⁺ и CD-11⁺ адгезивные молекулы были резко повышены; при МГ ОСААТ были представлены только 5 типами, также выявили резкое снижение экспрессии рецепторов CD-25⁺ и CD-127⁺ Т- лимфоцитов хелперов. Приведенные результаты исследований изменений иммунитета позволяют оценить онтогенетические особенности формирования аутоиммунной патологии с учетом половых различий.

В процессах онтогенетического развития и старения существенная роль принадлежит иммунной системе, это в своих работах показал выпускник Харьковского императорского университета И.И. Мечников более ста лет тому назад. Он внес огромный вклад в развитие многих научных направлений, включая зоологию, микробиологию, иммунологию, эмбриологию, сравнительную физиологию, эволюционное учение. Он указал позитивную роль пробиоты кишечника для иммунной защиты при развитии заболеваний, ассоциированных с возрастом и негативное воздействие патогенной инфекции для продолжительности жизни. В качестве одной из моделей исследований возрастных изменений иммунитета может служить мультифакториальная патология – миастения. Дебют этого заболевания может происходить в любом возрасте. Для молодых людей до 25 лет характерна тимуснезависимая миастения (М), когда развивается мышечная слабость из-за нарушений синаптической передачи и

протекает без структурно- функциональных изменений тимуса (1 группа); а у молодых женщин до 40 лет (2 группа) диагностируют тимусзависимую миастению (МГ), при которой наблюдают гиперплазию тимуса, а в третьей группе у пожилых мужчин после 60 лет часто выявляют тимусзависимую миастению на фоне местнораспространенной злокачественной тимомы (МТ). У всех пациентов во всех возрастных группах выявили нарушение стадий фагоцитоза и незавершенность переваривающей функции лизосомальных ферментов антигенпрезентирующих клеток (АПК) на фоне выраженной герпетической инфекции. Для каждого из трех клинических фенотипов миастении (М, МГ, МТ) были исследованы характерные биомаркеры. Выявили широкий спектр идентичных органоспецифических аутоантител (к клеткам слизистой желудка и кишечника, почек, гепатоцитам, кардиомиоцитам, к в-2-гликопротеину, коллагену, ДНК и митохондриям) у трети больных молодого возраста с тимуснезависимой миастенией (М) и у всех больных старшего возраста с тимусзависимой миастенией (МТ), а у молодых женщин с миастенией, протекающей на фоне гиперплазии тимуса МГ репертуар ААТ был ограничен только пятью типами ААТ данного вида (к клеткам легких, астроцитам, S-100 белку и инсулину и эластину). У 23% пожилых мужчин с тимоматами в группе (МТ) выявили специфические антиядерные антитела (АНА): к центромерам хромосом, к центромерному белку – F₁к белку ахроматинового веретена NuMa и к белкам ахроматинового веретена. В группе молодых женщин с гиперплазией тимуса развитие миастении выявили снижение субпопуляции регуляторных (CD-25⁺ и CD-127⁺ Т- лимфоцитов хелперов. В старшей группе у всех мужчин с тимоматами регуляторные Т-хелперы CD-25⁺ и CD-11⁺ адгезивные молекулы были резко повышены, и CD -28 костимулирующие молекулы были в 2 раза выше референтных значений. Такого рода дисбаланс регуляторных рецепторов субпопуляций Т-лимфоцитов имеет место при злокачественных новообразованиях. Происходит индивидуальное формирование различных патогенетических признаков, которые приводят к развитию одной нозологической формы, проявляющейся с различной степенью тяжести в зависимости от пола и возраста. Поскольку, лечение миастении с использованием тимэктомии, эффективно только в 30% случаев, то необходимо при выборе тактики лечения в разных возрастных группах учитывать наличие генетических триггерных факторов и специфических биомаркеров. У той части молодых пациентов мужского пола с тимуснезависимой миастенией (М), целесообразно проводить терапию низкомолекулярными трансфер-факторами, а тем, у которых выявлены аллели HLA DR 7 и специфические биомаркеры иммунных нарушений характерные для группы (МТ) необходимо выполнять тимэктомию с целью предупреждения возможного развития тимомы в пожилом возрасте. Удаление местнораспространенной тимомы в старшем возрасте приводит, часто,

к целому ряду осложнений (кровотечения, миастенические кризы, аутоиммунная атака на другие органы). А в группе молодых женщин с гиперплазией тимуса тимэктомия неэффективна, и лечение должно включать гормональную и антихолинэстеразную терапию с периодическими курсами противогерпетических иммуноглобулинов. Приведенные результаты исследований изменений иммунитета позволяют оценить онтогенетические особенности формирования аутоиммунной патологии с учетом половых различий. Прогноз будущего при практической реализации результатов научных открытий не всегда возможен, но, использование интегральной научной методологии и эволюционного подхода И.И. Мечникова в диагностике триггерных факторов и мониторинге стадийности формирования патологического процесса позволил обосновать индивидуальный лечебно-диагностический алгоритм для различных клинических фенотипов миастении.

E. M. Klimova, A. I. Bozhkov*

THE EVOLUTION OF IDEAS I.I. MECHNIKOV ON THE RELATIONSHIP BETWEEN IMMUNORESISTANCE, AGING AND ANTIGENIC LOAD

*V. N. Karazin Kharkov National University, pl. Svobody 4,
Kharkov, 61022 Ukraine
e-mail: klimovalena53@gmail.com

In the process of ontogenetic development and aging, the immune system plays a significant role. I. I. Mechnikov showed it in his works. Multifactorial pathology - myasthenia gravis can serve as one of the models for studying age-related changes in immunity. Young people develop thymus-independent myasthenia gravis (M) – 1 g. young women are diagnosed with thymus-dependent myasthenia gravis with thymus hyperplasia (MG) – 2 g. ; in a 3 g group, elderly men after 60 years with thymus-dependent myasthenia with malignant thymomas (MT) are combined. In all patients in all age groups, a violation of the stages of phagocytosis was detected against a background of severe herpetic infection. The presence of autoantibodies to acetylcholine receptors (AChR) was present in patients of all groups. Patients with M and MT revealed a wide range of identical organ-specific autoantibodies, regulatory T-helpers CD-25⁺ and CD-11⁺ adhesive molecules were sharply increased; in MG, OSAATs were represented only by 5 types; a sharp decrease in the expression of receptors for CD-25⁺ and CD-127⁺ T helper lymphocytes was also revealed. The presented results of studies on changes in immunity make it possible to evaluate the ontogenetic features of the formation of autoimmune pathologies taking into account gender differences.

*Коваленко Т.Ф.^{1,2}, Морозова К.В.², Бобров М.Ю.^{1,3},
Ашба А.М.^{1,3}, Озолиня Л.А.², Патрушев Л.И.¹*

МЕТИЛИРОВАНИЕ ПСЕВДОГЕНА PTENP1 КАК МАРКЕР ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ТКАНЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

¹ФГБУ науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10;

²ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1;

³ФБГУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4., Москва, Российская Федерация

Старение организма сопровождается различными эпигенетическими изменениями: уменьшением числа нуклеосом, понижением доли гетерохроматина, снижением общего уровня метилирования ДНК [1]. В то же время отмечается гиперметилирование отдельных участков ДНК. В ряде случаев такое гиперметилирование может носить тканеспецифический характер [2]. PTENP1 – процессированный псевдоген, высокоомологичный гену опухолевого супрессора PTEN [3]. Известны три длинных некодирующих РНК PTENP1: смысловая (сRNA) и две антисмысловых (асRNA-α и асRNA-β). Все три транскрипта PTENP1 принимают участие в регуляции экспрессии гена PTEN: сRNA и асRNA-β являются позитивными регуляторами экспрессии, в то время как асRNA-α играет роль негативного регулятора [4]. В предыдущих исследованиях нами было продемонстрировано метилирование псевдогена PTENP1 при раке и гиперплазиях эндометрия [5]. В данной работе мы провели анализ статуса метилирования PTENP1 в малигнизированных и немалигнизированных тканях эндометрия женщин различных возрастных групп. Также нами было исследовано влияние метилирования данного псевдогена на его экспрессию. В работу был включен операционный и биопсийный материал, взятый от 198 пациенток. Типы тканей, а также возрастные группы пациенток указаны в таблице 1. Помимо ткани эндометрия, у 20 пациенток с выявленным метилированием псевдогена PTENP1 были взяты образцы венозной крови. В исследование также были включены 8 линий клеток человека: HEK 293, MRC-5, MCF-7, HepG2, SK-OV-3, SKBR-3, COLO-357 и HeLa. ДНК из клеток и тканей, а также РНК из клеток выделяли стандартным фенольным методом. Метилирование псевдогена исследовали методом метилчувствительной ПЦР. PTENP1-РНК детектировали с помощью ПЦР с обратной транскрипцией. Глобальное деметилирование ДНК в клеточных культурах осуществляли 5-азацитидином.

Таблица 1. Пациенты и типы ткани эндометрия, использованные в работе.

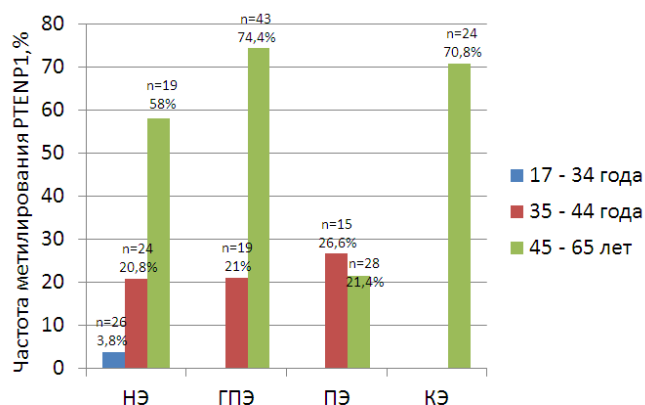
Возрастные группы	Типы ткани			
	Нормальный эндометрий	Гиперплазия эндометрия	Полип эндометрия	Карцинома эндометрия
17 – 34 лет	n=26 (средний возраст 23.5±5.0 лет)	-	-	-
35 – 44 лет	n=24 (средний возраст 40.5±2.9 лет)	n=19 (средний возраст 41.0±2.9 лет)	n=15 (средний возраст 40.1±2.8 лет)	-
45 – 65 лет	n=19 (средний возраст 52.5±6.0 лет)	n=43 (средний возраст 52.1±6.5 лет)	n=28 (средний возраст 54.4±6.3 года)	n=24 (средний возраст 54.3±3.4 года)

Нами не было выявлено статистически значимых различий в частотах метилирования PTENP1 у лиц старше 45 лет с нормальным эндометрием (НЭ), гиперплазией (ГПЭ) и карциномой (КЭ) эндометрия (58, 74.4 и 70.8% соответственно). Не обнаружено значимых различий и в частотах метилирования псевдогена у женщин от 35 до 44 лет с НЭ и с ГПЭ (20,8 и 21%, соответственно). Однако были выявлены значимые различия в частотах метилирования между тремя возрастными группами лиц с НЭ (3,8, 20,8 и 58%, соответственно). Также были обнаружены различия в частотах метилирования между 2 возрастными группами пациенток с ГПЭ (21 и 74,4%). Метилирование псевдогена PTENP1 не было выявлено ни в одном из образцов венозной крови. Частота метилирования псевдогена в полипах эндометрия (ПЭ) у женщин двух возрастных групп была низкой (26,6 и 21,4%). Значимых различий между возрастными группами в данном случае не было обнаружено (рис.1).

Метилирование PTENP1 детектировалось в 5 из 8 клеточных линий: MRC-5, MCF-7, HepG2, SK-OV-3 и HeLa. cРНК и acРНК-β были найдены во всех линиях, кроме HepG2; acРНК-α отсутствовала в 5 линиях с метилированным PTENP1. После проведения деметилирования экспрессия acРНК-α восстанавливалась во всех 5 линиях.

Полученные результаты позволяют сделать предварительный вывод о том, что метилирование псевдогена PTENP1 является тканеспецифичным маркером возрастных изменений тканей эндометрия (кроме ПЭ). Кроме того, метилирование псевдогена подавляет образование ингибирующей acРНК-α и, следовательно, является позитивным регулятором экспрессии гена PTEN. Таким образом, метилирование указанного псевдогена может служить защитным механизмом, препятствующим малигнизации эндометрия при старении организма.

Рисунок 1. Метилирование псевдогена PTENP1 в малигнизированных и немалигнизированных тканях эндометрия.



НЭ – нормальный эндометрий;
ГПЭ – гиперплазия эндометрия;
ПЭ – полип эндометрия;
КЭ – карцинома эндометрия

Цитируемая литература:

- 1) Kane A.E., Sinclair D.A. (2019) Epigenetic changes during aging and their reprogramming potential, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 54(1), 61-83.
- 2) Horvath S. (2013) DNA methylation age of human tissues and cell types, *Genome Biol.*, 14 (10), R 115.
- 3) Dahia P.L., FitzGerald M.G., Zhang X., Marsh D.J., Zheng Z, Pietsch T., von Deimling A., Haluska F.G., Haber D.A., Eng C. (1998) A highly conserved processed PTEN pseudogene is located on chromosome band 9p21, *Oncogene*, 16 (18), 2403-6.
- 4) Johnsson P., Ackley A., Vidarsdottir L., Lui W.O., Corcoran M., Grandér D., Morris K.V. (2013) A pseudogene long-noncoding-RNA network regulates PTEN transcription and translation in human cells, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 20 (4), 440-6.
- 5) Kovalenko T.F., Sorokina A.V., Ozolinya L.A., Patrushev L.I. (2013) Pseudogene PTENP1 5'-region methylation in endometrial cancer and hyperplasias, *Bioorg Khim.*, 39 (4), 445-53.

Kovalenko T.F.¹, Morozova K.V.², Bobrov M.Yu.^{1,3}, Ashba A.M.^{1,3}, Ozolinya L.A.², Patrushev L.I.

PSEUDOGENE PTENP1 METHYLATION AS A MARKER OF AGE-RELATED CHANGES IN ENDOMETRIAL TISSUES

¹Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS
²Pirogov Medical University MH

³Kulakov Research Center for Obstetrics Gynecology and Perinatology MH Moscow, Russian Federation

Aging of the organism is often accompanied by various epigenetic changes, including DNA hypermethylation. It is believed that the processed pseudogene PTENP1, which is highly homologous to the tumor suppressor PTEN gene,

is involved in the upregulation of its expression, directly competing for PTEN targeting microRNAs. Therefore, suppression of PTENP1 transcription through methylation of its promoter could negatively affect the expression of the PTEN tumor suppressor and promote tumor growth. In this regard, we studied the methylation of PTENP1 in endometrial tissues of 198 patients with different pathologies. Surprisingly, a high frequency of promoter methylation occurred in the normal endometrium of women over 45, but not in young women. In addition, using RT-PCR, we found that in cultured cells, methylation of PTENP1 inhibits the formation of its antisense RNA- α , which downregulates the transcription of the PTEN gene. The data obtained suggest that methylation of the pseudogene PTENP1 is a tissue-specific marker of age-related changes in endometrium, and in our case it can play the role of a positive regulator of the PTEN gene, protecting endometrial tissues from malignization during aging.

Кольтовер В.К.

СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ И СТАРЕНИЕ: ОТ ХИМИИ К СИСТЕМНОЙ ТЕОРИИ НАДЕЖНОСТИ

Институт проблем химической физики РАН,
Черноголовка, Московская область, 142432
Российская Федерация v.koltover@yandex.ru

Свободнорадикальная теория старения возникла в середине XX века. В ее основе были успешные эксперименты по продлению жизни с помощью антиоксидантов – пространственно-затрудненных фенолов, ингибирующих свободно-радикальные химические реакции [1, 2]. Позднее в клетках аэробных организмов были открыты анион-радикал кислорода ($O_2^{\cdot-}$) и супероксиддисмутаза (СОД) – специализированный фермент, устраняющий эти радикалы [3]. В клетках и тканях были обнаружены продукты перекисного окисления липидов и других биомолекул, однако не были обнаружены свободнорадикальные цепные реакции. Радикал $O_2^{\cdot-}$, названный при открытии «супероксидным радикалом», оказался не окислителем, но восстановителем. Выяснилось также, что способность так называемых антиоксидантов, синтетических и природных, перехватывать активные формы кислорода ничтожно мала, по сравнению с СОД и другими специализированными антиоксидантными ферментами [4, 5]. Таким образом, в первоначальном своем варианте, основанном на химии радикальных реакций, свободнорадикальная теория старения была поставлена под сомнение.

Подход, основанный на теории надежности биологических систем - новый подход к проблеме свободных радикалов и их роли в старении был разработан в наших работах [6-10]. Проблема надежности биологических систем была впервые поставлена в работах

Д.М. Гродзинского и его последователей [6]. Подобно техническим устройствам, любая биосистема «сконструирована» для выполнения заданной функции в соответствии со своим предназначением – информационным планом или генетической программой. Надежность определяется как свойство объекта (конструкции, системы) выполнять заданную функцию в течение заданного времени в заданных условиях. Как и технические конструкции, биологические конструкции не вполне надежны: акты нормальной работы чередуются со случайными (стохастическими) отказами (сбоями). При этом высокая системная надежность сложной иерархически устроенной системы обеспечивается профилактическими мерами, а именно: своевременным обновлением функциональных элементов, т.е. заменой до того, как наступает износ. Профилактика отказов находится под контролем управляющих функциональных элементов высшего иерархического уровня («вертикаль управления»). Своевременная профилактика функциональных элементов в клетках и тканях происходит как непрерывное обновление (турновер) биополимеров и более сложных конструкций. Известно также, что турновер замедляется с возрастом. Возрастное замедление турновера является следствием снижения надежности работы управляющих элементов. Это ведет к появлению в клетках и тканях изношенных функциональных элементов и к накоплению свободно-радикальных отходов и прочего метаболического мусора. Управляющие элементы или критические структуры, контролирующие турновер, локализованы, предположительно, в нейронах супрахиазматического ядра гипоталамуса. В них, как и в других клетках, имеются митохондрии. Нанореакторы электронного транспорта митохондрий функционируют с ограниченной надежностью: нормальные рабочие акты переноса электронов чередуются со случайными ошибками (сбоями), при которых происходит утечка электронов на молекулярный кислород, и возникают радикалы $O_2^{\cdot-}$. Фермент mtСОД убирает радикалы $O_2^{\cdot-}$, катализируя реакцию дисмутации радикалов в пероксид водорода и обычный кислород. Однако, поскольку элементарный акт устранения $O_2^{\cdot-}$ - это тоже случайное событие, то имеется конечная вероятность «просачивания» радикала через mtСОД-защиту с образованием химически активных продуктов. Недавно были открыты важные эпигенетические регуляторы клеточных процессов – сиртуины, семейство NAD^+ -зависимых деацетилаз, модифицирующих хроматин, экспрессия которых зависит от редокс-состояния среды. Доказано, что радикал $O_2^{\cdot-}$ как сильный восстановитель способен существенно влиять на соотношение $NADH/NAD^+$. Отрицательная редокс-регуляция активности сиртуинов ведет к существенному замедлению обновления биополимерных структур. Таким образом, случайные сбои в работе бионанореакторов ведут к накоплению возрастных изменений в критических структурах. Когда нежелательные возрастные изменения в кри-

тических структурах достигают запрограммированного (генетически заданного) порога, то происходит фатальное снижение системной надежности. Обновление биополимерных конструкций замедляется настолько, что свободно-радикальные и прочие отходы метаболизма в клетках и тканях накапливаются в фатальном количестве.

Построенная на такой основе простая математическая модель [7] объяснила основной универсальный закон количественной геронтологии - экспоненциальный рост интенсивности смертности с возрастом («закон Гомпертца»). В рамках предложенной теории находит объяснение и другая универсальная закономерность количественной геронтологии – отрицательная корреляция между видовой продолжительностью жизни и уровнем потребления кислорода («закон Рубнера») [7]. Более того, оказалось возможным, используя литературные данные об активности СОД в тканях, интенсивности основного обмена и максимальной продолжительности жизни животных и человека, оценить, что при стопроцентной надежности СОД-защиты от радикалов $O_2^{\cdot-}$ продолжительность работы мозга могла бы достичь 250 лет. Таким образом, старение – это неизбежное следствие генетически запрограммированного дефицита надежности биомолекулярных конструкций, тогда как свободно-радикальный редокс-таймер, локализованный в специализированных клетках центральной нервной системы, служит эффективным стохастическим механизмом реализации программы старения [8-10].

Тот же теоретико-надежностный подход лег в основу исследований реальных механизмов действия антиоксидантов [5, 11]. In vivo, антиоксиданты действуют превентивным образом – предотвращают образование радикалов и продуктов свободно-радикального окисления. Классический геропротектор, антиоксидант 4-метил-2,6-дитретбутилфенол (ионол или дибунол, в зарубежной литературе – butylated hydroxytoluene, ВНТ), действуя как мягкий стрессовый фактор на нейрогуморальную систему организма (гипоталамус-гипофиз-надпочечники), улучшает снабжение тканей кислородом, и, тем самым, предотвращает индуцируемое гипоксией/ишемией превращение митохондрий в интенсивные генераторы $O_2^{\cdot-}$ как побочных продуктов дыхания. Флавоноидные геропротекторы предотвращают «свободнорадикальные отказы» путем индукции биосинтеза СОД, каталазы и других антиоксидантных ферментов (природных «мусорщиков»). Витамин Е модулирует экспрессию генов, кодирующих синтез важных защитных белков. Так называемые (био)антиоксиданты «направленного митохондриального действия» предотвращают образование радикалов $O_2^{\cdot-}$, действуя как разобщители окислительного фосфорилирования. В то же время, все больше появляется данных о том, что антиоксидантная терапия обусловлена благоприятным воздействием фенольных соединений на микрофлору организма-хозяина. Таким образом, теоретико-надежностный подход ока-

зался эффективным и в плане поиска реальных механизмов антиоксидантной терапии.

1. Harman D. Free radical theory of aging: History. // Free Radicals and Aging (ed. I. Emerit and B. Chance). - Basel: Birkhauser, 1992. - P. 1-10.
2. Обухова Л.К., Эмануэль Н.М. Роль свободнорадикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов. // Успехи химии. - 1983. - Т. 52. - № 3. - С. 353-372.
3. McCord J.M., Fridovich I. Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocyte hemocuprein. // J. Biol. Chem. - 1969. - V. 244. - P. 6049-6055.
4. Кольтовер В.К. Свободнорадикальная теория старения: исторический очерк. // Успехи геронтологии. - 2000. - Вып. 4. - С. 33-40.
5. Koltover V.K. Antioxidant therapy of aging: from free radical chemistry to systems theory of reliability. // Anti-Aging Drugs: from Basic Research to Clinical Practice (ed. D.T. Thurston and A.M. Vaiserman). - Cambridge (UK): Royal Soc. Chem., 2017. - P. 183-204.
6. Гродзинский Д.М., Войтенко В.П., Кутлахмедов Ю.А., Кольтовер В.К. Надежность и старение биологических систем. - Киев: Наукова думка, 1987. - 172 С.
7. Кольтовер В.К. Надежность электрон-транспортных мембран и роль анион-радикалов кислорода в старении: Дис. д-ра биол. наук. - Киев: Институт физиологии им. А.А. Богомольца АН УССР. - Москва: Институт химической физики АН СССР, 1987. - 351 С.
8. Koltover V.K. Free radical theory of aging: View against the reliability theory. // Free Radicals and Aging (ed. I. Emerit and B. Chance). - Basel: Birkhauser, 1992. - P. 11-19.
9. Koltover V.K. Free radical timer of aging: from chemistry of free radicals to systems theory of reliability. // Current Aging Sci. - 2017. - V. 10. - P. 12-17.
10. Koltover V.K. Mathematical theory of reliability and biological robustness: reliable systems from unreliable elements. // Focus on Systems Theory Research (ed. M. Casanova and I. Opris). - N.Y.: Nova Science Publ., 2019. - P. 49-80.
11. Koltover V.K. Antioxidant biomedicine: from chemistry of free-radicals to reliability of biological systems. // Res. Med. Eng. Sci. - 2018. - V. 3. - P. 1-6.

Vitaly K. Koltover

FREE RADICALS AND AGING: FROM CHEMISTRY TO SYSTEMS THEORY OF RELIABILITY

Institute of Problems of Chemical Physics, RAS,
Chernogolovka, Moscow Region, 142432 Russian
Federation v.koltover@yandex.ru

The so-called free radical-theory of aging was put forward by Denham Harman and Nikolay Emanuel in fifties of XX

century. The goal of the work is to demonstrate how the free-radical theory of aging has been rejuvenated on the basis of the systems theory of reliability (reliability engineering and system safety). On this basis, the universal features of aging, the exponential growth of the mortality rate with time and the correlation of longevity with the species-specific resting metabolism, has been naturally explained. The stochastic malfunctions of the mitochondrial electron-transport nanoreactors, which produce the oxygen anion-radical ($O_2^{\cdot-}$) as the by-product of oxidative phosphorylation, are of the first importance. This radical, as the reducing agent, affects NAD(P)H/NAD(P)⁺ ratio, thereby impacting the epigenetic sirtuin regulators of metabolic repair and renewal processes. As the consequence, the oxidative-stress products and other metabolic slag accumulate with the resulting impetus to autophagic or apoptotic cell death and age-associated clinical disorders. Basing on the mathematical theory of reliability, one can estimate that longevity of human brain could reach 250 years should the enzyme antioxidant defense against the superoxide radicals be perfect. Thus, the free-radical redox timer, located presumably in the special cells of hypothalamus, serves as the effective stochastic mechanism of realization of the genetically present deficiency in the system's reliability. Furthermore, the systems reliability approach provides heuristic methodology in searching realistic mechanisms of the antioxidant biomedicine and anti-aging therapy.

УДК 612.019: 581.143А

Куликов А.В. *, *Архипова Л.В.* *, *Гаврилюк В.Б.* *,
Мндлян Е.Ю. *, *Глазкова П.А.* **, *Глазков А.А.* **,
Жданов Р.И. ***,****, *Куликов Д.А.* **

КАК СНИЖЕНИЕ ТЕМПА НЕОБРАТИМОЙ ВОЗРАСТНОЙ АТРОФИИ ТИМУСА ВЛИЯЕТ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ЖИВОТНЫХ

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, г. Пущино, Россия.

**Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, Россия.

***Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия.

****Институт перспективных исследований, Московский педагогический государственный университет, г. Москва, Россия.

Введение. На сегодня не вызывают сомнения накопившиеся сведения о том, что одним из наиболее достоверных маркеров старения организма является необратимая возрастная атрофия тимуса. Будучи одним из основных органов иммунной защиты, ви-

лочковая железа (тимус) очень сильно деградирует со временем. Так у 60–65-летних людей количество тимоцитов остается не более 1–3% от тех значений, которые были в 12–13 лет. Нам удалось показать, что количество тимоцитов у 20-месячных крыс в 90,6 раза меньше, чем у 2,5-месячных животных, а это еще не совсем старые крысы.

Известно, что в организме млекопитающих есть иммуноприлегированные зоны, трансплантация различных тканей в которые не приводит к их скорому отторжению. В этих зонах дефицитные трансплантированные клетки могут функционировать длительное время и, что самое главное, в таком варианте трансплантации не требуется пожизненное применение иммунодепрессантов.

Цели работы. Исследования возможности достоверного увеличения минимальной, средней и максимальной продолжительности жизни за счет замедления необратимой возрастной атрофии тимуса. Снижения темпа «старения» (атрафи) тимуса достигалась с помощью трансплантации иммунокомпетентных клеток тимуса от молодых животных в иммуноприлегированные зоны организма стареющего реципиента

Результаты. Нам удалось разработать методы, позволяющие значительно снизить темп необратимой возрастной атрофии тимуса, что в конечном итоге привело к достоверному увеличению минимальной, средней, и максимальной продолжительности жизни животных. Показана статистически значимая разница кумулятивной выживаемости у крыс Wistar, рожденных в разное время года: животные, рожденные в конце декабря - начале ноября, имели на 24,8% большую среднюю продолжительность жизни, на 14,3% — минимальную и на 20,7% — максимальную продолжительность жизни по сравнению с животными, рожденными в апреле. Также показано, что методика трансплантации ткани тимуса в иммунологически привилегированные зоны организма имеет выраженную геропротекторную эффективность как у животных, рожденных в конце декабря - начале ноября, так и у животных, рожденных в апреле. Кроме того, в докладе будут затронуты вопросы ряда патологических отклонений и представлены данные по трансплантологическому восстановлению мужской репродуктивной системы, восстановлению организма после сублетального (4Гр) и летального (8 Гр) облучения. Также будут освещены новые подходы, в основном связанные с иммунологической недостаточностью, которая в процессе онтогенетического развития ассоциирована с возрастом, а в экспериментальных исследованиях - с привнесёнными стрессами той или иной этиологии.

Выводы:

1. Снижение темпа необратимой возрастной атрофии тимуса увеличивает продолжительность жизни экспериментальных животных.
2. Добиться снижения скорости возраст зависимой

атрофии вилочковой железы можно за счёт трансплантации иммунокомпетентных клеток тимуса от молодых животных стареющим реципиентам в иммунопривилегированные области организма (передняя камера глаза, тестикул).

3. Трансплантация иммунокомпетентных тканей в иммунопривилегированные зоны может быть полезна и при ряде других патологических состояний связанных с иммунологической недостаточностью организма.

Kulikov A.V., Arkhipova L.V., Gavriilyuk V.B., Mndlyan E.Y., Glazkova P.A., Glazkov A.A., Zhdanov R.I. Kulikov D.A.

AS A REDUCTION OF THE TEMP OF AN IRREVERSIBLE AGING ATROPHY OF THYMUS IMPACT ON ANIMAL LIFESPAN

The decrease in the rate of irreversible age-related atrophy of the thymus increases the life expectancy of experimental animals. The age-dependent atrophy of the thymus gland can be reduced in speed by transplanting immunocompetent thymus cells from young animals to aging recipients in immunocompromised areas of the body (anterior chamber of the eye, testicles). Transplantation of immunocompetent tissues into immunoprivileged zones can be useful in a number of other pathological conditions associated with the immunological deficiency of the body

УДК 612.019: 581.143А

Куликов А.В.; Архипова Л.В.*; Куликова П.А.**; Глазков А.А.**; Куликов Д.А.***

ВОЗМОЖНЫЕ ПОДХОДЫ К УВЕЛИЧЕНИЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

*ФГБУН ИТЭБ РАН, 142290, 142290, г. Пущино Московской обл., ул. Институтская 3

**ФГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2

Показана статистически значимая разница кумулятивной выживаемости у крыс Wistar, рожденных в разное время года: животные, рожденные в конце декабря-начале ноября, имели на 24,8% большую среднюю продолжительность жизни, на 14,3% — минимальную и на 20,7% — максимальную продолжительность жизни по сравнению с животными, рожденными в апреле. Также показано, что методика трансплантации ткани тимуса в иммунологически привилегированные зоны организма имеет выраженную геропротекторную эффективность как у животных, рожденных в конце декабря-начале ноября, так и у животных, рожденных в апреле.

Ключевые слова: тимус, трансплантация, старение, продолжительность жизни

Львова Т.В.¹, Бриль Е.В.², Аникина М.А.², Бокерия Е.Л.³, Торопова А.В.¹

МУЗЫКОТЕРАПИЯ КАК СПОСОБ РЕ-СОЦИАЛИЗАЦИИ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНО СОХРАННЫХ ПАЦИЕНТОВ (НА ПРИМЕРЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И БОЛЬНЫХ - ХРОНИЧЕСКИХ КАНЮЛЕНОСИТЕЛЕЙ)

¹ФГБНУ Психологический институт РАО

²ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва²

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Акад. В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва

Введение. Применение музыкально-терапевтических подходов и разнообразных арт-технологий в работе с пациентами с болезнью Паркинсона (БП) имеет свою историю, которая доказывает благоприятное воздействие на состояние больных танцотерапией¹ [4], а также хорового [5; 6; 7] и индивидуального пения [8] не только для поддержания в тонусе организмических функций, но и в возвращении мотивации к общению и интереса к жизни, то есть в их ре-социализации, а значит в продлении приносящей доступные радости жизни.

В нашей работе в отделении неврологии (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им.А.И. Бурназяна ФМБА России) тестировались музыкально-терапевтические приемы и технологии, направленные на несколько симптомов-мишеней для реабилитационного воздействия: избирательную мышечную силу и координацию, голосовую экспрессию и социальную мотивацию [2].

Исходные данные состояния пациентов. У пациентов с диагнозом болезнь движения постепенно становятся замедленными и скованными, мышцы, постоянно находясь в напряженном состоянии, со временем формируют так называемую «позу просителя», речь становится невнятной, голос ослабевает, мышление замедляется, внимание снижается, примерно у 50% пациентов снижается мотивация и развивается хроническая депрессия. Все симптомы приводят не только к ограничению передвижения, но и к резкому сокращению круга общения и интересов. Несомненно пациенту с данным заболеванием необходима помощь, в которую будут включены специальные мероприятия, направленные на ре-социализацию через улучшение его психического состояния, а также, частичное восстановление и возможное укрепление пластики движения, улучшение координации, оздоровлении функции дыхания и т.д.-

Приемы и технологии музыкально-реабилитационного воздействия. Пение, дозированное по возможностям пациента и в доступном для него диапазоне – важный метод в музыкально-терапевтической деятельности, так как через пение мы неосознанно для

¹<http://markmorrisdancegroup.org/community/Dance-for-PD/Dance-for-PD>

пациента тренируем глубину, ритм, темп, частоту дыхания. Постепенно происходит определенная тренировка функций гортани, шейной мускулатуры, легких, диафрагмы, но и, по существу, согласованных моторно-экспрессивных функций всего организма.

Речь больных паркинсонизмом может стать слабо модулированной, неразборчивой, а голос теряет интонации и становится монотонным и тихим. Именно поэтому наши пациенты выполняют различные виды заданий от проговаривания текста до пения по несколько куплетов знакомой или выученной новой песни. В этих же заданиях происходит определенная тренировка мышц лица, так как активное пение помогает задействовать лицевые мышцы. С помощью дозированного пения тренируются мышцы гортани, главными функциями которой являются звукообразующая, защитная и дыхательная.

Музыкально-двигательные приемы в рамках реабилитационных занятий предполагают скрупулезную, но при этом эмоционально-окрашенную пением или звучащей музыкой работу, направленную на улучшение координации движений обеих рук, между руками и ногами, общей пластики движения, и целенаправленную работу через музыкально-пластические упражнения с органами, вовлеченными в проявления тремора.

Большое внимание на практических занятиях и в личных беседах уделяется проработке стрессорных или просто некомфортных для пациента ситуаций и обучение его через дыхательные и вокальные упражнения достигать общего телесного и эмоционального расслабления. Для этой работы мы включаем различные упражнения для глубокого дыхания, а также пропевание одного или нескольких звуков с осознанным расслаблением тела.

Основная задача, которая стоит перед музыкотерапевтом в клинике при работе с трахеостомированным пациентом (канюленосителем) – это увеличение объема дыхания и тренировка дыхательной мускулатуры пациента.

Нами была предложена определенная система занятий, которая заключалась в достаточно длительном процессе разнообразных вдохов и выдохов (коротких и сильных, спокойных и глубоких вдохов и соответственно различных видов выдохов: длинного, короткого и т.д.). Для поставленной задачи нами были выбраны разнохарактерные песни, благодаря которым мы могли незаметно для пациента прорабатывать различные виды дыхания. Так пациенту была предложена русская народная песня «Во кузнице», шутивное содержание которой дает возможность создать настрой на игровое легкое взаимодействие с музыкотерапевтом и вывести пациента на лучшие воспоминания, повышающие общий эмоциональный фон.

Процедура проведения занятия: Текст песни распечатан крупными буквами для удобства и спокойствия пациента и находился перед глазами. Так как темп в произведении достаточно быстрый, пациенту было необходимо взять короткое острое дыхание, которое

должно соответствовать характеру данного произведения. Музыка и слова, в данном случае, отлично регулируют систему дыхания короткого и стремительного вдоха и более длинного, но такого же энергичного выдоха. Пациент в это время следит за текстом и музыкальной фразой, и дышит соответственно предлагаемым данным музыкального произведения. Следующее музыкальное произведение должно быть в медленном и спокойном темпе. В этом случае, мы могли тренировать дыхательную систему через спокойный глубокий вдох и выдох. В этом случае, пациент делал более глубокий вдох, чем при обычном дыхании, ориентируясь на то, чтобы ему хватило выдоха до следующего начала музыкальной фразы и новой порции глубокого вдоха. Такие задания создают новые условия для большего растяжения диафрагмы и грудной клетки, усиленной вентиляции и увеличения газообмена. В дальнейших занятиях мы предлагаем пациенту ввести движение руками, соответствующее метро-ритму данного произведения, что еще больше повышает результативность работы с дыхательной системой.

Оценка результативности. Влияние музыкально-реабилитационной деятельности на состояние пациентов с болезнью Паркинсона оценивалось по когнитивным, аффективным шкалам, шкале UPDRS (Унифицированной рейтинговой шкале при БП), третья часть которой оценивает двигательный дефект. Все пациенты оценивались в периоде ON (эффективный период действия препаратов). Также в пилотном проекте, к оценке пациентов, была привлечена Фокус-Группа специалистов, не принимавших непосредственного участия в ведении пациентов. Они оценивали пациентов До и После курса музыкотерапии по 5-бальной шкале глобального клинического впечатления.

Анализ первичных полученных данных показал, что Музыкально-реабилитационная деятельность оказывает положительное влияние на состояние пациентов с БП, а также, улучшает двигательный статус в части общей спонтанности движений, выдерживаемости ритма и темпа в пробах, снижения оценки по брадикинезии. Пациенты и их сопровождающие с радостью отмечали улучшение настроения после занятий и желание продолжить занятия в дальнейшем [9]. Безусловным фактом является то, что разработка определенного музыкально-реабилитационного комплекса зависит от индивидуальных особенностей пациентов, их готовности к восстановлению и динамической картины изменений в состоянии каждого пациента.

Заключение. Музыкально-реабилитационная программа в неврологической клинике имеет большой потенциал для совершенствования и рандомизированного исследования при работе с данными заболеваниями, мы видим перспективность дальнейшей работы по разработке методов комплексного воздействия с включением музыкально-терапевтических приемов и технологий в сопровождение лечебных процедур и в общие реабилитационные программы.

Список литературы:

1. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина, М., 2017. – 381 с.
2. Львова Т.В., Торопова А.В. Расширение функций музыкально-деятельностных технологий (на примере музыкально-реабилитационной работы с пациентами в неврологическом отделении) [Электронный журнал] // Вестник «Биомедицина и социология». – 2018. – Том 3 (4). – С. 89 – 91. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2018-3-4-89-91>
3. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина, М., 2017. – 336 с.
4. Kerten, Al., Brinn, D. Goodbye Parkinson's, Hello life!: The Gyro-Kinetic Method for Eliminating Symptoms and Reclaiming Your Good Health. 2016, Divine Art. 234 p.
5. Stegemöller, El., Radig, H., Hibbing, P., Wingate, J., Sapienza, C. Effects of singing on voice, respiratory control and quality of life in persons with Parkinson's disease. *Disability and Rehabilitation*, 2016. 39 (6): 594. DOI: [10.3109/09638288.2016.1152610](https://doi.org/10.3109/09638288.2016.1152610)
6. Stegemöller, El., Hibbing, P., Radig, H., Wingate, J. Therapeutic singing as an early intervention for swallowing in persons with Parkinson's disease. *Complementary Therapies in Medicine*, 2017. 31: 127-133. DOI: [10.1016/j.ctim.2017.03.002](https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.03.002)
7. Barnish, J., Atkinson, R., Barran, S., Barnish, M. Potential Benefit of Singing for People with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Journal of Parkinson's Disease*, 2016. 6 (3): 473-484. DOI : [10.3233/JPD-160837](https://doi.org/10.3233/JPD-160837).
8. Eun Young Han, Ji Young Yun, Huyun Ju Chong, Kyoung-Gyu Choi. Individual Therapeutic Singing Program for Vocal Quality and Depression in Parkinson's Disease. *Journal Mov Disord* 2018; 11(3): 121-128. DOI: <https://doi.org/10.14802/jmd.17078>
9. Lvova T.V., Toropova A.V. Functional Expansion of Music Education Technologies (through the example of music rehabilitation therapy of neurology ward patients) / T.V. Lvova, A.V. Toropova// *Journal of Psychological Research* - 2019. Volume 01 | Issue 01. Pp. 10-13. DOI: <https://doi.org/10.30564/jpr.v1i1.635>

ОБНАРУЖЕНИЕ ВОСПРОИЗВОДИМЫХ ПИКОВ И ИХ КЛАСТЕРОВ НА КРИВЫХ СКОРОСТЕЙ ВЫМИРАНИЯ МЫШЕЙ ОТКРЫВАЕТ НОВЫЕ ПУТИ ДЛЯ ПОИСКА СПОСОБОВ ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Институт биохимии им. А.Н. Баха, ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва, Россия, agmalugin@mail.ru

Изучена продолжительность жизни (ПЖ) ≈ 800 нормальных мышей и ≈ 400 мышей с мутацией задержки роста. Популяцию составляли четыре группы мышей: самцы-мутанты, самки-мутанты, нормальные самцы и нормальные самки. Ввиду отсутствия у самок-мутантов репродуктивной функции воспроизводство популяции мышей осуществляли скрещиванием самцов-мутантов с нормальными самками. Построены графики зависимостей числа умерших мышей от их ПЖ (кривые смертности). Численным дифференцированием последних изучена форма кривых скоростей вымирания (дифференциальные кривые смертности) мышей [1,2]. Обнаружено, что эти кривые испытывают в онтогенезе колебания в виде четко выраженных пиков. Чтобы показать, что положения пиков на оси ПЖ не случайны, каждую группу делили на равные подгруппы и сравнивали кривые в параллельных подгруппах. На дифференциальных кривых смертности мутантов в месячном возрасте обнаружен мажорный пик, отсутствующий у нормальных мышей. Выяснилось, что положения остальных пиков в независимых подгруппах самцов-мутантов совпадали на $\div 70\%$ и самок-мутантов на $\div 60\%$. У нормальных мышей совпадения в положении пиков наблюдали в независимых подгруппах самцов (81%) и в независимых подгруппах самок ($\div 55\%$). Такое различие в совпадении положения пиков может быть обусловлено их сдвигами у самок вследствие неконтролируемого по времени выполнения последними детородных функций. Совпадения в положении пиков на дифференциальных кривых смертности мышей из независимых подгрупп указывают на закономерное проявление повышенных рисков смерти в определенных возрастах. Эта закономерность может быть объяснена программированием в геноме сроков наступления повышенных рисков смерти.

В результате роста числа мышей в популяции и увеличения количества точек на оси ПЖ разрешающая способность кривых смертности увеличивается. При этом пики частично или полностью расщепляются, образуя систему кластеров. Это проявляется как в подгруппах однополых мышей, так и в объединенных подгруппах разнополых мышей. В подгруппах и группах нормальных разнополых мышей четко выявлено восемь кластеров.

По мере возрастания степени сглаживания исходных кривых смертности и последующего превращения их

в кривые интенсивности смертности посредством деления значений дифференциальных кривых смертности на соответствующие значения кривых дожития по Гомперцу, пики и кластеры становятся малозаметными, а форма кривой логарифма интенсивности смертности приближается к прямой. Это значит, что модель Гомперца является лишь приближенным описанием кривых смертности мышей, допустимым при высоких степенях сглаживания кривых смертности.

Чтобы доказать, что кластеры, подобно пикам, не случайны, изучена зависимость их положения на оси ПЖ от степени сглаживания кривой смертности, а также принадлежности к разным подгруппам мышей. Положение кластеров на оси ПЖ в сутках вычисляли как средневзвешенную величину в виде суммы произведений положения пиков на горизонтальной оси и их высоты, деленной на сумму высот пиков в пределах кластера. Было установлено, что положение кластеров на оси ПЖ не зависит от степени сглаживания кривых и с большой точностью воспроизводится в независимых подгруппах мышей. В то же время, значительные колебания размеров совпадающих по положению пиков и кластеров и отсутствие части парных пиков в параллельных подгруппах, указывало на их чувствительность к внешним воздействиям. В геронтологии существуют две противостоящие точки зрения на природу старения и смерти. Сторонники одной - убедительно доказывают, что старение и смерть жестко запрограммированы в организме, в то время как сторонники другой - приводят не менее убедительные доводы в пользу того, что причиной старения и смерти служит воздействие на организм внешних факторов. Результаты, полученные при исследовании форм дифференциальных кривых смертности, позволяют согласовать эти точки зрения в рамках одной модели.

Изучаемые мыши могут послужить удобной биологической моделью для поиска способов продления жизни человека. Короткий период жизни, предшествующий достижению мышами-мутантами мажорного пика смертности (30 ± 5 дней), облегчает поиск способов его нейтрализации. Это, в свою очередь, ускорит поиск путей преодоления других пиков смертности. Если будет достоверно установлено, что обнаруженный феномен распространяется и на другие виды, включая людей, то открывается возможность продлевать жизнь особей методами избирательного воздействия на организм в возрастах, предшествующих ожидаемому появлению пиков или их кластеров. (Воспроизводимые пики на дифференциальной кривой смертности недавно обнаружены автором при анализе базы данных смертности больных диабетом мужчин, любезно предоставленной д.м.н. И.В. Мисниковой). Развитие диагностических методов обнаружения у каждого человека соответствующих пикам критических возрастов и способов преодоления последних, открывает перспективы увеличения средней продолжительности жизни людей до ста лет и более.

1. Малыгин А.Г. Новые данные о запрограммированных рисках смерти у нормальных мышей и мышей с мутацией задержки роста // Биохимия. 2017. Т. 82, № 7, сс. 1085-1096.

2. Малыгин А.Г. Воспроизводимые кластеры пиков на дифференциальных кривых смертности мышей и их отношение к модели Гомперца // Биохимия. 2018. Т. 83, № 7, сс. 1067-1077.

3. Сайт автора: www.agmalygin.ru

4. Выступление на семинаре в ИПЭЭ РАН 12.12.17: <https://www.youtube.com/watch?v=Vgn0JmLN5ml>

DISCOVERY OF THE REPRODUCIBLE PEAKS AND THEIR CLUSTERS ON CURVES OF RATES OF MICE MORTALITY ARE OPENING THE NEW WAYS OF SEARCH OF LIFESPAN PROLONGATION METHODS FOR MAMMALIA

G. Malygin

Bach Institute of Biochemistry, Research Center of Biotechnology,
Russian Academy of Sciences, 119071 Moscow, Russia
e-mail: agmalygin@mail.ru

It is shown that differentiation of mouse mortality curves (number of animals that died at a certain age plotted versus their lifespan) results in the appearance of separate peaks and clearly distinguished clusters of peaks corresponding to increased mortality rates. Smoothing of the original mortality curves and subsequent transformation of the differential mortality curves according to the Gompertz model makes the peaks and the corresponding clusters less pronounced and drives the logarithm of the force mortality curve toward a straight line. The positions of the clusters on the lifespan axis (expressed in days) were calculated as weighted means by dividing the sum of the products of multiplication of the peak heights and their position on the lifespan axis by the sum of the peak heights within a cluster. To prove that the peaks and their clusters are not random, we have demonstrated that the positions of the peaks and clusters on the lifespan axis do not depend on the extent of mortality curve smoothing or the group of mice analyzed. Proving the existence of reproducible mortality peaks and peak clusters in human ontogenesis would make it possible to direct gerontology from fruitless searches for the universal elixir of youth to more promising studies of genetically programmed death risks and methods for their prevention.

1. Malygin, A. G. (2017) New data on programmed risks of death in normal mice and mutants with growth delay. *Biochemistry (Moscow)*, 82, 834-843.

2. Malygin, A. G. (2018) Reproducible peak clusters on differential mouse mortality curves and their relation to the Gompertz model. *Biochemistry (Moscow)*, 83, 836-845.

**БИОХИМИЧЕСКАЯ ФИЗИКА СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА
ВЧЕРА И СЕГОДНЯ
(К 25-ТИ ЛЕТИЮ ИНСТИТУТА БИОХИМИЧЕСКОЙ
ФИЗИКИ ИМ Н.М. ЭМАНУЭЛЯ РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК)**

¹ Институт биохимической физики им. акад. Н.М. Эмануэля РАН, ул. Косыгина 4, Москва 119334. e-mail: vbmamaev999@mail.ru

² Институт перспективных исследований, Московский педагогический государственный университет, Москва 119991. e-mail: zrenad@gmail.com

³ Институт фундаментальной медицины и биологии и Общеуниверситетская кафедра физвоспитания и спорта, Казанский федеральный университет, Казань 420008.

Введение. Химическая кинетика цепных реакций.

Издавна люди мечтали продлить активную жизнь. Но переход от мечтаний к реализации произошел только в начале XX века, когда И.И. Мечников предложил научный подход к лечению преждевременного старения. Он впервые назвал эту научную деятельность «геронтологией». Попытки обойтись без научного фундамента при решении этой проблемы кончались или неудачей, или трагедией. Последнее обстоятельство значительно тормозило исследование старения. При строго научном подходе необходимо было решить несколько задач: а) разработать методы измерения старения, б) найти метод замедления старения, имеющий понятный механизм воздействия на биологический процесс старения. Одним из таких подходов к замедлению старения были исследования влияния антиоксидантов (D. Harman, 1956 и 1968) [1]. Большой вклад в развитие свободно-радикальной теории старения внесла советская геронтологическая школа ИБХФ РАН. В 1960-ые годы в отделе основателя Института биохимической физики РАН академика Н.М. Эмануэля началось исследование проблем старения [2], несмотря на неоднозначное отношение научной общественности к проблемам геронтологии.

Еще раньше, в 1940 году при изучении явления «медленного вырожденного взрыва» при горении сероводорода в кислороде он показал, что, как и при быстрых реакциях горения, медленные реакции горения также могут протекать через промежуточные вещества свободно-радикальной природы [3,4]. Важным этапом в этих исследованиях была его идея относительно новых принципов управления сложными стадийными процессами, при которых условия проведения реакций (в том числе добавки ингибиторов) не задаются раз и навсегда в начальный момент, а рационально изменяются по ходу процесса [5]. В короткий срок была создана и экспериментально обоснована цепная теория жидкофазного окисления. В 1950-ые годы работы академика Н.Н. Семенова и его

сотрудников привлекали пристальное внимание химиков всего мира, блистательным результатом чего явилось присуждение ему в 1956 г. Нобелевской премии по химии.

Ингибирование свободно-радикальных процессов. В дальнейшем проблема торможения свободно-радикальных процессов становится одной из основных в экспериментальных и теоретических исследованиях Н.М. Эмануэля и его сотрудников. В частности, ими было открыто явление избирательного ингибирования многоцентровых цепных процессов некоторыми ингибиторами (например, нитроксильными радикалами), взаимодействующими с одним из активных центров цепной реакции и не влияющими на развитие основной цепи окисления [6]. Был выполнен теоретический анализ явления и раскрыт его механизм.

Большой научный и практический интерес представляет исследование явления синергизма в смесях ингибиторов. В работах школы Н.М. Эмануэля было открыто также неизвестное ранее явление: радикальное взаимодействие ингибиторов в процессах окисления органических веществ, заключающееся в регенерации более эффективного ингибитора вследствие переноса атома водорода к его радикалу от молекулы менее эффективного ингибитора, лежащее в основе усиления суммарного тормозящего действия ингибиторов [7].

Радиопротекторы и антиоксиданты. Важным этапом было исследование механизмов лучевого поражения и применение синтетических ингибиторов радикальных процессов [8]. Н.М. Эмануэлем с сотрудниками установлена природа первичных свободно-радикальных молекулярных нарушений, возникающих в тканях животных под действием гамма-радиации, различия в поражении ДНК и мембран в тканях с разной радиочувствительностью. Ими был исследован молекулярный механизм изменений в биоэнергетике и биосинтетических процессах в тканях органов животных при лучевой болезни. В ходе горячего обсуждения этих принципиально новых биохимических механизмов родилось понятие «антиоксидант» – вещество, обладающее свойствами ингибитора свободно-радикальных реакций и уравнивающее взрывной характер цепных реакций в организме [9]. В этих работах убедительно показана на молекулярном, клеточном и организменном уровне возможность торможения развития лучевых повреждений с помощью малотоксичных ингибиторов свободно-радикальных реакций – антиоксидантов. Они проявляли защитное действие в случае лучевой болезни и болезни, вызванной введением радио-миметиков. Была установлена важная роль природных био-антиоксидантов, содержащихся в мембранах клеток [10]. Ингибирование процессов старения антиоксидантами. Молекулярные механизмы действия антиоксидантов обусловлены особенностями их химического строения, и в первую очередь наличием окси- или amino-ароматической группировки. Так, для соединений фенольного ряда характерна

способность к различным реакциям с отрывом атома водорода от гидроксильной группы и промежуточным образованием свободных радикалов. Кинетические исследования реакций с участием ферментов гликолиза или РНК-полимеразы позволили установить, что их торможение обусловлено свободно-радикальными продуктами авто-окисления ингибиторов. Такие продукты окисляют SH-группы ферментов с образованием дисульфидных связей, ингибируя их активность. Опыт изучения свойств антиоксидантов-радиопротекторов позволил школе Н.М. Эмануэля перейти к ингибированию антиоксидантами старения организма человека и исследованию его механизмов. Он отмечал: «Результаты, полученные доктором Харманом, следует рассматривать как вполне достоверные. При этом следует отметить, что использование для подавления вышеупомянутых патологических процессов веществ, способных «захватывать» свободные радикалы (так называемые ингибиторы радикальных процессов), было сделано впервые советскими учеными» [2]. Существенной проверкой правильности выбранных направлений исследования старения было его выступление на IX Международном конгрессе геронтологов в 1972 году, где им были доложены результаты работ по влиянию на старение ингибитора свободно-радикальных реакций хлоргидрата 2-этил-6-метил-3-оксипиридина [11]. К тому времени уже были опубликованы как работы Хармана [1], где было показано увеличение лишь средней продолжительности жизни мышей на 44,6%, так и статьи его критиков. Полученные в Отделе Хим-Био Института химической физик АН СССР [12-14] данные по увеличению средней продолжительности жизни мышей на 25,3% и максимальной продолжительности жизни на 55,8 %, в тот момент склонили чашу весов в пользу свободно-радикальной концепции старения. С целью дальнейшего развития начатых работ в 1975 году в Секции химико-технологических и биологических наук АН СССР была сформирована комиссия по проблемам «Искусственного увеличения видовой продолжительности жизни людей». В том же году в ИХФ АН СССР была организована лаборатория «Количественной геронтологии», которая проводила научную работу в сотрудничестве с Центральной клинической больницей АН СССР. Под руководством академика Н.М. Эмануэля начал свою работу Московский научный семинар «Фундаментальные проблемы биологии старения», материалы которого были опубликованы в трех сборниках «Итоги науки и техники» [13-15]. В наше время 3-окси-6-метил-2-этил-пиридин гидрохлорид занял свое место среди лекарственных средств, и был назван в честь Н.М. Эмануэля «эмоксипин» [16,17]. Он предложен для медицинского применения в офтальмологической практике и при лечении заболеваний, сопровождающихся усилением перекисного окисления липидов и гипоксией.

В настоящее время в геронтологии происходит смена приоритетов.

Если вчера главным был поиск биологических механизмов старения (т.е. самостоятельная работа геронтологов), то сегодня на первый план выходят проблемы практического применения полученных знаний для целевого замедления старения человека (т.е. совместная работа геронтологов и гериатров).

Для этого необходимо выработать общие взгляды на фундаментальные понятия и представления о процессе старения человека и начать геронтологический анализ популяционных изменений исторической динамики продолжительности жизни и причин смерти в развитых странах.[18].

Литература

1. Harman D. Aging: A Theory based on free radical and radiation chemistry // J. Gerontology. – Vol. 11, № 3, 1956. P. 298-300. // J. Gerontology. – Vol. 23, № 4, 1968. P. 476-482.
2. Эмануэль Н.М. Можно ли жить дольше? // Литературная газета. 1968. 28 августа. С.13. [Комментарий к статье в газете «Санди Таймс» об опытах профессора биохимии Университета штата Небраска Хармана]
3. Эмануэль Н.М., Семенов Н.Н. Кинетический метод исследования промежуточных продуктов автокаталитических реакций // Доклады АН СССР, 1940. Т.28. № 3. С. 220-223.
4. Эмануэль Н.М., Павлов Д.С., Семенов Н.Н. SO – промежуточный продукт реакции окисления сероводорода // Доклады АН СССР, 1940. Т.28. № 7. С. 619-621.
5. Эмануэль Н.М. Макроскопические стадии, особая роль начального периода и механизм действия ингибиторов и положительных катализаторов в цепных реакциях. // Доклады АН СССР, 1954. Т.95. № 3. С. 603-606.
6. Жданов Р.И., Розанцев Э.Г. (ред.) Нитроксильные радикалы, т. 2 (1987). Серии книг «Спиновые метки и зонды в биологии и медицине», Н.М. Эмануэль и Р.И. Жданов (отв. ред.), т.т. 1-3. М.: Наука, 1986-1988.
7. Эмануэль Н.М., Майзус З.К., Карпущина Г.В. Открытие № 232. Явление взаимодействия ингибиторов в процессах окисления органических веществ. Заявка на Открытие СССР № ОТ-9099 от 17.10.1975. Приоритет открытия 25.05.1963. Опубликовано 07.03.81.
8. Эмануэль Н.М. Стимулирование цепных разветвленных реакций воздействием проникающих излучений в начальный период развития процесса // Докл. АН СССР, - 1956. - Т. 111, № 6. - С. 1286-1289.
9. Эмануэль Н.М., Бурлакова Е.Б., Дзантиев Б.Г., Сергеев Г.Б. К вопросу о значении цепного окисления жиров под действием излучения для развития лучевого поражения // В кн.: Материалы конференции «Биохимические и физико-химические основы биологического действия радиа-

ции» , М., 25-28 февраля 1957 г.: Тезисы докладов. М., 1957, с. 10-12.

10. Бурлакова Е.Б., Гаинцева В.Д., Слепухина Л.В., Храпова Н.Г., Эмануэль Н.М. Антирадикальная активность и радиозащитные свойства ингибиторов радикальных реакций // Доклады АН СССР, 1964. Т. 155, № 6. С. 1398-1400.

11. Эмануэль Н.М. Физико-химические аспекты процесса старения и проблема увеличения продолжительности жизни // Труды IX международного конгресса геронтологов, 2-7 июля 1972 г. Киев. СССР. 1972. Т.1. Пленарные и секционные доклады. С.295.

12. Эмануэль Н.М. Антиоксиданты в пролонгировании жизни // «Руководство по физиологии: Биология старения». Глава 35. - Отделение физиологии АН СССР. - Л.: Наука: Ленинградское отделение, 1982. 616 с. С. 569-586.

13. Эмануэль Н.М., Мамаев В.Б., Наджарян Т.А. и соавторы. Принципы определения биологического возраста и жизнеспособности человека // В кн.: Геронтология и гериатрия. Биологический возраст. Наследственность и старение. – Киев, 1984. – С. 38-82.

14. Эмануэль Н.М. и Наджарян Т.Л. (ред.). Итоги науки и техники. Серия «Общие проблемы биологии». Том 4. Биологические проблемы старения. М.: ВИНТИ, 1984. 260 с.

15. Бурлакова Е.Б. и Наджарян Т.Л. (ред.) Итоги науки и техники. Серия «Общие проблемы биологии». Том 5. Биологические проблемы старения. Замедление старения антиоксидантами. М.: ВИНТИ, 1986. 240 с.

16. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух частях, ч. 2. М.: Медицина. – 1994. - 688 с. Глава 10. Антигипоксанты и антиоксиданты. - С. 215-216.

17. Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. β- Оксипроизводные шестичленных гетероциклов. Синтез, ингибирующая активность и биологические свойства // Хим. - фарм. журнал. - 1982. - №4. - С.412-428.

18. Мамаев В.Б. - АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕРОНТОЛОГИИ. // Биофизика. 2018. Т. 63. № 5. С. 1035-1040.

V.B. Mamaev and R.I. Zhdanov

**BIOCHEMICAL PHYSICS OF HUMAN AGING
YESTERDAY AND TODAY
(TO THE 25TH ANNIVERSARY OF THE N. M.
EMANUEL INSTITUTE OF BIOCHEMICAL PHYSICS OF
THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES)**

¹ N.M. Emanuel Institute of biochemical physics, Russian Academy of Sciences, 4, Kosygin St., Moscow e-mail: vbmamaev999@mail.ru

² Institute for Advanced Study, Moscow State Pedagogical University, Moscow 119991 Russian Federation

³ Institute of fundamental medicine and biology and All-University chair of physical education and sports, Kazan Federal University, Kazan 420008 e-mail: zrenad@gmail.com

One of the earliest and most substantiated concepts of aging is the free radical (mitochondrial) theory of aging, a great contribution to its study was made by the scientific gerontological school created by academician Nikolay Emanuel, the founder of the Institute of Biochemical Physics, the Russian Academy of Sciences. In the 1960s, N.M. Emanuel with co-workers started scientific studies in the field of gerontology. Their previous experience in the field of antioxidants as radioprotectors permitted them to proceed the inhibition of human aging with antioxidants and the study of its mechanisms. N.M. Emanuel noted: "The results obtained by Dr. D. Harman should be considered as completely reliable. It should be noted that the use of chemical compounds capable to "capturing" free radicals (the so-called inhibitors of free radical processes) and to suppress pathological processes was made for the first time by Soviet scientists". By that time, both Harman's papers had already been published, where only an increase in average life expectancy of mice by 44.6% was shown, as well as the articles by his opponents. The data produced at the Department of "ChemBio" of the Institute of Chemical Physics of the Academy of Sciences of the USSR on the increase of average life expectancy of mice by 25.3% and of maximal life expectancy by 55.8% with 3-hydroxy-6-methyl-2-ethyl-pyridine hydrochloride, in that moment tipped the scales in favor of a free-radical concept of aging.

КИШЕЧНЫЙ ЭНДОТОКСИН КАК ЭКЗОГОРМОН АДАПТАЦИИ, ЛИПИДЫ КАК ДЕПО ЕГО ГИДРОФОБНОЙ ФОРМЫ И ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СТАРЕНИЯ

¹ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии»,
125315 Москва, ул. Балтийская 8

²ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им.В.И.Кулакова» МЗ РФ, 117997,
Москва, ул. Академика Опарина 4

³ООО «Клинико-Диагностическое Общество»,
Институт Общей и Клинической Патологии,
127083, Москва, ул.Н.Масловка 19

⁴Институт фундаментальной медицины и биологии
и Общеуниверситетская кафедра физвоспитания
и спорта, Казанский федеральный университет,
420008, Казань

⁵Институт перспективных исследований, Московский
педагогический государственный университет, 119991,
Москва

Эндотоксин как экзогормон. Открытие биологического феномена «системная эндотоксинемия» (СЭЕ) [1] и рецептора врождённого иммунитета TLR4 [2] инициировало создание клинических методов определения интегральных показателей СЭЕ [3,4], использование которых позволило рассматривать кишечный эндотоксин (ЭТ) как экзогормон регуляции активности адаптивных систем, а его избыток в общем кровотоке – эндотоксиновую агрессию (ЭА) квалифицировать как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний [5,6]. Принципиально важным для осознания роли СЭЕ в адаптации было установление факта участия стресс-реакции в увеличении объёма поступления ЭТ в системную гемодинамику, который был установлен на клинических моделях как физического, так и психо-эмоционального стресса [7,8], что свидетельствует об универсальности этого механизма приспособления к изменяющимся условиям жизнедеятельности. Мониторинг показателей СЭЕ при физическом стрессе (PWC 170) обнаружил ещё два очень важных факта [7]: с ростом спортивных достижений неуклонно нарастает уровень содержания ЭТ в общем кровотоке, что обуславливается необходимостью пластического обеспечения гиперфункции; при нормальной переносимости физической нагрузки концентрация ЭТ в крови у мастеров спорта существенно снижается, тогда как, реакции дизадаптации развиваются на фоне увеличения уровня содержания ЭТ в общем кровотоке, т.е. в условиях ЭА. Последнее представляется крайне важным фактом и согласуется с двумя ранее полученными неонатологами данными [9]: концентрация ЭТ в крови новорожденных детей находится в обратной зависимости с показателями

состояния здоровья по шкале Апгар; ранние реакции адаптации развиваются на фоне более высокого уровня ЭТ в крови по сравнению с новорожденными без таковых. Таким образом, ЭТ обладает главным свойством гормона – наличием рецептора к нему (TLR4), но таковым не является в силу своего происхождения, что позволяет квалифицировать его как «экзогормон адаптации».

Липиды крови как циркулирующее депо эндотоксина. Потребность организма в универсальном активаторе метаболизма, которым является ЭТ, может изменяться достаточно часто быстро и в очень ограниченном промежутке времени. Быстрое рекрутирование гидрофобной формы (лишённой полисахаридной части, массой около 2,5 kD) ЭТ возможно лишь при наличии в общем кровотоке его депо. Таковыми (на основании совокупности косвенных признаков) могут быть липопротеины высокой и низкой плотности [10,11].

Жировая ткань как стационарное депо эндотоксина. Жировая ткань уже давно не рассматривается как инертный орган, поскольку продуцирует множество гормоноподобных субстанций, провоспалительных цитокинов, медиаторов и может рассматриваться как депо ЭТ, о чём косвенно свидетельствует целый ряд фактов. Первый: курс (21 день) приёма ингибитора кишечных липаз (орлистат 120 мг) наряду с похудением обуславливают существенное снижение уровня в общей гемодинамике [10]. Второй: лечебное голодание на протяжении 21-22 дней в 2 раза снижает изначально высокую концентрацию ЭТ в крови волонтеров с ожирением 1-2 стадии, что сопровождается потерей веса на 14-17% [9]. Третий: высокий уровень содержания ЭТ может быть следствием невозможности депонирования его в силу низкой массы жировой ткани особенно у недоношенных детей [12]. Взаимосвязь между ожирением и повышенным провоспалительным фоном отмечена уже давно, но до настоящего времени никто из исследователей не рассматривал ЭТ как индуктор этого процесса.

Факторы риска и маркёры преждевременного старения. К числу таковых можно отнести ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, хронические вирусные инфекции, прогрессирующий атеросклероз, др. Взаимосвязь между этими заболеваниями и показателями СЭЕ, а точнее наличием признаков хронической ЭА, обнаружена в ряде клинических исследований [13-21]. Они свидетельствуют о важности обсуждаемой нами проблемы, перспективах улучшения качества лечебно-профилактических мероприятий, необходимости использования имеющихся [22,23] и поиска новых средств предупреждения и устранения ЭА [24], среди которых энтеро- и гемосорбенты селективного действия [25,26]. Особое внимание для замедления процессов старения следует уделить разработки пищевых рационов (в т.ч. с использованием микробиоты), способных снижать провоспалительный фон, ограничивать бактериальный рост и «укреплять» кишечный барьер (снижать его проницаемость для

хиломикрон), к числу которых относятся и определённые штаммы бифидобактерий [22]. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов. Работа с пациентами проводилась в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1996 г. Авторы благодарны профессору М.Ю. Яковлеву, автору эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека, за помощь в обсуждении проблемы.

Литература:

1. Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый шок // Казанский медицинский журнал. - 1987. - №3. - С. 207.
2. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P, Janeway C.A. Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity// Nature. -1997. -Vol.388. - P.394.
3. Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю., Аполлоныни А.В. и соавт. Способ оценки состояния антиэндотоксинового иммунитета в отношении грамотрицательных бактерий (ЛПС-ТЕСТ-ИФА) // Патент на изобретение RUS 2088936
4. Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. и соавт. Способ диагностики скрытопротекающих заболеваний на основании показателей системной эндотоксинемии // Патент на изобретение RUS 2609763
5. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко и др. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы// Патогенез. – 2019. - Т.17. - №1.- С.4.
6. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и воспаление // Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. М., ГЭОТАР-Медиа., 2013. Гл. 8. С. 70.
7. Anikhovskaya I.A., Oparina O.N., Yakovleva M.M. and Yakovlev M.Yu. Intestinal Endotoxin as Universal Factor of Adaptation and Pathogenesis of General Adaptation Syndrome// Human Physiology. – 2006. – Vol.32. - №2. –P.200.
8. Аниховская И.А., Двоеносов В.Г., Жданов Р.И. др. Психоэмоциональный стресс как клиническая модель начальной фазы общего адаптационного синдрома// Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2015. – Т. 58, № 4. – С. 80.
9. Уразаев Р.А., Крупник А.Н., Яковлев М.Ю. Эндотоксинемия в раннем периоде адаптации новорожденных и их матерей//Казанский медицинский журнал. - 1992 - №2. - С.114.
10. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M. et al. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport// Human Physiology.- 2012.- Vol.38.- № 6.- P.649.
11. Покусаева Д. П., Аниховская И. А., Коробкова Л. А., Яковлев М. Ю. Возрастные и гендерные особенности показателей системной эндотоксинемии и их взаимосвязь с общепризнанными лабораторными факторами риска атеросклероза // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2019. - № 3. - С. 13.
12. Маркелова М.М., Рюмина И.И., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия и показатели жирового обмена у новорожденных детей: одномоментное исследование// Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2017. - № 3. - С.91.
13. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance// Diabetes. – 2007. – Vol.56. - № 7. – P.1761–1772.
14. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C., et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice// Diabetes – 2008. – Vol.57. – P. 1470–1481
15. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Volkov I.E. and Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus// Human Physiology.- 2011.- Vol. 37.- № 2.-P. 247.
16. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Khasanova G.R., and Yakovlev M.Yu. Endotoxin Is a Component in the Pathogenesis of Chronic Viral Diseases// Human Physiology.-2015.-Vol.41.-№ 3.-P.328.
17. Чижиков Н.В., Аниховская И.А., Лиходед В.Г. и др. Системная эндотоксинемия в патогенезе атеросклероза// Успехи современной биологии. - 2001. -Т.121. -№3. - С.266.
18. Чижиков Н.В., Лиходед В.Г., Светухин А.М., Яковлев М.Ю. Эндотоксин кишечной микрофлоры в клинике и патогенезе хронической ишемии нижних конечностей. Пенза. 2002.
19. Anikhovskaya I.A., Golishev I.S., Tebloev K.I., Yakovlev M.Yu. The role of Endotoxin Aggression in Pathogenesis of Acute Myocardial Infaction// Human Physiology.- 2014.-Vol.40.-№3.-P.348.
20. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev M.Yu. Endotoxin Theory of Atherosclerosis// Human Physiology.- 2015.-Vol.41.-№1.-P.89.
21. Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова и др. Прогностическая значимость показателей системной эндотоксинемии в атерогенезе// Физиология человека. - 2019. - Т. 45. - № 5. - С. 1.
22. Anikhovskaya I.A., Vyshegurov Ya.Kh., Usov I.A., Yakovlev M.Yu. Bifidobacteria as a Means of Prevention or Treatment of Endotoxin Aggression in Patients with Chronic Diseases during Remission or Exacerbation// Human Physiology.-2004.-Vol.30.-№6 .-P.732.
23. Chernikhova E.A., Anikhovskaya I.A., Gataullin Yu.K. et al. Enterosorption as an Approach to the Elimination of Chronic Endotoxin Aggression // Human Physiology.- 2007.- Vol.33.- № 3.- P.373.
24. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Майский И.А. и др. Направления поиска средств снижения концентрации эндотоксина во втщейг емоциркуляции// Патогенез. - 2014. – Т.12. - №4. – С.25.

25. Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и стресс в адаптации и старении// Вестник РАЕН. – 2016. – Т.16. - №1. – С.19.
26. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко и др. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы// Патогенез. – 2019. - Т.17. - №1.- С.4.

*M.M. Markelova^{1,3}, I.A. Anikhovskaya^{1,3}, R.I. Zhdanov^{4,5},
Okorokov, Oparina O.N.*

INTESTINAL ENDOTOXIN AS AN EXOGHORMONE OF ADAPTATION, LIPIDS AS A DEPOT OF THEIR HYDROPHOBIC FORM AND OBESITY AS A RISK FACTOR OF AGING PROGRESSION

¹Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of General Pathology and Pathophysiology», 125315, Moscow Baltiyskaya st.,8

² Federal State Budgetary Scientific «National Medical Research Center Of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named After Academician V.I. Kulakova» Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Oparina st., 4

³ Clinical Diagnostics Society LTD, Institute of General and Clinical Pathology of Natural Sciences, 127083, Moscow, Nizhnyaya Maslovka st., 19

⁴Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Delegatskaya St., 20, p. 1

⁵ Institute for Advanced Study, Moscow State Pedagogical University, Moscow 119991 Russian Federation

⁶Institute of fundamental medicine and biology and All-University Chair of physical education and sports, Kazan Federal University, Kazan 420008

e-mail: zrenad@gmail.com

М.Ю.Яковлев^{1,3,5}

ЭТИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭНДОТОКСИНОВОЙ АГРЕССИИ ИЛИ ПЕРСПЕКТИВА СЕЛЕКТИВНОЙ ЭНТЕРОСОРБЦИИ

¹ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, ул. Балтийская 8

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.В.И.Кулакова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Академика Опарина 4

³ООО «Клинико-Диагностическое Общество», Институт Общей и Клинической Патологии, 127083, Москва, ул.Н.Масловка 19

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им.А.И.Евдокимова», 127473, Москва, ул. Делегатская 20

⁵ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Введение. Изучение кишечного фактора старения имеет давнюю историю и неразрывно связано с именем И.И.Мечникова [1], который рассматривал его исключительно как патогенный фактор, влияющий на продолжительность жизни. Ситуация принципиально изменилась в восьмидесятые годы прошлого столетия, когда иммунохимическим методом был обнаружен факт присутствия эндотоксина (ЭТ) в крови здоровых людей, постулирована способность ЭТ индуцировать воспаление без видимых для того причин и преодолён гипноз термина[2,3], который позволил рассматривать ЭТ как «экзогормон адаптации». - Биологический феномен получил название «системная эндотоксинемия» (СЭЕ), что означает участие ЭТ в регуляции активности адаптивных систем, в т.ч. иммунитета [4]. Превышение возрастного нормативного уровня содержания ЭТ в крови [5] при недостаточности антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ), квалифицируется как «хроническая эндотоксиновая агрессия» (ХЭА), которая сопутствует (если не является базисом) разнообразным хроническим заболеваниям (в т.ч. атеросклеротической природы), в основе которых лежит низкоинтенсивное воспаление [6-16]. Использование средств нормализующих показатели СЭЕ (ликвидации ХЭА), среди которых энтеросорбенты, желчегонные, голодание, бифидумбактерии и др, в схеме терапии больных существенно повышает эффективность лечебного процесса [13,17-22], что позволяет квалифицировать ХЭА как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний [4]. Среди причин развития ХЭА повреждение печёночного и кишечного барьеров. Последний может быть следствием дисбиотических процессов в кишечнике [3,4], которые с возрастом нарастают и проявляются в

Маркелова М.М.^{1,3}, Аниховская И.А.^{1,3}, Вышегуров Я.Х.³, Мешков М.В.^{3,4}, Теблоев К.И.⁴, Энукидзе Г.Г.³,

т.ч. дефицитом бифидумбактерий, которые известны своей противовоспалительной активностью [23]. Эти данные созвучны с ранее проведенными отечественными исследованиями [17], которые обнаружили способность концентрата живых бифидумбактерий существенно снижать уровень содержания ЭТ в крови, что может быть следствием более высокой адгезивной способности бифидумбактерий к слизистому слою по сравнению с грамотрицательными бактериями кишечной микрофлоры и обеспечивает снижение проницаемости кишечного барьера для ЭТ. В доступных нам литературных источниках нет информации об этиологии ХЭА (за исключением опубликованных нами [12,21,22]). В связи с этим целью настоящего исследования явилась верификация источников ХЭА у больных различными хроническими заболеваниями, для которых было характерным: показатели температуры тела и лейкоформулы в диапазоне нормативных; интегральные показатели СЭЕ отличные от нормы: уровень ЭТ более 1,0 EU/ml; концентрация антител (АТ) к гидрофобной части молекулы ЭТ (общей для ЛПС всех грамотрицательных бактерий) и резервы связывания ЭТ гранулоцитами (in vitro) в 1,5-4 раза меньше нижней границы нормативных показателей, которые определялись авторскими методами [24,25].

Материал и методы исследования. Материалом для исследования (в соответствии с этическими нормами) послужила кровь 290 больных обоих полов (возрастом от 32 до 59 лет), находившихся на стационарном и/или амбулаторном лечении в Московской офтальмологической больнице, городских больницах г.Москвы 19 и 59, Измайловкой детской больнице и ООО «Клинико-Диагностическое Общество» со следующими диагнозами: эндогенный эндофтальмит (ЭНЭ), экзогенный эндофтальмит (ЭКЭ), эндогенный иридоциклит неясной этиологии (ЭИНЭ), эндогенный иридоциклит герпес-вирусной этиологии(ЭИГВЭ),хронический вирусный гепатит С(ХВГС),хронические воспалительные гинекологические заболевания (ХВГЗ), острый инфаркт миокарда (ОИМ) и детей поступивших в стационар для проведения планового хирургического вмешательства (ДПХВ). Спектр поиска источников ХЭА ограничивался 5 грамотрицательными бактериями (бактероиды, протей, кишечная и синегнойная палочки, клебсиеллы), который осуществлялся с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Источник ХЭА считался верифицированным если показатели АТ в три раза превышали верхнюю границу нормы или были в три раза меньше нижней границы диапазона нормативных. Кроме того выборочно определялось содержание АТ к бифидумбактериям в ИФА.

Результаты и их обсуждение. Этиологию ХЭА (спектра потенциальных её источников) удалось выявить у больных: ЭНЭ у всех 8 (100%); ХВГС у 34 из 37 (92%); ОИМ у 32 из 36 (89%); ЭКЭ у 7 из 8 (88%); ЭИНЭ у 53 из 62 (86%); ДПХВ у 9 из 12 (75%); ХВГЗ у 59 из 80 (74%); ЭИГВЭ у 30 из 47 (64%). Таким образом, этиологию ХЭА удалось выявить у 223 из 290 пациентов (77%),

что свидетельствует о необходимости расширения диагностической панели за счёт ЭТ иных представителей грамотрицательной микрофлоры кишечника. В структуре источников ХЭА ведущая роль принадлежит бактериоидам (самой многочисленной популяции микрофлоры кишечника), которые у 27% пациентов являются единственным источником развития ХЭА (с поправкой на информативность панели). Весьма любопытным является и тот факт, что бактериальный пейзаж (как источника ХЭА) имеет определённые нозологические особенности, что может быть и следствием немногочисленности выборок. Учитывая то обстоятельство, что бифидумбактерии «укрепляют» кишечный барьер, а более чем трехкратное повышение концентрации АТ к ним является маркёром дисбактериоза [26], мы решили проанализировать их показатели только у тех пациентов, которые имели 4-5 источников ХЭА, поскольку наличие такого количества этиологических факторов можно объяснить лишь повышенной кишечной проницаемостью. Таковых оказалось 21 (9,4%), у 17 (81%) из которых показатели концентрации АТ к бифидумбактериям были в 3 раза больше верхней границы нормы или меньше нижнего показателя диапазона нормативных. – Последнее косвенно свидетельствует об участии дефицита бифидумбактерий в «феномене повышенной кишечной проницаемости», в генезе которого может принимать участие и иммунная система хозяина. Знание этиологии ХЭА позволяет уже сегодня использовать пищевые продукты, которые селективно подавляют рост тех или иных бактерий в лечебно-профилактических целях. Такой активностью обладает морковный сок по отношению синегнойной палочки, а абрикос – подавляет рост клебсиелл. Вполне вероятно, что и ряд других пищевых продуктов способных селективно воздействовать на иные грамотрицательные бактерии, поиск которых можно легко и недорого осуществить с использованием традиционной микробиологической техники («матрасы»). Перспективным является и создание средств селективной энтеросорбции на основе аптамеров [1], представляющих собой искусственно синтезированные ДНК- или РНК-последовательности, которые специфически связываются со своими мишенями [27].

Заключение. Определение этиологических факторов развития ХЭА, являющейся базисным элементом патогенеза многих хронических заболеваний, весьма перспективно для замедления процесса старения, в основе которого лежит воспаление. Создание доступных средств устранения ХЭА возможно и не требует большого материального ресурса для: верификации пищевых продуктов (или их компонентов) замедляющих или блокирующих рост той или иной компоненты микробиоты; создания «расширенной диагностической панели» и аптамеров для селективной энтеросорбции.

Литература

1. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко и др. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы// Патогенез. – 2019. - Т.17. - №1.- С.4-17.
2. Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый шок // Казанский медицинский журнал. - 1987. - Т.68. - №3. - С. 207-2011.
3. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления// Казанский медицинский журнал. - 1988. – Т.69. - №5.- С.353-358.
4. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и воспаление // Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа., 2013. Гл. 8. С. 70-76.
5. Салахов И.М., Аниховская И.А., Майский И.А. и др. Нормативные показатели системной эндотоксинемии как базисный элемент определения роли липополисахаридов кишечной микрофлоры в общей патологии// Патогенез. – 2015. – Т.13. - №1. – С.18-27
6. Уразаев Р.А., Крупник А.Н., Яковлев М.Ю. Эндотоксинемия в раннем периоде адаптации новорожденных и их матерей//Казанский медицинский журнал. - 1992 - №2. - С.114.
7. Wiedermann C.J., Kiechl S., Dunzendorfer S., et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study// J Am Coll Cardiol. – 1999. – Vol.34. - N7. – P.1975-1981
8. Чижиков Н.В., Аниховская И.А., Лиходед В.Г. и др. Системная эндотоксинемия в патогенезе атеросклероза// Успехи современной биологии.- 2001. -Т.121. -№3. - С.266-274.
9. Чижиков Н.В., Лиходед В.Г., Светухин А.М., Яковлев М.Ю. Эндотоксин кишечной микрофлоры в клинике и патогенезе хронической ишемии нижних конечностей. Пенза. 2002. 169с.
10. Мешков М.В., Гатауллин Ю.К., Иванов В.Б., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая агрессия как причина послеоперационных осложнений в детской хирургии (новые перспективы профилактики). М.: Издательство «Московские учебники – СиДи-Пресс», 2007, Серия: Новые лечебно-диагностические технологии. Книга 2. 143с.
11. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Volkov I.E. and Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus// Human Physiology.- 2011.- Vol. 37.- № 2.-P. 247.
12. Anikhovskaya I.A., Golishev I.S., Tebloev K.I., Yakovlev M.Yu. The role of Endotoxin Agression in Pathogenesis of Acute Myocardial Infaction// Human Physiology.- 2014.-Vol.40.-№3.-P.348.
13. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev M.Yu. Endotoxin Theory of Atherosclerosis// Human Physiology.- 2015.-Vol.41.-№1.-P.89.
14. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Khasanova G.R., and Yakovlev M.Yu. Endotoxin Is a Component in the Pathogenesis of Chronic Viral Diseases// Human Physiology.-2015.-Vol.41.-№ 3.-P.328.
15. Покусаева Д. П., Аниховская И. А., Коробкова Л. А., Яковлев М. Ю. Возрастные и гендерные особенности показателей системной эндотоксинемии и их взаимосвязь с общепризнанными лабораторными факторами риска атеросклероза // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2019. - № 3. - С. 13.
16. Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А и др. Прогностическая значимость показателей системной эндотоксинемии в атерогенезе// Физиология человека.- 2019. - Т. 45. - № 5. - С. 1–11.
17. Anikhovskaya I.A., Vyshegurov Ya.Kh., Usov I.A., Yakovlev M.Yu. Bifidobacteria as a Means of Prevention or Treatment of Endotoxin Aggression in Patients with Chronic Diseases during Remission or Exacerbation// Human Physiology.-2004.-Vol.30.-№6 .-P.732
18. Chernikhova E.A., Anikhovskaya I.A., Gataullin Yu.K. et al. Enterosorbption as an Approach to the Elimination of Chronic Endotoxin Aggression // Human Physiology.- 2007.- Vol.33.- № 3.- P.373.
19. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M. et al. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport// Human Physiology.- 2012.- Vol.38.- № 6.- P.649.
20. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Майский И.А. и др. Направления поиска средств снижения концентрации эндотоксина в общей гемодинамике// Патогенез. - 2014. – Т.12. - №4. – С.25.
21. Выщегуров Я.Х., Аниховская И.А., Батманов Ю.Е., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в патогенезе воспалительной патологии глаза и антиэндотоксиновая составляющая её лечения// Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. - №1.-С.12-14.
22. Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Яковлев М.Ю. М.: Антиэндотоксиновое направление в лечении хронического воспаления и женского бесплодия. Издательство «Московские учебники – СиДи-Пресс». 2007. Серия: Новые лечебно-диагностические технологии. Книга 3. 78с.
23. Toward R., Montandon S., Walton G., Gibson GR. Effect of prebiotics on human gut microbiota of elderly persons// Gut Microbes (2012) 3 (1): 57-60.
24. Уразаев Р.А., Яковлев М.Ю., Аниховская И.А. и др. Способ оценки резистентности организма // Патент на изобретение RUSN°2011993
25. Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю., Аполлоныни А.В. и др. Способ оценки состояния антиэндотоксинового иммунитета в отношении грамотрицательных бактерий (ЛПС-ТЕСТ-ИФА) // Патент на изобретение RUS 2088936
26. Anikhovskaya I.A., Likhoded V.G., Yakovlev M.Yu., Vyshegurov Ya.Kh. Increased Titres of Antibodies to Bifidobacteria as a Marker of Dysbacteriosis// Human Physiology.-2005.-Vol.31.-№2.-P.235-236.
27. Iliuk A.B., Hu L., Tao W.A. Aptamer in bioanalytical applications//Anal. Chem.-2011.-Vol.83.-N12.-P.4400-4452.

ETHIOLOGY OF CHRONIC ENDOTOXIN AGGRESSION OR THE PROSPECT OF SELECTIVE ENTEROSORPTION

РЕПРОДУКТИВНОЕ СТАРЕНИЕ У ЖЕНЩИН: РОЛЬ АНДРОГЕНОВ

¹Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of General Pathology and Pathophysiology», 125315, Moscow Baltiyskaya st., 8

² Federal State Budgetary Scientific «National Medical Research Center Of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named After Academician V.I. Kulakova» Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Oparina st., 4

³ Ltd. Clinical Diagnostics Society, Institute of General and Clinical Pathology of Natural Sciences, 127083, Moscow, Nizhnyaya Maslovka st., 19

⁴Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Delegatskaya St., 20, p. 1

⁵Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after NI Pirogov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 117997, Moscow, Ostrovityanova st., 1

The etiology of chronic endotoxin aggression (CEA) in patients with various diseases was determined using the serological method in an enzyme immunoassay. The used diagnostic panel is able to determine the concentration of antibodies to endotoxin (ET) of five gram-negative bacteria: Bacteroides, Escherichia Coli, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas. With its help, the etiology of CEA was detected in 223 of 290 patients (in 77%), which indicates the need to supplement the diagnostic panel with other representatives of gram-negative microflora. The most common source of CEA is Bacteroides, in 27% they are the only etiological factor. In 17 out of 21 patients (in 81%) with 4-5 sources of CEA, indirect signs of bifidumbacteria deficiency were found. Determining the etiological factors in the development of CEA, which is a basic element in the pathogenesis of many chronic diseases, is very promising for slowing down the aging process, which is based on inflammation. Creating affordable means of eliminating CEA does not require large investments. Paramount is: verification of food products (and their components) that slow down the growth of a particular gram-negative bacteria and the creation of aptamers for selective enterosorption.

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная 7-9 merkulova.alexandra@gmail.com

«Отложенное» материнство является современным социальным трендом, в аспекте которого необходимо прежде всего помнить о том, что в отличие от большинства видов животных репродуктивное и соматическое старение у человека происходит асинхронно, аналогичный опережающий характер первого свойственен только двум видам зубатых китов [3]. Возможность реализации фертильной функции у женских особей этих видов завершается задолго до окончания жизни и представляет собой большую эволюционную загадку. Отсутствие внешних проявлений репродуктивного старения у женщин и широкого информирования об этом естественном процессе населения приводит к тому, что к моменту принятия решения о готовности к деторождению достижение этой цели возможно лишь посредством вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включающих в том числе и использование донорских ооцитов, и такие инновационные методики, как активация *in vitro* «покоящихся» фолликулов (IVA) или заместительная митохондриальная терапия (MRT) [12, 28].

Возраст женщины является одним из основных факторов, определяющих успех в достижении беременности, как естественным путем, так и с помощью программ ВРТ, он же является и маркером качества ооцитов [2]. Исследований, посвященных изучению овариальных возраст-ассоциированных изменений, проведено очень большое количество, но причины лежащие в основе угасания функции яичников по-прежнему остаются энигмой, как на молекулярном уровне, так и на популяционно-видовом в эволюционном аспекте [15].

Происходящее истощение овариального резерва сопровождается постепенным снижением циркуляторных уровней тестостерона, андростендиона и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-с) [4]. Более 20 лет назад N.A.Klein и соавторы в своем исследовании получили данные о более низких показателях уровня тестостерона в фолликулярной жидкости женщин старшего репродуктивного возраста в сравнении с пациентками 20-25 лет [13], позже было выявлено, что снижение концентрации тестостерона в сыворотке крови может быть ассоциировано со снижением овариального резерва не только в силу возраста [6, 7, 17]. В промежутке от 30 до 50 лет уровни общего и свободного тестостерона в сыворотке крови уменьшаются примерно на 50%. [29]. После менопаузы этот процесс останавливается [23]. Относительное повышение уровня свободного тестостерона в пост-

менопаузе объяснимо снижением уровня глобулина, связывающего половые стероиды, значение которого находится в прямой зависимости от концентрации эстрогенов [18]. ДГЭА-с, продуцируемый надпочечниками снижается постепенно (к 70 годам примерно на 60% от пикового значения в пубертатном возрасте), и его уровень не является показателем, зависимым от наступления менопаузы. 80% циркуляторного уровня ДГЭА у женщин в постменопаузе имеет надпочечниковое происхождение, а остальная часть вырабатывается яичником [14]. В противоположность этому уровень андростендиона снижается с момента менопаузы, достигая плато после 60 лет, преимущественно по причине сочетанной продукции яичниками и надпочечниками [16].

Современной репродуктивной эндокринологии представляется неоспоримым тот факт, что андрогены играют важную роль в функционировании женской половой системы: помимо того, что они являются прекурсорами основного и одного из наиболее важных гормонов репродукции – эстрадиола, их значение не ограничивается субстратной составляющей. Относительно непосредственного влияния андрогенов на женскую репродуктивную систему в течение нескольких десятилетий наиболее распространенным являлось мнение об их исключительно негативном воздействии, заключавшемся в том, что избыток андрогенов приводит к метаболическим и функциональным нарушениям, оказывая отрицательное влияние на фертильность женщин и вызывая развитие андроген-зависимых патологий. В настоящее время установлено, что для поддержания нормального функционирования репродуктивной системы необходим оптимальный баланс действия андрогенов [5].

Тестостерон с ранних стадий созревания фолликула через андрогеновые рецепторы клеток гранулезы стимулирует выработку на поверхности фолликула рецепторов к ФСГ и оказывает гонадотропную сенсбилизацию [7, 20]. Андрогеновые рецепторы (AR) экспрессируются на протяжении большинства стадий развития фолликулов: не были они обнаружены только у примордиальных фолликулов, но при вовлечении в растущий пул уже у первичных фолликулов обнаруживаются рецепторы к андрогенам, у преантральных - AR были определены в клетках гранулезы, тека-клетках и ооцитах [9, 21]. Также андрогеновые рецепторы были идентифицированы в клетках стромы яичника, преимущественно сосредоточенные около растущих фолликулов [25]. Первыми научными исследованиями, подтверждающими, что андрогены помимо их непосредственного участия в синтезе стероидных гормонов, так же играют одну из основных ролей в процессах фолликуло- и оо-генеза в положительном аспекте, были эксперименты на линии мышей, нокаутированных по генам рецепторов андрогенов (ARKO) [10, 24, 26]. В них было продемонстрировано, что у самок этих мышей происходит снижение фертильности, сопровождающееся дефектами развития фоллику-

лов, увеличением числа атретичных, снижением количества преовуляторных фолликулов и желтых тел, ановуляцией и преждевременным снижением функции яичников. Другими словами, на основании фенотипических проявлений у мышей линии ARKO, можно предположить, что андрогенный сигнальный путь играет важную роль в процессе фолликуло-генеза.

Андрогеновый рецептор обладает высоким сродством к тестостерону и дигидротестостерону, действие которых первично медируется посредством связывания с AR – членом супер-семейства ядерных рецепторов лиганд-активируемых транскрипционных факторов [5].

ДГЭА-с является преобладающим по своей концентрации андрогеном в сыворотке крови, но, являясь гидрофильным, для своего переноса через цитоплазматическую мембрану, ему необходимы активные транспортные механизмы, а для его взаимодействия с рецептором – деконъюгация.

Таким образом, периферическое действие этого стероида с низким сродством к андрогеновому рецептору уровень-лимитируемого ферментом стероидсульфатазой, связанной с мембраной эндоплазматического ретикулума [8]. А для синтеза из него более активных метаболитов необходим ряд биохимических преобразований.

Позиция мирового сообщества относительно выбора препарата для заместительной терапии андрогенами у женщин не однозначна. Но целесообразность использования с этой целью ДГЭА ставится под сомнение в виду отсутствия выраженного снижения его уровня с возрастом и многообразности метаболических преобразований на пути к получению активного стероида. Определение свободного тестостерона, а также био-доступного (свободный и связанный с альбумином тестостерон) информативно при диагностике гипер-андрогенных состояний у женщин, при диагностике андрогенного дефицита. Было показано, что эти показатели малоинформативны и неточны, согласно позиционному заключению эндокринного сообщества [22].

В соответствии с последними рекомендациями принятие решения о назначении заместительной гормональной терапии препаратами андрогенов у женщин осуществляется при наличии следующих клинических симптомов женской андрогенной недостаточности:

- снижение либидо и
- сексуальная дисфункция,

независимо от возраста пациентки при условии исключения других известных причин снижения либидо, таких как гипотиреоз, гипер-пролактинемия, депрессия и т.д. [1, 11, 19, 27].

Таким образом, диагностика андрогенного дефицита у женщин не имеет лабораторных критериев и является субъективной, что весьма затрудняет определение необходимости в назначении андрогенов женщинам старшего репродуктивного возраста при планировании беременности.

Список литературы:

1. Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. 2016. № 2 (19). С. 109–150.
2. Broer S.L. [и др.]. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach // *Human reproduction update*. 2013. № 1 (19). С. 26–36.
3. Croft D.P. [и др.]. The evolution of prolonged life after reproduction // *Trends in ecology & evolution*. 2015. № 7 (30). С. 407–416.
4. Davison S.L. [и др.]. Androgen Levels in Adult Females: Changes with Age, Menopause, and Oophorectomy // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005. № 7 (90). С. 3847–3853.
5. Gibson D.A., Saunders P.T.K., McEwan I.J. Androgens and androgen receptor: Above and beyond // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2018. (465). С. 1–3.
6. Gleicher N. [и др.]. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve // *Human Reproduction*. 2013. № 4 (28). С. 1084–1091.
7. Gleicher N., Weghofer A., Barad D.H. The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment? // *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2011. № 1 (9). С. 116.
8. Hobkirk R. Steroid sulfation: current concepts // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 1993. № 2 (4). С. 69–74.
9. Horie K. [и др.]. Immunohistochemical localization of androgen receptor in the human endometrium, decidua, placenta and pathological conditions of the endometrium // *Human Reproduction*. 1992. № 10 (7). С. 1461–1466.
10. Hu Y.-C. [и др.]. Subfertility and defective folliculogenesis in female mice lacking androgen receptor // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004. № 31 (101). С. 11209–11214.
11. Kalinchenko S. [и др.]. *Testosterone Therapy: Oral Androgens* Springer, 2017. 203–224 с.
12. Kawamura K., Kawamura N., Hsueh A.J. Activation of dormant follicles: a new treatment for premature ovarian failure? // *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2016. № 3 (28). С. 217.
13. Klein N.A. [и др.]. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996. № 7 (81). С. 2742–2745.
14. Labrie F., Martel C., Balsler J. Wide distribution of the serum dehydroepiandrosterone and sex steroid levels in postmenopausal women // *Menopause*. 2011. № 1 (18). С. 30–43.
15. Laisk T. [и др.]. Demographic and evolutionary trends in ovarian function and aging // *Human reproduction update*. 2018. № 1 (25). С. 34–50.
16. Laughlin G.A. [и др.]. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000. № 2 (85). С. 645–651.
17. Liu K. [и др.]. Advanced reproductive age and fertility // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2011. № 11 (33). С. 1165–1175.
18. Morley J.E., Perry III H.M. *Androgens and women at the menopause and beyond* / J.E. Morley, H.M. Perry III, Oxford University Press, 2003.
19. Panay N. [и др.]. The 2013 British menopause society & women's health concern recommendations on hormone replacement therapy // *Menopause international*. 2013. № 2 (19). С. 59–68.
20. Prizant H., Gleicher N., Sen A. Androgen actions in the ovary: balance is key // *Journal of Endocrinology*. 2014. № 3 (222). С. R141–R151.
21. Rice S. [и др.]. Stage-Specific Expression of Androgen Receptor, Follicle-Stimulating Hormone Receptor, and Anti-Müllerian Hormone Type II Receptor in Single, Isolated, Human Preantral Follicles: Relevance to Polycystic Ovaries // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007. № 3 (92). С. 1034–1040.
22. Rosner W. [и др.]. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006. № 2 (92). С. 405–413.
23. Rothman M.S. [и др.]. Reexamination of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and estrone levels across the menstrual cycle and in postmenopausal women measured by liquid chromatography–tandem mass spectrometry // *Steroids*. 2011. № 1–2 (76). С. 177–182.
24. Shiina H. [и др.]. Premature ovarian failure in androgen receptor-deficient mice // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006. № 1 (103). С. 224–229.
25. Suzuki T. [и др.]. Physiology: Immunohistochemical distribution of progesterone, androgen and oestrogen receptors in the human ovary during the menstrual cycle: relationship to expression of steroidogenic enzymes // *Human Reproduction*. 1994. № 9 (9). С. 1589–1595.
26. Walters K.A. [и др.]. Female mice haploinsufficient for an inactivated androgen receptor (AR) exhibit age-dependent defects that resemble the AR null phenotype of dysfunctional late follicle development, ovulation, and fertility // *Endocrinology*. 2007. № 8 (148). С. 3674–3684
27. Wierman M.E. [и др.]. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014. № 10 (99). С. 3489–3510.
28. Wolf D.P., Mitalipov N., Mitalipov S. Mitochondrial replacement therapy in reproductive medicine // *Trends in molecular medicine*. 2015. № 2 (21). С. 68–76.
29. Zumoff B. [и др.]. Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995. № 4 (80). С. 1429–1430.

REPRODUCTIVE AGING IN WOMEN: THE ROLE OF ANDROGENS

St. Petersburg University, 7-9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg 199034, Russian Federation
merkulova.alexandra@gmail.com

Delaying childbearing has become a current social trend for women. The ovarian reserve and pregnancy rate of older women are lower, the quality of oocytes from older females is compromised. The serum concentration of testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfate (DHEA-S) also decreased in women with aging. Androgen production by the ovary is an essential requirement for normal cyclical secretion of estradiol but its physiological role extends to important actions on follicle development. Which androgen is the most preferable for administration for replacement therapy in advanced reproductive age women is still unknown. Direct assays perform poorly at low testosterone concentrations in women. Unfortunately, for prescription exogenous androgens we have only subjective indications.

Е.С. Миронова¹, Н.С. Линькова^{1,2}, О.М. Ивко¹,
В.Х. Хавинсон^{1,3,4}

ТЕТРАПЕПТИД ЭПИТАЛОН (AEDG) СНИЖАЕТ ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ АПОПТОЗА И РЕПЛИКАТИВНОГО СТАРЕНИЯ В СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
² Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91;
³ Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6;
⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015б Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Реферат. Геропротекторный тетрапептид эпиталон (AEDG) снижает экспрессию генов и синтез белков репликативного старения и апоптоза p16 и p21 в первичных культурах мезенхимальных стволовых клеток человека. Эти эффекты пептида AEDG объясняют его геропротекторное действие на организм животных и человека. Пептид AEDG может способствовать поддержанию пула стволовых клеток в организме в количестве, необходимом для поддержания нормального функционирования органов и тканей при старении организма.

Ключевые слова: тетрапептид эпиталон (AEDG), p16, p21, стволовые клетки, репликативное старение. Мезенхимальные стволовые клетки человека (hMSCs) широко используются в регенеративной медицине и в перспективе могут восстанавливать функции органов и тканей при старении и возрастных заболеваниях [4]. При длительном культивировании hMSCs клетки теряют способность к пролиферации, дифференцировке и переходят в состояние репликативного старения [2, 5]. В предыдущих исследованиях пептид AEDG (Ala-Glu-Asp-Gly) индуцировал активность теломеразы и способствовал удлинению теломер в культуре фибробластов человека [2], что может быть связано с реактивацией гена теломеразы в соматических клетках и указывает на возможность замедления репликативного старения. Пептид AEDG способствовал увеличению средней и максимальной продолжительности жизни у животных, обладал онкостатическим действием [1].

Цель исследования – изучить влияние пептида AEDG на экспрессию маркеров клеточного старения и апоптоза в культуре стволовых клеток человека.

Материалы и методы исследования. В работе были исследованы 2 типа hMSC: стволовые клетки периодонтальной связки человека (hPLSC) и гингивальные мезенхимальные стволовые клетки человека (hGMSC). Клетки 25 пассажа в состоянии репликативного старения были разделены на 2 группы: 1 - контрольная (без добавления пептида), 2 – добавление пептида AEDG в концентрации 100 нг/мл. Экспрессию белков p16 и p53 качественно оценивали методом иммуноцитохимии с применением конфокальной микроскопии. Методом ПЦР в режиме реального времени анализировали экспрессию генов p16 и p53. Экспрессию мРНК анализировали в программе GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение от среднего. Различия между группами оценивали по критерию Тьюки на уровне значимости $p < 0,01$.

Результаты исследования. Через 7 сут после культивирования клеток hPDLSC и hGMSC с пептидом синтез белков p16 и p21 в ядрах клеток снижался. В контрольных культурах клеток наблюдалась высокая экспрессия белков p16 и p21. Пептид AEDG снижал экспрессию мРНК генов p16 и p21 соответственно в 1,56 и 2,22 раза в культурах hPDLSC по сравнению с контролем. В культурах hGMSCs пептид AEDG снижал экспрессию мРНК генов p16 и p21 соответственно в 1,92 и 2,44 раза по сравнению с контролем.

Заключение. Пептид AEDG снижает экспрессию генов и синтез белков апоптоза и репликативного старения p16 и p21 в стволовых клетках человека. Таким образом, пептид AEDG способствует поддержанию пула стволовых клеток в организме, которые являются резервным материалом для поддержания функциональной активности органов и тканей.

Литература

1. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Popovich I.G. et al. Effect of epitalon on biomarkers of aging, life span and spontaneous tumor incidence in female swiss-derived SHR mice // *Biogerontology*. 2003. № 4. P.193–202.
2. Dhanasekaran M., Indumathi S., Lissa R.P. et al. A comprehensive study on optimization of proliferation and differentiation potency of bone marrow derived mesenchymal stem cells under prolonged culture condition // *Cytotechnology*. 2013. Vol. 65. N. 2. P. 187-197.
3. Khavinson V.Kh., Bondarev I.E., Butyugov A.A. Epithalon Peptide Induces Telomerase Activity and Telomere Elongation in Human Somatic Cells // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2003. Vol. 135. N. 6. P. 590-592.
4. Park Y.J., Cha S.H., Park Y.S. Regenerative Applications Using Tooth Derived Stem Cells in Other Than Tooth Regeneration: A Literature Review // *Stem cells international*. 2016. doi:10.1155/2016/9305986.
5. Yu J.H., He H.X., Tang C.B. et al. Differentiation potential of STRO-1(+) dental pulp stem cells changes during cell passaging // *BMC cell biology*. 2010. N. 8. P. 11.

E.S. Mironova¹, N.S. Linkova^{1,2}, O.M. Ivko¹, V.Kh. Khavinson^{1,3,4}

TETRAPEPTIDE EPITALON (AEDG) DECREASES GENE EXPRESSION OF APOPTOSIS AND REPLICATIVE CELLULAR SENESCENCE IN HUMAN STEM CELLS

¹St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 197110, St. Petersburg, pr. Dynamo,3; ²Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, 125371, Moscow, Volokolamskaya r., 91; ³Pavlov Institute of Physiology of RAS, 199034, Saint-Petersburg, Makarova emb., 6; ⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str, 41

Abstract. Geroprotective tetrapeptide Epitalon (AEDG) decreased p16 and p21 gene expression and corresponding proapoptotic and senescence protein synthesis in primary human mesenchymal stem cells cultures. These effects of peptide explain its geroprotective effects on human and animal organisms. AEDG peptide can protect of stable quantity stem cells in organism, which need for normal functional level of tissues and organs during aging.

Key words: tetrapeptide Epitalon (AEDG), p16, p21, stem cells, cell senescence.

ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ ЗС-ПАРАДИГМА И «СТУПЕНИ» ПРОДУКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ

ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН. 117997, Россия, г. Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10

Резюме. Для тестирования разработки новых подходов к продуктивному долголетию человека необходима адекватная методология и мышинные модели, которые по мере естественного старения демонстрируют охарактеризованные, ассоциированные с возрастом заболевания. Основные положения индивидуализированной ЗС-парадигмы биомедицинского исследования в сочетании с методикой «точечных» экспериментов призваны обосновать начальный этап сбора информации об отдельных особях с целью своевременного выявления «неуспешных» индивидуумов в отличие от «успешных», которые несмотря на такой же возраст все еще демонстрируют паттерны поведения и иммунного статуса, характерные для молодых животных. Такой подход позволит выявить индивидуальные характеристики, обладающие прогностическим потенциалом для выявления особей, способных подняться на следующую возрастную ступень.

Ключевые слова: мышинные модели, нейродегенерация, иммунная система, старение

Введение

Ранее мы выдвинули новую индивидуализированную ЗС-парадигму тестирования противоопухолевых препаратов на оригинальном комплексе мышинных биомоделей рака молочной железы [1] и, далее, расширили сферу ее применения на другие области биомедицинского исследования. В литературе существует представление о старении как о процессе постепенной выбраковки «неуспешных» особей и отборе «успешных», которые в состоянии жить дальше, т.е. перейти на следующую возрастную ступень [2]. Ранее мы показали, что самки мышей трех оригинальных линий CBRB, BLRB и BYRB при содержании в конвенциональных условиях по мере естественного старения демонстрируют признаки, напоминающие симптомы паркинсонизма (СП) [3]. Целью настоящей работы являлось обоснование (1) адекватности этого комплекса моделей паркинсонизма и (2) применимости ЗС-парадигмы для изучения проблем старения и разработки оригинальных подходов по превентивному выявлению «неуспешных» индивидуумов в описанном комплексе естественных мышинных моделей.

Материалы и методы

Самки мышей линий CBRB, BLRB и BYRB с транслокацией Rb(8.17)11em наблюдались в течение жизни индивидуально, по мере старения мышей проводили мониторинг параметров поведения и иммунного статуса. Для обоснования применения ЗС-парадигмы в

изучении проблем старения были использованы экспериментальные данные, полученные в работах Аронова Д.А. и др. «Иммунологический статус стареющих самок мышей BLRB и CBRB с естественно возникающими нейродегенеративными заболеваниями» (методом проточной цитометрии прижизненно оценивали уровень клеточных иммунологических показателей крови); Антиповой Н.В. и др. «Старение и нейродегенерация: особенности поведения и экспрессия гена PON2 в стриатуме стареющих самок мышей CBRB и BLRB/BYRB» (поведение исследовали по авторской методике трех экспресс-тестов и экспрессию гена PON2 в стриатуме определяли методом RT-ПЦП); Шубернецкой О.С. и др. «О возраст-зависимой динамике свободных концов ДНК в мозге мышей линий CBRB и BLRB/BYRB» (исследовали изменения количества и распределения фокусов свободных концов ДНК в параллели с накоплением α -синуклеина в разных отделах среднего мозга).

Результаты

Полученные результаты продемонстрировали адекватность предложенного комплекса естественного моделей процессу старения человека с ассоциированными с возрастом симптомами паркинсонизма по целому ряду показателей: дисбаланс показателей иммунной системы по мере старения напоминал феномен иммуносенесценции, характерный для человека; особенности иммунного статуса мышей с тремором напоминали данные по иммунному статусу пациентов с паркинсонизмом. Патоморфологические характеристики отделов среднего мозга (признаки нейродегенерации с отложением железа и/или кальция, накопление α -синуклеина), описанная динамика экспрессии гена PON2 по мере старения и проявления тремора покоя обладали определённым сходством с патогенезом паркинсонизма, хотя и имели, естественно свои особенности. Основные положения индивидуализированной 3С-парадигмы для изучения процессов старения включали: 1С- сет, или комплекс мышинных моделей, адекватно описывающей естественный процесс старения человека с ассоциированными дегенеративными состояниями; 2С- стадии исследования, выполненные как кросс-секционным, так и лонгитюдным методами; 3С- стратификация вместо общепринятой рандомизации. В заключение, следует подчеркнуть, что только индивидуальный подход к каждому животному может обеспечить плодотворную работу в рамках новой парадигмы, призванной на каждом этапе возрастной ступени прижизненно выявить «неуспешных» индивидуумов, например, по поведенческим тестам или по уровню иммунного статуса. Для анализа индивидуальных данных предлагается использовать разработанную ранее методику «точечных» экспериментов: проведение не менее трех экспериментов на минимальном количестве мышей, эффект оценивается как не случайный (достоверный) при фиксации сходного по направлению эффекта в каждом из них.

Список литературы

1. Moiseeva E. Towards personalized paradigm of experimental anticancer research with “3S” concept // EPMA J. 2011. Vol. 2. No. suppl. 1. pp. S114-115.
2. Fenn A.M., Norden D.M., Godbout J.P. Neuroinflammation in Aging. In: Neuroinflammation: New Insights into Beneficial and Detrimental Functions. Ed. By David S. 2015, Ch. 6, PP. 87-105.
3. Моисеева Е.В., Аронов Д.А., Соловьева О.А., и др. Различное проявление симптомов паркинсонизма у мышей CBRB и BLRB // В сб. «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, Крым, Россия, 30 мая – 10 июня 2018. С. 333-334.

Moiseeva E.V.

INDIVIDUALIZED 3C PARADIGM AND “STEPS” OF PRODUCTIVE LONGEVITY

Shemyakin-Ovchinnikov Institute of bioorganic chemistry,
117997, Russian Federation, Moscow, GSP-7, Ulitsa
Miklukho-Maklaya, 16/10

To test the new approaches to productive human longevity, an adequate methodology and proper mouse models are needed. Proposed set of natural mouse models demonstrates distinct signs similar to the parkinsonism as they naturally age. The individualized 3C-paradigm of biomedical research in combination with the technique of “point” experiments are designed to justify the initial stage of collecting information about individual mice in order to identify “unsuccessful” individuals as opposed to “successful” ones who, despite the same age, still demonstrate patterns of behavior and immune status of young animals. This approach will permit selecting individual characteristics with predictive potential for identifying individuals that can rise to the next age level.

Моргунова Г.В.^{}, Клебанов А.А., Хохлов А.Н.*

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОСТАНОВКИ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЭФФЕКТА ОГРАНИЧЕНИЯ ПИТАНИЯ В РАМКАХ МОДЕЛИ «ХРОНОЛОГИЧЕСКОГО/СТАЦИОНАРНОГО» СТАРЕНИЯ КУЛЬТУР КЛЕТОК

Сектор эволюционной цитогеронтологии,
биологический факультет, Московский
государственный университет имени М.В.
Ломоносова, Россия, 119234, г. Москва, Ленинские
горы, д. 1, стр. 12, *e-mail: morgunova@mail.bio.msu.ru

Эффект ограничения питания активно исследуется на самых разных геронтологических объектах, в том числе и на клетках. При работе с дрожжами или культурами клеток млекопитающих данный эффект создаётся

за счёт манипуляции с составом культуральной среды. Изменения в составе сред могут влиять также на рост культуры, поэтому в экспериментах по изучению хронологического старения дрожжей клетки растят на полной среде, а затем переводят на модифицированную. Однако этот подход может быть не вполне корректным, так как от характера роста культуры клеток зависит её последующее «старение».

Keywords: клеточное старение, «хронологическое/ стационарное старение», геропротекторы, ограничение калорийности, «мягкое» разобщение

Несмотря на то, что эффект ограничения питания был открыт ещё в начале XX века, в настоящее время интерес к этой теме в геронтологии не только не утихает, но и продолжает возрастать. По данным PubMed, число публикаций об ограничении питания (caloric restriction) начало стремительно расти с 2000-х гг., достигнув рекордных значений в 2013–2016 гг. Эффект ограничения питания изучается на самых разных модельных объектах, в том числе и на клеточных культурах. Эксперименты по изучению влияния данного эффекта на старение клеток выполнены в основном на модели «хронологического» старения дрожжей, аналогом которой является наша модель «стационарного старения» культур клеток млекопитающих и человека [3].

Для создания эффекта ограничения питания у дрожжей обычно производят замену глюкозы на неферментируемые источники углеводов, это позволяет значительно увеличить продолжительность жизни культуры [2, 5]. Надо отметить, что гибель клеток при «хронологическом» старении в условиях нормального содержания глюкозы сопровождается закислением среды и выделением в неё уксусной кислоты, а в случае с использованием неферментируемых источников pH почти не изменяется и уксусная кислота не накапливается. Из-за значительного влияния состава среды на динамику изменения pH и результаты экспериментов с использованием «хронологического» старения дрожжей практически все работающие с этой моделью исследователи отказались от использования широко распространённой богатой глюкозой среды YEPD (от словосочетания «дрожжевой экстракт–пептон–декстроза», от англ. – yeast extract peptone dextrose).

В наших экспериментах на «стационарных» культурах клеток млекопитающих мы установили, что состав сред также может влиять на характер гибели клеток. Однако мы обнаружили другие закономерности. Во-первых, культура, выращенная и поддерживаемая на среде с высоким содержанием глюкозы, может жить дольше культуры, выращенной на среде с нормальным содержанием глюкозы. Во-вторых, изменение pH обусловлено лишь количеством клеток: чем больше клеток, тем кислее pH. При вымирании культуры pH даже немного возрастает вследствие уменьшения количества клеток, а это противоречит идее о том, что причиной «стационарного старения»

является закисление среды. Что особенно важно – pH среды не опускается ниже значений 6,6, в то время как при культивировании дрожжей в поздней стационарной фазе pH может отпускатся до значений 2,5. Недостаток глюкозы ухудшает рост клеток, поэтому эксперименты по хронологическому старению дрожжей обычно проводят в два этапа. Сначала дрожжи растят, а после достижения культурой фазы плато, заменяю среду на среду с недостатком глюкозы. Мы изучаем весь цикл жизни непересеваемой культуры, начиная с роста, поэтому выращивание на среде, которая не позволит клеткам расти, мы не рассматриваем. Крысы, содержащиеся на ограниченной по калориям диете, в экспериментах МакКея тоже были меньше размером, чем животные, питавшиеся ad libitum, так как ограничение питания неизбежно способствует менее интенсивному росту. Создание искусственных условий, как в экспериментах с дрожжами, когда достигшую стационарной фазы культуру помещают в среду, в которой в клетке фактически не может идти нормальный метаболизм, нам кажется не совсем верным. «Хронологическое / стационарное» старение используется для моделирования старения постмитотических и дифференцированных клеток, а такие клетки должны выполнять определённые функции, которые могут требовать активного метаболизма (особенно это касается нейронов и кардиомиоцитов). Наконец, эффект ограничения питания можно имитировать с помощью так называемых миметиков ограничения питания – рапамицин, метформин и т.д. К миметикам также относятся и «мягкие» разобщители, – например, 2,4-динитрофенол. При «мягком» разобщении происходит рассеивание части энергии, высвобождаемой в ходе окислительного фосфорилирования, в виде тепла [4]. Предполагается, что «мягкое» разобщение характерно для быстрых мышечных волокон, которые при активном функционировании имеют достаточно долгую продолжительность жизни (большую, чем у медленных волокон) [1]. Такие быстрые мышечные волокна потребляют много питательных веществ, но часть полученной энергии они тратят не на синтез АТФ. Вероятно, что для достижения эффекта ограничения питания, необходимо не просто потребление меньшего количества калорий, но также и высокая активность, поэтому при моделировании старения культур клеток необходимо учитывать этот факт.

Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-34-00813 мол_а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Amara C.E., Shankland E.G., Jubrias S.A., Marcinek D.J., Kushmerick M.J., Conley K.E. Mild mitochondrial uncoupling impacts cellular aging in human muscles in vivo // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2007. Vol. 104. N 3. P. 1057–1062.
2. Burtner C.R., Murakami C.J., Kennedy B.K.,

- Kaeberlein M. A molecular mechanism of chronological aging in yeast // *Cell Cycle*. 2009. Vol. 8. N 8. P. 1256–1270.
3. Khokhlov A.N. Which aging in yeast is “true”? // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2016. Vol. 71. N 1. P. 11–13.
4. Mookerjee S.A., Divakaruni A.S., Jastroch M., Brand M.D. Mitochondrial uncoupling and lifespan // *Mech. Ageing Dev.* 2010. Vol. 131. N° 7–8. P. 463–472.
5. Murakami C.J., Wall V., Basisty N., Kaeberlein M. Composition and acidification of the culture medium influences chronological aging similarly in vineyard and laboratory yeast // *PloS One*. 2011. Vol. 6. N 9. e24530.

Москалев А.А.

ГЕНЕТИКА СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ

Лаборатория молекулярной радиобиологии и геронтологии, Институт биологии, Коми научный центр, Уральское отделение РАН, 167982, Сыктывкар, Республика Коми, Российская Федерация
Кафедра экологии, Институт естественных наук, Сыктывкарский государственный университет, 167001, Россия, Республика Коми, Сыктывкар, Российская Федерация
Московский физико-технический институт, 141701, Долгопрудный, Московская обл., Российская Федерация
amoskalev@list.ru

G.V. Morgunova*, A.A. Klebanov, A.N. Khokhlov

METHODOLOGICAL ASPECTS OF EXPERIMENTS TO STUDY THE EFFECT OF CALORIC RESTRICTION IN THE FRAMEWORK OF THE MODEL OF “CHRONOLOGICAL/STATIONARY PHASE” AGING OF CELL CULTURES

Evolutionary Cytogerontology Sector, School of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskiye gory 1–12, Moscow, 119234, Russia,
*e-mail: morgunova@mail.bio.msu.ru

The effect of caloric restriction is being actively studied on a variety of gerontological objects, including cell cultures. In research with yeast or mammalian cell cultures, this effect is created by manipulating the composition of the culture medium. Changes in the composition of the media can also affect the growth of the culture, therefore, in experiments to study the chronological aging of yeast, cells grow on a complete medium, and then the growth medium is replaced by a modified one. However, this approach may not be entirely correct, since its subsequent “aging” depends on the nature of the growth of the cell culture.

Keywords: cell aging, “chronological/stationary phase” aging, geroprotectors, caloric restriction, “mild” uncoupling

Продолжительность жизни - комплексный количественный признак, который вносит значительный вклад в дарвиновскую приспособленность. Раскрытие наследственных основ долголетия является фундаментальной проблемой эволюции онтогенеза, эволюционной генетики и молекулярной геронтологии. При оптимальных условиях существования долголетие определяется скоростью старения. Процесс старения состоит из взаимосвязанных процессов, которые происходят на организменном, тканевом, клеточном, молекулярном и генетическом уровнях. К ним относятся процессы дерегуляции поддержания гомеостаза, внутри- и межклеточных сигнальных путей, накопления стареющих клеток, поврежденных органелл и макромолекул, эпигенетические изменения и генетическая нестабильность.

В докладе будут рассмотрены гены и сигнальные пути, ассоциированные с долголетием, которые регулируют стресс-ответ, метаболизм, рост клеток и организма, поддержание целостности генома и протеома, качественный и количественный состав митохондрий, воспалительный ответ, апоптоз и отбор жизнеспособных клеток, а также циркадные ритмы. Перераспределение энергетических ресурсов от одного пути к другому может стимулировать или сдерживать «программу долголетия», обеспечивая повышение жизнеспособности и замедление старения. На основе анализа геропротекторного потенциала регуляции исследуемых генов были определены основные мишени для замедления старения и достижения здорового долголетия. Эти тенденции включают восстановление гетерохроматина, подавление ретротранспозиций, устранение анеуплоидии; восстановление кислотности лизосом; удлинение теломер; подавление хронического воспаления; устранение белковых сшивок; устранение стареющих клеток; восстановление уровней NAD⁺; ингибирование mTOR, S6K, TGF-β, AT1; контролируемая активация генов «программы долголетия» FOXO, AMPK, PGC1α, NRF2.

Благодарность: Исследование выполнено в рамках государственного задания «Молекулярно-генетиче-

ские механизмы старения, продолжительности жизни и стрессоустойчивости *Drosophila melanogaster*», государственная регистрация № АААА-А18-118011120004-5 и проекта комплексной программы УрО РАН № 18-7-4-23 «Сочетание факторов различной природы (низкая температура, недостаток освещения, ограниченное питание и геропротектор) для увеличения продолжительности жизни дрозофилы, государственная регистрация № АААА-А18-118011120008-3.

Новоселов В.М.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕКОРДА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЖАННЫ ЛУИЗЫ КАЛЬМАН (ФРАНЦИЯ)

АНО «Научно-медицинский геронтологический центр», Одинцово, Московская область 143005,
Российская федерация valery@novoselov.org

На основании проведенной клинической оценки фото и видеоматериалов Жанны Кальман автором в начале 2018 года было высказано профессиональное мнение врача-гериатра, что данный случай «рекорда» значимо не соответствует:

- ни тяжести клинической картины старости;
- ни времени начала основных гериатрических синдромов по заявленному возрасту;
- ни имеющимся вредным привычкам у рекордсменки в течении всей ее жизни.

Это автоматически привело к предположению, что более молодая женщина, чем Ж.Л. Кальман, использовала, вероятно, после ее смерти, её документы и биографию, т.е. по-сути является одним из случаев «игр в сверх долгожительство», которых было множество в истории мира. Публичные сведения, указывающие на то, что эксперты имели сомнения, которые бы они рассматривали по вопросу «не была ли проведена подмена личности», не были представлены широкой общественности. Таким образом, валидаторы представили миру картину рекорда таким образом, что она не вызвала подозрений в праведности рекорда и у широкой общественности.

Более ранние популяционные изучения долгожителей всегда показывали завышение их возраста. Например, в Болгарии в 1926 году после дополнительной проверки результатов переписи лиц старше 100 лет их количество было уменьшено в 11 раз (из 1 756 таких лиц их в результате оказалось лишь 158). По переписи в Италии 1921 года было показано 256 лиц старше 100 лет, но после проверки оказалось лишь 51 человек. В СССР было 19 304 долгожителей старше 100 лет (по данным 1970 года), из них около 5 000 проживали в Кавказских республиках (Нахичевань, Нагорный Карабах, Абхазия, Нагорный Карабах, Кабардино-Балкария, Чечено-Ингушетия, Карачаево-Черкессия, Северная Осетия), хотя все население этих республик

составляло не более 10 млн. человек. Индекс долгожительства (отношение количества долгожителей к количеству населения старше 60 лет) здесь резко зашкаливал и это не добавляет достоверности этим данным, и как итог цифры оказались завышенными в два раза.

С целью подтверждения предположения, что люди старших возрастных групп и сегодня массово завышают свой возраст при опросах, был сделан запрос по одному из субъектов РФ (городу Москве) и ему предоставили официальные данные: 1) Федстат - лиц старше 100 лет в городе Москве 4135 человек на 1 января 2016 года; 2) по данным на 1 ноября 2016 года от Департамента труда и социальной защиты населения города Москвы в органах социальной защиты «числятся 732 человека, достигших 100-летнего возраста, в том числе, 12 проживают в пансионатах для ветеранов труда». Разница между этими данными в 5,65 раз. Таким образом, сделан вывод, что завышение возраста в маргинальных возрастных группах, массовое явление как в недавнем прошлом, так и сегодня.

Оценка фенотипической картины клинической старости Ж. Кальман проводилась по трем гериатрическим синдромам согласно МКБ-10: 1) старческой астении или старческой хрупкости (R54), 2) первичному остеопорозу, осложненному низко энергетическим переломом проксимального бедра (M80.0.) и 3) синдрому деменции на основе сенильной формы болезни Альцгеймера (G30.1 и F00.1). Проведенная оценка по каждому из трех гериатрических синдромов показала не соответствие начала их наступления с запозданием на 20-25 лет. Если бы оно было в 10-12 летних пределах, то не было замечено и российским врачом-гериатром, так как лица, дожившие до 100 летнего возраста, как правило, выглядят несколько крепче и моложе своего возраста. Нами были сделаны следующие выводы:

1. Рекорд Жанны Кальман требует более тщательной проверки оригинальных архивных документов и судебной экспертизы биологического материала.
2. Наиболее вероятно, что данный конкретный случай не последний, и экспертам будущего следует изменить регламент валидации супердолгожителей.
3. Мнение автора, что как этот рекорд, так и другие, не имеют отношения к самой геронтологии, это тема криминалистов и судебных экспертов.
4. Вызывает удивление, что мнение одного русского врача, как теперь уже стало ясно, оказалось точнее множества международных экспертов мирового уровня.

Следует обратить внимание, что валидаторы, которые изучали документы и верифицировали рекорд Кальман, по мнению автора, попали в ловушку своего логического мышления, уверенно полагая, что женщина, прожившая всю жизнь в одном маленьком городе и не менявшая место жительства, не смогла бы

изменить возраст. Это тот случай, о котором великий философ Карл Поппер говорил: «Я большой приверженец здравого смысла, я верю в него. Но здравый смысл иногда вводит нас в серьезные заблуждения». Т.е. автор увидел у группы валидаторов не критическую настроенность, а рациональность их мышления, которое могло завести их в логическую ловушку.

Таким образом, они, валидаторы, исходили не из необходимости доказательства соответствия личности представленным документам, а лишь из позиции «невозможно это сделать, не меняя место жительства» (полный список представленных доказательств - www.demogr.mpg.de/books/odense/6/09.htm; здесь проверяются больше документы, их много, но нигде не проверяется соответствует ли личность документам). Но автор не исключает, что могло быть и сознательное искажение.

Несмотря на частный и, в принципе, простой случай, который рассматривается в данной статье, работа носит философскую и эпистемологическую направленность, суть которой в демонстрации, что существует проблема «истинности» в области всяческих рекордов и лимитов по ПЖ человека, а за статьями и книгами, где как «эталон сверх долгожительства» указана Кальман, могут стоять игры разума самих авторов.

История данного рекорда - это яркий пример, когда одни геронтологи участвовали в создании данного крайне сомнительного рекорда, другие искажали истину, уверенно зная, что этот случай обман, как выяснилось уже после окончания работы, и умалчивали этот факт. При этом основанием для их такого уверенного и циничного поведения сегодня является цитируемость и количество статей, как мы знаем на сегодня ложных или ошибочных.

Но самую значимую роль в обмане общества сыграло несовершенство систем получения грантов и размещения статей в рецензируемых журналах, публикация в которых является надежной защитой и приютом для ошибочной и заведомо ложной информации. Таким образом, научные журналы без критического обсуждения размещенных у них же любого исследования в значительной степени стоят на принципах «верьте нам, так как мы и есть наука». Это явно крайне ложная и крайне непродуктивная для геронтологии позиция. По мнению автора, в таком варианте широкой ответственности, которая наблюдает за играми в рекорды сверх долголетия, все равно придется выбирать, во что верить. Пока же автор относит работу по верификации Кальман к «информационному» талидомиду.

Автором написано письмо в адрес Роберта Янга с просьбой дать пояснения по отдельной фотографии, известной как фотография Жанны Кальман в 1898 году. После этого John M. Adams, Executive Director Gerontology Research Group внес изменения и написал письмо Роберту Янгу и Валерию Новоселову о внесении изменений. Текст письма: «Novoselov, Robert, We are an all volunteer organization. Recognizing our photo admin has a full time workload and is busy, and since I had

a few minutes, I just went ahead and relabeled it "Daughter Yvonne".

На сегодня обнаружен биологический материал лица, которое называло себя Ж.Л. Кальман, который был взят вне процедуры валидации. Экспертиза не требует эксгумации, история подходит к концу.

Литература

1. Гериатрия: национальное руководство/ под ред. О.Н. Ткачевой, Е.В. Фроловой, Н.Н. Яхно. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2018. – 608 с.: ил.
2. Гериатрия: руководство для врачей / под ред. Л.П. Хорошиной. –М.: ГЭОТАР –Медиа, 2019. –704 с.: ил.
3. Деменции: руководство для врачей / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина, Н.Н. Коберская, Э.А. Мхитарян. – 3-е изд. –М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 272 с.: ил.
4. Долгожительство в Азербайджане: Сб. науч. Тр./ С.М. Агамалиева, В.А. Большаков, Е.А. Брюн и др. - М.: Наука, 1989. -186 с.
5. Зак Н.Ф. Нестарение или пожизненная рента. / Сборник трудов секции геронтологии МОИП при МГУ №65. 2018, стр. 137-53.
6. Международная классификация болезней десятого пересмотра. (МКБ-10, ICD-10).
7. Остеопороз, гиперпаратиреоз и дефицит витамина D /А.В. Древаль. –М.: ГЭОТАР- Медиа, 2019. -160 с.: ил.
8. Старение и здоровье. Всемирный доклад ВОЗ. 2016.
9. Феномен долгожительства. Труды советско-американской группы по сотрудничеству в области комплексного биолого-антропологического и социально-этнографического исследования народов и этнических групп с повышенным процентом долгожителей. Под ред. С.И. Брук и соавторов. Наука, 1982 – 240 с.
10. Френкель З.Г. Удлинение жизни и активная старость. Л., 1943, - 372 с.
11. Michel Allard et Jean-Marie Robine. Les Centenaires Français. Etude De La Fondation Ipsen. 1990 - 2000.
12. Simonoff G. Jeanne Calment : la passion de vivre. Editions du Rocher, 1995. 154 p.
13. Sorkin J.D., Muller D.C., Andres R. Longitudinal change in height of men and women: implications for interpretation of the body mass index: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. // Am. J. Epidemiol. 1999. Vol. 150, № 9. P. 969–977.
14. [Corrada M.M.](#), [Brookmeyer R.](#), [Berlau D.](#), [Paganini-Hill A.](#), [Kawas C.H.](#) Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study. //[Neurology](#). 2008. Jul 29; 71(5):337-4

CLINICAL ASSESSMENT OF J. L. CALMENT RECORD (FRANCE)

ANO Scientific Medical Gerontological Center, Odintsovo,
Moscow Region 143005, Russian Federation
valery@novoselov.org

On the basis of the clinical evaluation of the photo and video materials of Calment the author at the beginning of 2018 expressed the professional opinion of the geriatrician that this case of the “record” does not significantly correspond to:

- nor the severity of the clinical picture of old age;
- neither the time of onset of the main geriatric syndromes according to the stated age;
- not the bad habits of the record holder throughout her life.

This automatically led to the assumption that a younger woman than Calment, probably used after her death, her documents and biography, i.e. in fact, it is one of the cases of “super-long-life games”, of which there have been many in the history of the world. Public information indicating that the experts had doubts and they would have considered on the question “whether personality substitution was not carried out” was not presented to the general public. Thus, the validators presented the world the record in such a way that it did not arouse suspicion of the righteousness.

Новоселов В.М.

КАК ВИДИТ ЭПИСТЕМОЛОГИЧЕСКУЮ ПРОБЛЕМУ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ ГЕРОНТОЛОГИИ КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА?

АНО «Научно-медицинский геронтологический центр», Одинцово, Московская область 143005,
Российская федерация valery@novoselov.org

Сегодня самый молодой ученый, который только заинтересовался темой старения, сразу попадает на самые последние научные статьи. Но наука о старении, это не объединение фрагментов из чужих текстов из базы «pubmed», в которых множество разрозненной информации со скрытыми конфликтами интересов, и которые без глубокого понимания вопроса просто набор информации с противоположными выводами и скрытыми конфликтами интересов.

Геронтология, в первую очередь, это структурированное мышление, заточенное под решение конкретной практической задачи – сделать, чтобы человек жил дольше и в лучшем качестве. Вряд ли это можно сделать без глубокого изучения предмета не только геронтологии, но и самой клинической медицины и биологии, как концептуальной конструкции для роста

продолжительности жизни человека. И одна из основных причин этому в отсутствии отечественного учебника по основам геронтологии. Одновременно, как я вижу, специалисты по биогеронтологии не понимают сути медицинского образования, формирования клинического мышления [2], часто занимаются примитивизацией позиции клинического цеха по отношению к старению. Этому надо положить конец, так как без совместной работы биолога и врача не добиться результата.

На сегодня для врача возраст – немодифицируемый фактор возраст-зависимой патологии. По данным Федстата РФ на 2019 год в нашей стране 625 671 врач [3], работа которых наполнена прагматизмом профессии, и хотя именно они сталкиваются в людьми пожилого и старческого возраста, в силу ряда ограничений они не могут заниматься темой старения. Врачи всегда молчат в силу опять же упомянутого мышления, которое сформировано на плечах тех поколений врачей, на которых мы стоим. Нет смысла в пустой болтовне, если на фактор возраста мы не можем повлиять.

Я уверен, что в структуре персональных затрат на медицину будущего будет большой удельный вес «антивозрастных» средств и методов. Пока же это понятие слабо оформлено именно по содержанию и на сегодня практически вся «антивозрастная» медицина сосредоточилась в сфере косметических услуг и мезонаузалы гормональной терапии. Но вряд ли это останется так надолго. Причина этому - человек спешит не стареть, есть запрос, реакция не заставит себя долго ждать.

На мой взгляд, основой современной геронтологии должен стать именно прагматизм. Для начала необходимо понять основную проблему геронтологии на современном этапе ее развития, т.е. куда мы зашли. Ведь на сегодня различные рекомендации от биогеронтологов и их сторонников «как жить дольше» почти сплошь построены лишь на косвенных доказательствах с разного рода допущениями. При этом часто используются самые изощренные статистические методы введения в заблуждение и подмена понятий. Например, как основу доказательств используют некий произвольный опыт на грызунах, которым, ограничивается питание, и они начинают жить дольше. Затем берутся, вернее подбираются по заранее заданным параметрам, некие популяционные исследования в стиле «меньше ешь –дольше живешь». При этом часто используются мета-анализы, сделанные на основе лишь опросников и исследований, где изучалось совсем другое и с другими целями.

Затем отдельное частное мнение часто почему-то высказывается в точной цифре. Как пример, множественные высказывания о вкладе наследственности в долголетие. И почему-то авторы не говорят, что именно в теме продолжительности жизни как нигде присутствуют обратные причинно-следственные связи или эти связи слишком много факторны. Мне очевидно,

что изучение организма старого человека с его возраст-зависимой патологией обогатит не только практическое здравоохранение, но может приоткрыть дверь к пониманию эволюционно детерминированных механизмов старения. Т.е. выбор направления движения к изучению механизмов старения и активного долголетия через патологию старости человека - это выбор самого короткого пути. «Для медицины и сейчас остается самым важным практический результат» сказано Littré еще в XIX веке. И это же можно сказать о направлении желаемого движения в современной геронтологии.

Объединение разрозненных фактов в одно целое невозможно без широкого видения проблемы. Сегодня, когда количество гипотез старения превысило цифру трех сотен (эта цифра фигурирует уже с середины 1980-х годов), это говорит только об отсутствии хоть минимального понимания, как же стареет самый обычный человек [1]. Хочу также отметить, что огромное количество опытов с положительным результатом на модельных животных за последние 85 лет, так ничего и не дало человечеству для достижения заявленной цели геронтологии активного и здорового долголетия.

Необходимо прервать эту бездумную гонку умножения пустых гипотез, интересных только авторам. Настало время читать основы геронтологии врачам, а биологам дать понимание основ клинической геронтологии. Это позволит сменить приоритеты и создать более широкую базу для междисциплинарного штурма.

Теоретическая мысль в геронтологии не может слепо следовать за разрозненными фактами и заполненными мышлением исследователей невнятными закономерностями. От анализа нужно наконец-то переходить к синтезу практического знания, наполненного смыслом и подчиненного прагматическим целям данной науки. Именно сочетание теории био-геронтологии и прагматизма клинической геронтологии может привести к созданию практических рекомендаций современному человеку «как же ему жить дольше».

Научные журналы, о которых можно часто услышать слово «приличные», и в которых приводятся данные о продолжительности жизни и даже рекордах долголетия, в погоне за цитированностью зачастую стали прибежищем откровенной «развесистой клюквы» и финансовых игр. Отсутствие широкого мировоззрения по теме старения с множеством цитирований чужих данных, которые уже искажены самими авторами работ на уровне дизайна исследования, это также естественный продукт современного непонимания эпистемологии в геронтологии.

Но наше время не столько бумаги, сколько интернета. И тут тоже все интересно. Стихийное нагромождение фактов и крайне поверхностная их интерпретация от авторов, которые создают сайты про старение, уводят мысль даже высокообразованного слушателя в лабиринты цитирования чужих статей, переведенных

google translate. Часто под крышей наукообразия таких статей и дискуссий, использования новых терминов, таблиц и схем, отсутствие глубокого понимания темы. Эти люди бывает даже плохо понимают предмет дискуссий, поэтому примитивизируют и слушателей и позицию своих оппонентов.

Одновременно я не могу не сказать, что изменение политической карты мира глубоко повлияло на состояние современной российской геронтологии. Советская геронтология в конце 1980-х годов была одной из самых сильных в мире, но понесла колоссальные потери в 1990-2000-е годы, как итог, не сформирована преемственность поколений, нет геронтологических школ, нет учебников, нет и учеников рядом с известными геронтологами.

Поэтому пока в теме старения у нас будет править бал идейная нищета и отсутствие прагматизма, и это не филиппика в адрес геронтологии прошлого и настоящего, скорее это некая условная точка, прорыва в продолжительности жизни человека не будет.

Таким образом, на мой взгляд, на сегодня следует:

1. Сформировать учебник по основам геронтологии и биологии старения для высших медицинских учебных заведений страны;
2. Начать читать лекции для биологов по основам патологии и клинической картины старости, а студентам высшей медицинской школы и врачам по основам геронтологии и биологии старения, например, в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова;
3. Создать единую точку приложения усилий всей отечественной геронтологии, наполненную прагматизмом роста продолжительности жизни россиян.

Литература

1. Дупленко Ю.К. Старение: Очерки развития проблемы. Л.: Наука. 1985. – 187 с.
2. Новоселов В.М. «Является ли старение болезнью?» Успехи геронтологии, 2017, 6, 836-840.
3. www.fedstat.ru

V.M. Novoselov

HOW DOES THE EPISTEMOLOGICAL PROBLEM OF FUNDAMENTAL HERONTOLOGY SEE CLINICAL MEDICINE?

ANO “Scientific and Medical Gerontological Center”,
Odintsovo, Moscow Region 143005, Russian Federation
valery@novoselov.org

Gerontology is not reading other people's articles on pubmed, but the formation of structured thinking to solve one unique and practical problem - to teach a person to live longer and better. It is unlikely that this can be done without a thorough study of the subject of gerontology, as a conceptual basis for increasing a person's life expectancy. One of the main reasons for many failures

is the lack of a textbook on the basics of gerontology in Russia.

At the same time, bioherontology specialists do not understand the essence of medical education, the formation of clinical thinking, they often participate in the primitivization of the position of the clinical workshop regarding aging. This must be put to an end, since without the collaboration of a biologist and a doctor it is impossible to achieve a result.

Thus, in my opinion, today it should be:

1. Create a textbook on the basics of gerontology and biology of aging for higher medical educational institutions of the country;
2. The beginning of lectures for biologists on the basics of pathology and the clinical picture of old age, as well as for students of higher medical educational institutions and doctors on the basics of gerontology and biology of aging;
3. To create a single point of application of the efforts of gerontology, filled with pragmatism of the growth of the life expectancy of Russians.

В.М. Новоселов

ВОПРОС ПРИЧИННОСТИ В НАУКЕ О СТАРЕНИИ

АНО «Научно-медицинский геронтологический центр», 143005, Российская федерация Одинцово, Кутузовская, 33 valery@novoselov.org

Сегодня интерес к геронтологии достиг уровня, которого ранее не было в истории данной науки. Как следствие данного интереса, появились такие новые прикладные направления, тесно связанные с геронтологией, как анти-возрастная и регенеративная медицина.

Одновременно, я вижу одну из глубоких причин пика интереса к геронтологии в том, что человечество уже три четверти века без мировых войн, и ему, за редкими исключениями, понравилось глобально не воевать. Человечество осознало, что каждому отдельному человеку катастрофически не хватает биологического времени на саму жизнь, когда нет войн, эпидемий, голода и необходимости вгрызаться в жизнь зубами. Именно поэтому человечество спешит не стареть уже сегодня.

Интересное явление - в наши дни каждый врач в своей работе большую часть своего рабочего времени сталкивается с пациентами старших возрастных групп. Врачи прекрасно понимают, что клиническая картина, как и ее динамика, часто не соответствует патоморфологическим изменениям в организме человека. Одни люди, даже с учетом их тяжелой патологии, коморбидности, живут долго, а бывает и очень долго, а только что обследовавшийся практически здоровый и спортивный человек молодого возраста, неожиданно умирает. С другой стороны, есть биологи, ра-

ботающие в теме биологии старения, которые изучая крыс и рисуя красивые схемы со стрелками, думают, что если они что-то нарисовали, то это так в старении человека и есть. Что, конечно, далеко не так.

Нет также и признаков взаимопонимания биогеронтологов и клинических геронтологов или гериатров. Стандартная позиция «мы биологи - сила, а это гериатрия, фактически уход и паллиатив», что особенно часто и с удовольствием подчеркивается, у меня лично давно вызывает улыбку, чаще довольно грустную. Надо сказать, что в РФ более 600 тысяч человек врачей и в два раза больше среднего медицинского персонала, которые просто в силу своей профессии не могут не заниматься своей профессиональной деятельностью, наполненной прагматизмом. Когда ученые, занимающиеся старением, которых все-таки мало или очень мало, сравнивают свою позицию с позицией огромного клинического профессионального цеха, задача которого в сфере здравоохранения, это не может также не вызывать вопросы. Поэтому я предлагаю обсудить эти темы с гериатрами, которых в нашей стране все-таки также мало или даже меньше, чем ученых геронтологов.

Данные тезисы являются личным ответом на попытку примитивизации клинического мышления, как сложнейшего продукта эволюции научной мысли, в целом, так и позиции клинической геронтологии в частности. Здесь также попытка обрисовать возможное развитие прагматического направления в геронтологии с позиции русской школы медицины.

В геронтологии сегодня сочетаются полностью противоположные явления – вроде бы очевидная ясность терминологии и одновременно полное отсутствие ее четкого оформления, кажущаяся точность определений терминов старения и их фактическая множественность. Это подразумевает только точность в неточности, частое определение термина старения через механизмы старения, при том что сами механизмы старения и контроля видовой продолжительности жизни практически полностью не ясны. И этот список неясностей, нечеткостей, двусмысленности, разности подходов бесконечен, и именно эти факторы позволяют создавать знание, не наполненное смыслом. Или видимость знания без самого знания.

Несмотря на всю очевидность предмета обсуждения, до сегодняшнего дня не понятен основополагающий вопрос геронтологии – какое основное направление ее развития необходимо избрать. Не выставлены приоритеты, не определены задачи, силы, средства, методы, которыми будет достигаться поставленная цель «жить дольше и в хорошем качестве». При обсуждении вопроса причинности старения биогеронтологи, как я обратил внимание, часто незаметно переходят на язык разрозненных бытовых доводов и сбивчивых объяснений. Именно здесь возможно все, именно здесь ученые легко переходят грань от только что зачитанного научного доклада к эмоциональным и пустым спорам.

В медицинской науке есть понятия этиологии, т.е. причины болезненного процесса, и патогенеза, т.е. механизмов формирования его. Они относятся к терминам патология и болезнь. Болезнь всегда имеет причину или причины, наука о причинах патологии - это и есть учение о этиологии. Говоря о механизмах развития болезни, мы говорим патогенезе. Механизмы патологии подразумевают изучение патологической физиологии и патологической анатомии. Но когда мы изучаем здоровый организм, то мы используем язык нормальной физиологии и нормальной анатомии. Но парадокс клинического мышления состоит в том, что грани между нормой и патологией просто нет, но фактически она есть.

Кроме того, что важно, на определенной стадии развития раздела патологии как медицинской науки врачи прошлого поняли, что есть общие патологические процессы для разных заболеваний, и на смену науке частная патология пришла общая патология. Например, у основателя советской школы патологической анатомии академика А.И. Абrikосова есть учебник по частной патологической анатомии и учебник по основам общей патологической анатомии, которые были опубликованы в один и тот же исторический период развития научной мысли. И эти направления научной мысли идут рядом, не подменяя друг друга.

Возрастзависимые болезни, как мы их понимаем сегодня, имеют в своей основе механизмы старения, которые даже при самых лучших или благоприятных условиях жизни, неуклонно приведут организм к его гибели. С этим ни у кого нет разногласий. А вот с механизмами все сложнее. Тут есть два подхода – механизмы разные и механизмы общие или во многом общие. Механизмы элиминации особи после размножения у разных видов могут быть разные, часто очень необычные и непохожие друг на друга. Также они растянуты во времени на разные по длительности маршруты даже у близких видов, тут можно тут посмотреть на условные «пары» шимпанзе и человека, а можно на рукокрылых или близкие виды грызунов. Разброс будет очень большим. И общее тут только облигатность механизмов.

Добавлю третий механизм старения – этих механизмов просто нет. И говоря это, я тем самым привязываю процессы старения и процессы жизнедеятельности в один эволюционный клубок, созданный из одной нити филогенеза. Можем ли мы говорить об этиологии старения, если в основе его лежат текущие процессы нормальной жизнедеятельности или онтогенетические процессы развития, обусловленные самой эволюцией? Типовой процесс, который не имеет единой причины и который есть у всех высокоорганизованных видов. Да, можем, но в этом случае мы увязываем процессы старения с процессами самой жизни.

А если старение начинается с самого рождения или даже зачатия, или стадии мейоза, когда нет и самого организма, или он еще не развился, можно ли го-

ворить о механизмах старения на данном этапе? Да, можно, но тогда мы еще более увязываем процессы старения с процессами перманентного развития, причем и особи, и вида, делая еще один шаг по направлению ответа на вопрос «что же такое старение» - старение есть сама жизнь.

Старение и ее вершина старость, как результат действия процессов жизнеобеспечения, следствие в основном онтогенетических процессов организма. Процесс старения мне напоминает некий процесс домино, когда за падением первой кости, начинают падать и все остальные. Нас, вероятно, всех устроило бы существование в состоянии возраста от 20 до 50 лет, когда фишки вроде уже падают, но на определенной стадии остановили падение или хотя бы замедлили. Но процесс набирает свой ход.

Как организм больше, чем простая сумма его составляющих, будь то органы, ткани, гены, клетки, так и старение сложного организма всегда больше, чем сумма отдельных процессов, из которых он состоит. Одновременно, на этот процесс старения накладываются индивидуальные особенности жизни, которые связаны не только с патологией, которую накопил каждый отдельный человек в течении всей жизни, но и его соматотипом, психотипом, условиями жизни, питания, физической активности, социального и экономического благополучия, и еще множества других факторов, что приводит к тому, что мы видим совершенно разные и не похожие друг на друга варианты старости. Таким образом, несмотря на многообразие старения вокруг нас, которое мы видим каждый день в виде людей с разной клинической старостью, это типовой процесс, настолько типовой, как и рождение, развитие и многообразие лишь следствие той многофакторности, которая накладывается на это.

При этом важно отметить, что каждый отдельный составляющий итоговый вектор старения фактор, может довольно сильно продвинуть или ускорить другие механизмы старения. Например, нейродегенеративное заболевание или диабет второго типа ускоряют прочие процессы старения и приводят к более раннему развитию саркопении и старческой дряхлости. Но и обратное действие будет верным. Известно, что саркопении также ускоряет нейродегенерацию.

Понятия долголетие, старение, старость, зрелость, возраст – отражают представления человека о временной организации его собственной жизни. Здесь много от эмоционально-чувственных представлений до крайне рационального мышления. Именно здесь видно отсутствие точной грани в терминологии биogerонтологов, и это на фоне того, что понятия возраст, старость, старение развиваются и меняются уже на наших же глазах. Но меняются ли сами геронтологи, которые несмотря на смену поколений, не знают основ клинической геронтологии? Сомневаюсь, кроме того появилось движение хакинга с основной парадигмой поведения в адрес клинического цеха «врачи не гуманны, так как не лечат старение».

На сегодня жизнь человека может протекать в двух формах – здоровья и болезни. Причем в состоянии болезней, особенно возрастзависимых, человек сегодня живет довольно долго, в отдельных случаях этот период составляет до 30-40% от всей жизни. Женщины живут в состоянии репродуктивного старения, под которым рассматривается менопауза, одну треть жизни. Этот «не фертильный» период также связан с функциональными ограничениями и болезнями. И чем сложнее организован вид, чем дальше организм данного вида от простого скопления клеток, тем больше у него будет и патологических реакций (болезней). Чем дольше продолжительность жизни вида, тем дольше он живет в состоянии болезней и возрастзависимых заболеваний. Особенно при создании идеальных условий жизни, без хищников, без инфекций, под контролем самых опытных ветеринаров или врачей. Например, шимпанзе, которые полностью погибают в дикой природе Камеруна в возрасте до 40 лет, перенести в искусственные условия зоопарка, то животное также будет жить дольше до 55 и даже изредка 60 лет. Но жить будут эти дополнительные годы в довольно специфическом состоянии, состоянии болезней.

Сочетание и оформление нормальных и патологических форм реакции организма зависит от вида. Чем совершеннее вид, тем более сложные формы и сложное сочетание двух форм реакций (физиологических, т.е. условно здоровых, и патологических, т.е. болезненных). Способность организма человека, как, впрочем, и всех живых систем, отвечать с помощью определенных механизмов на изменение своей внутренней среды, предполагает, что болезнь как реакция не является простым нарушением здоровья. В патологическом процессе не хаотичный, а именно системный ответ организма, точнейшие настройки которого закреплены в процессе эволюции. При этом ответ организма идет по определенному и точному сценарию, здесь нет многообразия, наоборот, есть типичность ответа.

Это типичные (типичность здесь не подразумевает простоту) программы. Они касаются и физиологического ответа, и патогенетических механизмов, как следствие филогенеза приспособительных реакций отдельного вида в условиях множественных воздействий внешней среды. Конечно, существуют и общепатологические реакции, характерные для многих совершенно разных видов, например, воспалительная реакция или гипоксический ответ, что наводит на мысль о том, что они могут быть задействованы в механизмах старения, как общебиологическом явлении. Мы не можем состоять из малодифференцированных клеток с неограниченными размерами и постоянным ростом. Эволюция, используя правило подчинения отдельных клеток и тканей общей задаче целостного организма и вида, создало такой высоко интегрированный организм, у которого дифференцировка и старение есть неизбежная реальность. В противном

случае, это будет не целостный и высоко интегрированный организм, а набор отдельных клеточных образований. А старение человека – это плата за интеграцию, старение встроено в механизмы жизнеобеспечения этой интеграции. В старении невозможно провести грань между физиологической реакцией адаптации и патофизиологией развития клинической картины старости. Но то, что они видоспецифичны даже на уровне метаболической адаптации, у клинического цеха не вызывает сомнения.

Предлагается поменять парадигму поведения современной геронтологии, изменить приоритеты, поставить цели, задачи, выставить определенные возможные для оценки реперные точки совместного движения. Предлагается также закончить бесконечные схоластические (на взгляд врачей) дискуссии.

V.M. Novoselov

THE CAUSE OF CAUSES OF AGING

ANO “Scientific and Medical Gerontological Center”,
Odintsovo, Moscow Region 143005, Russian Federation
valery@novoselov.org

Here an epistemological approach is substantiated, which may be the basis for the further development of gerontology. Its essence is pragmatism. This will reduce time and money on the path to human longevity.

А.М. Оловников

РАЗВИТИЕ И СТАРЕНИЕ ИДУТ ПО ПРОГРАММЕ, ДЛЯ РАБОТЫ КОТОРОЙ НЕОБХОДИМ КОНТРОЛЬ ВРЕМЕНИ

ИБХФ РАН, 119334, Москва, Косыгина, 4; НЦ АГиП
117997, Москва, Опарина, 4.
olovnikov@gmail.com

РЕЗЮМЕ. Рассмотрены некоторые следствия, вытекающие из хронографической теории развития и старения [7]. Изменения биологического возраста, в том числе старение организма, связаны с функционированием в нейронах предполагаемой темпоральной эстафеты, основанной на последовательных переключениях (в частности, при участии метилирования) специфических групп ядерных структур, или хрономер.

Ключевые слова: развитие, старение, биологический возраст, хронографическая теория
Развитие и старение разворачиваются во времени и идут по программе, роль случайных ошибок для старения, как и для развития, второстепенна. Для работы программы необходим контроль времени и поэтому требуется часовой механизм. В нем, соглас-

но предположению [7], используются регуляторные ДНК-последовательности, названные хрономерами. Транскрипты хрономер участвуют в стадиоспецифических переупаковках генома, регулируя наборы генов, транскрибируемых на соответствующих стадиях развития, и модулируя уровень их экспрессии. Группы хрономер разных специфичностей расположены в т.н. хрононейронах, то есть нейронах, ответственных за контроль времени. Работа хрономер организована в виде темпоральной эстафеты, в которой каждая группа хрономер последовательно, как ступени ракеты, отработав свое в соответствии с программой, утрачивает активность, а вместо нее приступает к работе следующая группа хрономер, специфичных для очередной стадии развития.

У разных биологических видов хромеры не обязательно должны быть устроены идентично. Известно, к примеру, что для поддержания даже такой универсальной структуры генома, как теломеры, природа использует разные средства – от особой формы ДНК-полимеразы до транспозонов, перемещающихся на концы хромосом; возможность этих вариантов была предусмотрена при предсказании укорочения теломер [4, 5, 6]. В дальнейшем экспериментально были найдены оба варианта; первый распространен крайне широко, второй – оказался редким, но облигатным для дрозофилы и некоторых других видов. Аналогичным образом дело может обстоять и с хромерами. Помимо различий по последовательностям и, соответственно, по специфичностям их транскриптов, хромеры могли бы у некоторых видов иметь разную форму и не одинаковые пути формирования. Для активности хрономер важна их транскрипционная активность и участие в эстафете, тогда как топологическая структура хромеры играет подчиненную роль. Поэтому, формально говоря, хромеры могли бы функционировать как в линейной форме, так и в кольцевой. Кольцевой вариант хрономер избавляет от необходимости защищать концы ДНК, но имеет свои ограничения, в частности, в отношении удержания кольцевой органеллы на теле хромосомы в условиях транскрипции, меняющей структурные напряжения в замкнутой молекуле.

На роль линейного варианта хромеры подходит экстрахромосомная двунитевая молекула ДНК, расположенная на теле хромосомы и обрамленная на концах инвертированными теломеро-подобными защитными последовательностями. Создание хромеры на основе ее хромосомного оригинала, т.е. на основе прото-хромеры, может происходить по разным сценариям. Один из них: сегмент хромосомной ДНК (двунитевая прото-хромера) вырезается из хромосомы и становится хромерой, а свободные концы, возникшие в хромосомной ДНК в области разреза, состыковываются и лигируются. Другая возможность – хромера возникает на основе только одной из двух цепей прото-хромеры. Одна цепь реплицируется и дает начало хромере, а пробел в

прото-хромере залечивается и целостность хромосомы восстанавливается. В процессе возможно участие обратной транскриптазы, а также TERRA и компонентов шелтеринового комплекса.

Еще один формально возможный вариант функционирования хрономер – это петлевая форма. Хромера является в таком случае просто сегментом хромосомной ДНК, то есть сама прото-хромера служит хромерой. Если бы нейронам не требовались частые переупаковки хроматина, которые не относятся к контролю времени, то в качестве хромер действительно могли бы служить выпетливающиеся сегменты хромосомной ДНК. Однако, известно, что транзиторная активация нейронов динамически изменяет экспрессию генов, меняя доступность хроматина [8], а организация хроматина в мозге, например, у самок мышей флуктуирует даже в ходе эстрального цикла [3].

Для функционирования темпоральной эстафеты, состоящей из сменяющих друг друга групп хрономер, необходимо, чтобы хромеры уже выполненной стадии развития надежно отключались и к работе приступала бы следующая группа специфических хрономер. Все стадии передачи эстафеты от одной группы хрономер к другой являются критическими периодами развития, потенциально уязвимыми к возмущающим воздействиям среды.

После исчерпания активности хромер предыдущей стадии, хромеры для очередного этапа развития либо создаются *de novo*, либо активируются, если созданы ранее. В качестве фактора, отключающего хромеры, может применяться постепенное метилирование промоторов хромер (вплоть до их инактивации гиперметилированием) и модификация белков хромерного хроматина. Изменения возрастного профиля эпигенома, оцениваемые часами метилирования Ханнума [1] и Хорвата [2], могут быть побочным следствием указанного процесса, используемого для инактивации хромер. Селективное деметилирование хромер, работающих у взрослого организма, могло бы стать методом геропротекции.

Изменение набора активных хромер в хрононейронах ведет к изменениям свойств мишеней (клеток, тканей, органов), иннервируемых этими хрононейронами прямо или при посредничестве других нейронов. Результаты функционирования темпоральной эстафеты хромер записываются, иначе говоря «хронографируются», в иннервируемых мишенях организма как последовательные изменения его биологического возраста. Индивидуальные отличия мишеней и хрононейронов могут отвечать за отклонения по времени наступления возрастных изменений и степени их выраженности, т.е. за мозаичность старения.

Литература:

1. Hannum G., Guinney J., Zhao L., et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates // *Mol. Cell*. 2013. Vol. 49. No 2. P. 359-367.
2. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types // *Genome Biol*. 2013. Vol.14. No 10. R115.

3. Jaric I., Rocks D., Greally J.M., et al. Chromatin organization in the female mouse brain fluctuates across the oestrous cycle // *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10. No 1. P. 2851.
4. Olovnikov A.M. Principle of marginotomy in template synthesis of polynucleotides // *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* 1971. Vol. 201. No 6. P. 1496-1499.
5. Olovnikov A.M. The immune response and the process of marginotomy in lymphoid cells // *Vestn. Akad. Med. Nauk SSSR.* 1972. Vol. 27. No 12. P. 85-87.
6. Olovnikov A.M. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon // *J. Theor. Biol.* 1973. Vol. 41. No 1. P. 181-190.
7. Olovnikov A.M. Chronographic theory of development, aging, and origin of cancer: role of chromomeres and printomeres // *Curr. Aging Sci.* 2015. Vol. 8. No 1. P. 76-88.
8. Su Y., Shin J., Zhong C., et al. Neuronal activity modifies the chromatin accessibility landscape in the adult brain // *Nat. Neurosci.* 2017. Vol. 20. No 3. P. 476-483.

A.M. Olovnikov

DEVELOPMENT AND AGING ARE PERFORMED ACCORDING TO A PROGRAM THAT REQUIRES TIME CONTROL

Institute of Biochemical Physics of RAS, Kosygina 4, 119334, Moscow; National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Oparina 4, 117997, Moscow.

SUMMARY. This text discusses some of the consequences arising from the chronographic theory of development and aging [7]. Changes of the biological age, including aging of the body, are associated with the functioning of the supposed temporal relay race in neurons and based on sequential switching (in particular, with the participation of methylation) of certain nuclear structures, or chromomeres.

Key words: development, aging, biological age, chronographic theory

*Пастушкова Л.Х., Гончарова А.Г., Каширина Д.Н.,
Гончаров И.Н., Ларина И.М.*

ПРОФИЛЬ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ИЗМЕНЕНИЙ БЕЛКОВОГО СОСТАВА МОЧИ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА

ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

Впервые описаны белки, достоверно увеличивающиеся и уменьшающиеся в моче с возрастом в интервале от 20 до 60 лет. Охарактеризованы комбинации

белков, связанных с изменением иммунных процессов, нарушением реологии крови, в том числе риском коагулопатий, противоопухолевых защитных механизмов, инсулинового сигнального пути, изменения характеристик клеточного деления и качества новообразованной ткани.

Ключевые слова: белковый состав мочи, протеом, возраст-зависимые изменения, здоровый человек.

Увеличение продолжительности жизни и повышение возраста трудоспособного населения неразрывно связано с необходимостью сохранения состояния здоровья и имеет большое социально-экономическое значение. Установление профиля возраст-зависимых изменений белкового состава мочи здорового человека поможет «проложить путь» для управления медицинскими рисками, связанными с возрастом [2]. Цель работы: изучить особенности протеомного профиля возраст-зависимых изменений белкового состава мочи здорового человека. Исследованы образцы мочи 32 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 20 до 60 лет, которые были разделены на 4 группы по 8 человек в каждой: 20-30, 30-40, 40-50, 50-60 лет. Состояние здоровья подтверждалось врачебной экспертной комиссией ИМБП РАН, согласно международно-признанным критериям, принятым агентствами-участниками пилотируемых космических полетов. Все испытуемые добровольно участвовали в исследовании, одобренном Международной комиссией по биомедицинской этике. Применялись методы масспектрометрии, биоинформационные методы в том числе MaxQuant, Perseus, использовались базы данных SwissProt, Gene Ontology.

Выявлены достоверные возрастные изменения протеома мочи ($p < 0,05$). 7 белков достоверно снижали свою концентрацию, у 5 выявлен подъем содержания. К белкам, концентрация которых снижалась, отнесены: кератин 2, С1-ингибитор белка плазмы, альфа-1 субъединица коллагена VI типа, тирозин-протеинкиназный-рецептор UFO, липопротеиновый рецептор-родственный белок 2 низкой плотности, белок молекулы клеточной адгезии 4 и гемисенрин-1. К 5-ти белкам мочи, содержание которых увеличивается с возрастом, относятся: альфа-2-HS-гликопротеин, кадгерин-1, фибриногенная альфа-цепь, везикулярный интегрально-мембранный белок VIP36, иммуноглобулин каппа переменной 3-20. Определены некоторые процессы, в которых участвуют эти белки. Выявлены 177 достоверно различающихся процессов, которые объединены в 7 подгрупп с двумя белками-участниками. Установлено, что с возрастом изменяется активность внутриклеточных процессов, характер ответных реакций на процессы, отмечено изменение внутриклеточного транспорта, процессов адгезии, реакций иммунной системой, «воспалительного ответа», метаболизма соединительной ткани.

Вышеописанный профиль белкового состава мочи может быть рекомендован на этапах скрининга и динамического наблюдения для получения высокоточ-

ных значимых результатов анализов и решения диагностических задач, необходимых для разработки современных и инновационных методов профилактики и лечения состояний, ассоциированных с возрастом.

Литература

1. Bellia Chiara, Tomaiuolo Rossella, Caruso Antonietta, Lo Sasso Bruna, Ciaccio Marcello. Fetuin-A serum levels are not correlated to kidney function in long-lived subjects. *Clinical Biochemistry*, Volume 45, Issue 9, June 2012, Pages 637-640
2. Cescon M, Chen P, Castagnaro S, Gregorio I, Bonaldo P. Lack of collagen VI promotes neurodegeneration by impairing autophagy and inducing apoptosis during aging. *Aging (Albany NY)*. 2016 May;8(5):1083-101. doi: 10.18632/aging.100924.
3. Frasca Daniela, Blomberg Bonnie B, Fuldner Rebecca, Prabhudas Mercy. "Aging and immunity" symposium: Meeting report. *Experimental Gerontology*, In press, corrected proof, Available online 26 December 2017
4. Gligorijević Nikola, Križáková Martina Zámorová, Penezić Ana, Katrlík Jaroslav, Nedić Olgica. Structural and functional changes of fibrinogen due to aging. *International Journal of Biological Macromolecules*, Volume 108, March 2018, Pages 1028-1034
5. Ishii R, Canuet L, Aoki Y, Hata M, Iwase M, Ikeda S, Nishida K, Ikeda M. Healthy and Pathological Brain Aging: From the Perspective of Oscillations, Functional Connectivity, and Signal Complexity. *Neuropsychobiology*. 2018 Feb 21. doi: 10.1159/000486870. [Epub ahead of print]
6. Nkuipou-Kenfack Esther, Koeck Thomas, Mischak Harald, Pich Andreas, Schumacher Björn. Proteome analysis in the assessment of ageing. *Ageing Research Reviews*, Volume 18, November 2014, Pages 74-85
7. Nkuipou-Kenfack E, Schanstra JP, Bajwa S, Pejchinovski M, Vinel C, Dray C, Valet P, Bascands JL, Vlahou A, Koeck T, Borries M, Busch H, Bechtel-Walz W, Huber TB, Rudolph KL, Pich A, Mischak H, Zürgbig P. The use of urinary proteomics in the assessment of suitability of mouse models for ageing. *PLoS One*. 2017 Feb 15;12(2):e0166875.
8. Raffaghello L., Longo V.. Chapter One: Metabolic Alterations at the Crossroad of Aging and Oncogenesis. *International Review of Cell and Molecular Biology*, Volume 332, 2017, Pages 1-42
9. Sarah A. Aronera, David E. St-Jules, Kenneth J. Mukamal. Fetuin-A, glycemic status, and risk of cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* Volume 248, May 2016, Pages 224-229
10. Smeriglio P1, Lee J1, Bhutani N1. Soluble Collagen VI treatment enhances mesenchymal stem cells expansion for engineering cartilage. *Bioeng Transl Med*. 2017 Sep 21;2(3):278-284. doi: 10.1002/btm2.10078. eCollection 2017 Sep.

11. Tsalamandris Sotirios, Oikonomou Evangelos, Papageorgiou Nikolaos, Tousoulis Dimitris. Chapter 1.5: The Role of Inflammation. Book chapter. *Coronary Artery Disease*, 2018, Pages 67-94

Proteins that increase and decrease in urine with age in the range from 20 to 60 years are described for the first time. The combination of proteins associated with changes in immune processes, violation of blood rheology, including the risk of coagulopathy, antitumor protective mechanisms, insulin signaling pathway, changes in the characteristics of cell division and the quality of newly formed tissue.

Key words: protein composition of urine, proteome, age-dependent changes, healthy person.

Покусеева Д.П.^{1,2}

ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА: ПЕРСПЕКТИВЫ ДЛЯ ГЕРИАТРИИ

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, г. Москва, ул. Балтийская д. 8

²ООО «Клинико-Диагностическое Общество» - Клиническая база Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 127083, г. Москва, ул. Нижняя Масловка, д.19

Введение. Атеросклероз – основная причина развития острого коронарного синдрома и инсульта головного мозга [1]. Используемые в настоящее время модели оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) несовершенны: нет оценки степени значимости фактора в распределение пациентов в группы риска. Имеются наблюдения, что при наличии таких факторов риска как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия (АГ), курение не всегда удается правильно спрогнозировать состояние артериального русла до проведения визуализирующих методик (ультразвуковое сканирование, магнитно-резонансное сканирование, ангиография и т.д.) [2]. Это приводит к необходимости поиска новых факторов риска, которые могут непосредственно индуцировать атерогенез и способствовать прогрессированию заболевания.

На сегодняшний день ведущей теорией атерогенеза является воспалительная [3], которой предшествовало предположение об участии эндотоксина (ЭТ) в индукции атерогенеза [4]. В связи с этим, нам представилось целесообразным изучить роль ЭТ в атерогенезе и оценить активность антиэндотоксинового иммуни-

тата (АЭИ) при прогрессировании атеросклероза. На настоящий момент имеется небольшое количество работ, которые изучали бы оба этих показателя для решения вопроса о возможности практического использования показателей системной эндотоксинемии (СЭЕ) в изучении атерогенеза [5-12], хотя методы их постановки просты и экономически целесообразны. Материалы и методы исследования. Исследование проведено на клинической базе ФГБНУ НИИ ОПП - ООО «КДО», Москва. В исследовании участвовало 113 человек. Критериями включения были: пациент относился к низкой или средней группе риска по шкале SCORE (до 5%), не предъявлял субъективных жалоб на момент исследования и по объективным критериям относился к группе «здоровые». Проводились лабораторные исследования с определением показателей липидного профиля и показателей СЭЕ по авторским методикам [13-15], сбор анамнеза, ультразвуковое исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий (БЦА). Статистическая обработка данных была проведена с использованием программ Statistica 10 и SASJMP 11.

Результаты. В зависимости от результатов проведенных исследований пациенты были разделены на группы. «Контроль» (9 человек) - лица без факторов риска развития болезней атеросклеротического спектра с интактной стенкой БЦА. Пациентов с нарушенными показателями липидного профиля, которые относились к одной группе риска по шкале SCORE (104 человека) разделили в зависимости от состояния стенки БЦА: «ИС» (27 человек) – с нарушенными показателями липидного профиля, но с интактной стенкой БЦА; «ТИМ» (20 человек) – с утолщенным комплексом интима-медиа; «АСБ» (57 человек) – с наличием одной и более атеросклеротической бляшки в структуре БЦА. При сравнении групп по общепризнанным факторам риска пациенты отличались по возрасту и наличию АГ. В то время как показатели липидного профиля показали свою не информативность в возможности распределения пациентов в группы по степени выраженности атеросклероза [16]. Группы эквивалентны по полу и нет значимых различий по числу курящих пациентов и, что парадоксально, наибольшее число курящих и мужчин в группе с неизменной стенкой сонных артерий (группа «ИС»).

Однако по показателям СЭЕ были выявлены значимые различия между группами. Для пациентов группы «Контроль» характерно снижение концентрации антител к гидрофобной части молекулы ЭТ (АТ-ЛПС-ФОБ). При этом концентрация ЭТ так же не превышала референтных значений. В группе «ИС» отмечается повышение концентрации ЭТ ($p < 0,05$), при нормальном уровне активности АЭИ. Наиболее выраженные изменения показателей СЭЕ были среди пациентов группы «АСБ»: концентрация ЭТ существенно увеличена, а активность АЭИ значительно снижена, что может свидетельствовать об участии хронической эндотоксиновой агрессии (ХЭА) в атерогенезе и со-

гласуется с данными исследования «Brunesc» [17], которое характеризует ЭТ как независимый фактор атеросклероза БЦА.

Изучение роли СЭЕ в прогрессировании атеросклероза невозможно без проведения статистического однофакторного анализа рисков попадания пациентов в группу по состоянию стенки. Оценка этих показателей дает возможность дальнейшего практического применения выявленных изменений. Было выявлено, что значительное увеличение риска обнаружения атеросклеротической бляшки наблюдается при концентрации АТ-ЛПС-ФОБ меньше 163,0 у.е.о.п. и возрасте старше 52 лет. Эти же показатели определяются как ведущие факторы риска для попадания пациентов в объединенную группу «ТИМ»+«АСБ», что связано с необходимостью отнести пациента в группу высокого риска развития в ближайшие 10 лет сердечно-сосудистых событий и приводит к необходимости назначения лекарственной терапии.

При использовании других методов многофакторного анализа, а именно «Деревья-классификации» [18] и дисперсионный анализ, было выявлено, что фактор «Возраст» стоит на первом месте для всех групп пациентов, а следующим ведущим фактором выступает снижение активности АЭИ ниже нормативных показателей. Эти данные согласуются с возрастными изменениями липидного профиля и показателей СЭЕ [19,20]. Это свидетельствует о важной роли ХЭА в прогрессировании атеросклеротического процесса.

Заключение. Наиболее важное теоретическое достижение исследования – это подтверждение ведущей (если не инициирующей) роли ХЭА в атерогенезе и установленный на клиническом материале факт участия АЭИ в реализации патогенного эффекта ЭТ при прогрессировании атеросклероза. Общепринятые факторы риска развития ССЗ не позволяют оценить степень выраженности атеросклероза ни в одной из групп. Наибольшую прогностическую значимость из них имели возраст и АГ. Показатели СЭЕ могут быть использованы для прогнозирования течения атеросклеротического процесса и определения высокого риска прогрессирования болезней атеросклеротического спектра у пациентов старшей возрастной группы (от 52 лет).

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. Исследование пациентов было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в редакции 1996 г.

Список литературы

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Болезни системы кровообращения и сердечно-сосудистая хирургия в Российской Федерации. Состояние и проблемы// Аналитический вестник Совета Федерации Федерального собрания РФ. – 2015. – №44. – С. 9–18
2. Zannad F., De Backer G., Graham I., et al. Risk stratification in cardiovascular disease primary

prevention - scoring systems, novel markers, and imaging techniques// Fundamental and Clinical Pharmacology. – 2012. – Vol. 26. - N2. – P. 163-174

3. Libby P. Inflammation in atherosclerosis// Nature (Lond). – 2002. – Vol. 420. – P. 868-874

4. Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый шок// Казанский медицинский журнал. 1987. - Т.68. - №3. - С.207-211

5. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev M.Yu. Endotoxin theory of atherosclerosis // Human Physiology.- 2015.- Vol. 41. - N°1. - P.89-97.

6. Чижиков Н.В., Аниховская И.А., Лиходед В.Г., и др. Системная эндотоксинемия в патогенезе атеросклероза// Успехи современной биологии. - 2001. -Т.121. -№3. - С.266-274.

7. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Метаболизм эндотоксина в организме и его роль в процессах инволюции// Клиническая геронтология. - 2009. – Т.15. - N°1. – С. 39-46

8. Чижиков Н.В., Лиходед В.Г., Светухин А.М., Яковлев М.Ю. Эндотоксин кишечной микрофлоры в клинике и патогенезе хронической ишемии нижних конечностей. Пенза. Издательство ПГПУ им.В.Г.Белинского. 2002. 169с.

9. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в патогенезе атеросклероза// Терапия. – 2015. - N°2 (2). – С.19-27

10. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M. et al. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport // Human Physiology.- 2012.- Vol.38.- N° 6.- P.649.

11. Amar J., Burcelin R., Ruidavets J.B., et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men// Am J Clin Nutr – 2008. – Vol.87. - N°5- p.1219–1223

12. Boutagy N.E., McMillan R.P., Frisard M.I., Hulver M.W. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? // Biochimie. – 2016. – Vol.124. – P.11–20.

13. Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю., Аполлоныни А.В. и соавт. Способ оценки состояния антиэндотоксिनнового иммунитета в отношении грамотрицательных бактерий (ЛПС-ТЕСТ-ИФА) // Патент на изобретение RUS 2088936

14. Уразаев Р.А., Яковлев М.Ю., Аниховская И.А. и соавт. Способ оценки резистентности организма // Патент на изобретение RUS 2011993

15. Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Способ диагностики скрытопротекающих заболеваний на основании показателей системной эндотоксинемии// Патент на изобретение RUS 2609763

16. Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А., и др. Прогностическая значимость показателей системной эндотоксинемии в атерогенезе // Физиология человека. - 2019. - Т.45. - N°5. - С. 99-109.

17. Wiedermann C.J., Kiechl S., Dunzendorfer S.,

et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study// J Am Coll Cardiol. – 1999. – Vol.34. - N7. – P.1975-1981

18. Халафян А.А., Елисеева Л.Н., Сафонова С.Г., Фищенко Д.В. Определение функционального класса хронической сердечной недостаточности у больных, страдающих ишемической болезнью сердца// Успехи современного естествознания. – 2006. - N°11. – С. 16-18.

19. Покусаева Д. П., Аниховская И. А., Коробкова Л. А., Яковлев М. Ю. Возрастные и гендерные особенности показателей системной эндотоксинемии и их взаимосвязь с общепризнанными лабораторными факторами риска атеросклероза // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2019 - Т. 63 - N° 3 - С. 13-19.

20. Салахов И.М., Аниховская И.А., Майский И.А., и др. Нормативные показатели системной эндотоксинемии как базисный элемент определения роли липополисахаридов кишечной микрофлоры в общей патологии // Патогенез. – 2015. – Т.13. - N°1. – С.18-27

INTEGRAL INDICATORS OF SYSTEMIC ENDOTOXINEMIA IN PREDICTING THE COURSE OF ATHEROSCLEROSIS: PROSPECTS IN GERIATRICS

D.P. Pokusaeva^{1,2}

¹Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

²Clinical Diagnostic Society, Clinics of Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

Currently used models for assessing the risk of developing cardiovascular diseases are imperfect. To date, inflammatory is the leading theory of atherogenesis. From this perspective, it seems correct to study the role of endotoxin and evaluate the activity of anti-endotoxin immunity in atherogenesis. Conventional risk factors for the development of cardiovascular diseases did not allow us to assess the severity of atherosclerosis in any of the examined groups. Of these, age and arterial hypertension were of the greatest prognostic value. The most important theoretical achievement of the study is the confirmation of the leading (if not initiating) role of endotoxin in atherogenesis and the fact of the participation of antiendotoxin immunity in the realization of the pathogenic effect of endotoxin in the progression of atherosclerosis established on clinic. Indicators of systemic endotoxinemia can be used to predict the course of the atherosclerotic process and determine the high risk of progression of diseases of the atherosclerotic spectrum in patients of the older age group (from 52 years old).

ДИНАМИКА ИНТЕГРАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ И УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА, ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, г. Москва, ул. Балтийская д. 8

² ООО «Клинико-Диагностическое Общество» - Клиническая база ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 127083, г. Москва, ул. Нижняя Масловка, д.19

Введение. Атеросклероз является неотъемлемым спутником старения и приводит к развитию инфаркта миокарда и инсульта головного мозга, которые являются самой частой причиной смерти в экономически развитых странах [1]. Роль эндотоксина, представляющего собой липополисахарид (ЛПС), в атерогенезе и участие в липидном обмене подтверждена теоретической базой, клиническими и лабораторными исследованиями [2-18]. Большая часть работ оценивает только влияние концентрации ЛПС на прогрессирование атеросклероза, в то время как изучение роли системной эндотоксинемии (СЭЕ) в биологии человека невозможно без оценки активности антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) [19]. В связи с этим, в настоящем исследовании определение показателей СЭЕ включало в себя и оценку активности АЭИ с целью прогнозирования течения атеросклероза.

Материалы и методы. На клинической базе НИИ ОПП (г. Москва) нами было повторно обследовано 42 человека. Исследование проходило в два этапа. Первично все пациенты проходили опрос с учетом факторов риска прогрессирования атеросклероза (пол, возраст, степень артериальной гипертензии, курение); дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий (БЦА) УЗИ-сканером MEDISON SA9900 (Южная Корея); лабораторное исследование параметров крови: липидный профиль (биохимический анализатор «StatFax 3300», США; реактивы «Analyticon», Германия) и показатели СЭЕ [20] с помощью авторских методов исследования (Патенты РФ: 2011993, 2169367), которые позволяют определять концентрацию ЛПС в крови и активность АЭИ. Критерии включения в исследование были: добровольное согласие, отсутствие острых заболеваний, оперативных вмешательств и травм в течение не менее месяца от исследования, отсутствие в анамнезе инфаркта миокарда, инсульта, сахарного диабета, почечной или сердечной недостаточности, не принимающие противовоспалительные или липид-снижающие препараты. Пациенты оценивали себя как здоровые.

Следующим этапом было наблюдение за 42 пациентами через 18-24 месяца от первого посещения. Паци-

енты были без значимых изменений в образе жизни. Из числа всех обследуемых не было пациентов с развитием фатальных осложнений или появлением клинических симптомов болезней атеросклеротической природы.

Статистическая обработка проводилась с использованием программ Statistica 10 и SAS JMP 11. Сравнения групп в динамике по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Вилкоксона. Статистическая значимость была определена на уровне $p < 0.05$.

Результаты. Пациенты были разделены на три группы при повторном осмотре в зависимости от динамики ультразвуковых изменений стенки артерий. Мы оценивали процесс атерогенеза с позиции воспаления, поэтому сравнение происходило по конкретным участкам артерии, где в прошлых исследованиях были выявлены изменения. Для пациентов из группы «Улучшение» (8 человек) было характерно или снижение степени стенозирования более чем на 5% от первичной точки исследования, или нормализация структуры стенки с визуализацией анэхогенного слоя медиа при повторном осмотре. У пациентов из группы «Ухудшение» (10 человек) отмечалось или формирование атеросклеротической бляшки для обследуемых из группы с исходным утолщенным комплексом интима-медиа, или нарастание степени стенозирования более 5% от исходного состояния для пациентов с наличием атеросклеротической бляшки, или нарушение трехслойной структуры с развитием уплотнения и утолщения стенки для пациентов с интактной стенкой при первичном наблюдении. Третью группу «Без изменений» (24 человека) составляли пациенты без динамических изменений стенки БЦА. Следует отметить, что в течение 18-24 месяцев у пациентов с интактной стенкой не отмечалось прогрессирования атеросклероза с развитием атеросклеротической бляшки.

При сравнении пациентов из различных групп по показателям липидного профиля и факторам атерогенеза (артериальная гипертензия, курение, пол, возраст) что при первичном осмотре, что на втором этапе исследования статистически значимых различий выявлено не было. Показатели СЭЕ при первичном осмотре между группами не отличались. Однако, при повторном исследовании были отмечены различия по концентрации ЛПС и антителам (АТ) к гидрофобной части молекулы (АТ-ЛПС-ФОБ). Было отмечено, что ЛПС снизился до нормативных значений у всех пациентов из группы «Улучшение» (100%) и у большинства пациентов группы «Ухудшение» (70%). Степень снижения концентрации ЛПС в группе «Улучшение» максимальная и составила $-0,65[-0,79; -0,15]$ Ед/мл, в то время как в группе «Ухудшение» концентрация снизилась в два раза меньше $(-0,3[-1,21; 0,0])$ Ед/мл, хотя критерий статистической значимости не был достигнут ($p=0,058$). Концентрация АТ к ЛПС так же максимально снизилась у пациентов из группы «Улучшение»: к гидрофобной части динамика соста-

вила -61,0 [-135,0; 9,0] у.е.о.п., к гидрофильной части -31,0 [-124,75; 62,0] у.е.о.п. В группе «Ухудшение» дельта АТ-ЛПС-ФОВ имела меньшую степень снижения, а к гидрофильной и вовсе положительный прирост. В группе «Без динамики» дельта по ЛПС отсутствует (0,0 [-0,3; 0,6] Ед/мл), а по концентрации АТ к ЛПС отмечается прирост обоих показателей.

Заключение. Атерогенное действие избытка ЛПС в общем кровотоке реализуется при недостаточности АЭИ, главным проявлением которой является дефицит АТ-ЛПС-ФОВ, которая несёт в себе весь спектр общих биологических свойств молекулы. Проспективное наблюдение пациентов обнаружило наличие благоприятного прогноза течения атеросклеротического процесса при снижении концентрации ЛПС и нормализации активности АЭИ. Сочетание таких факторов, как снижение концентрации ЛПС при наблюдаемом уменьшении уровня АТ-ЛПС-ФОВ, отражает реакцию АЭИ на эндотоксиновую агрессию и может объяснять волнообразный характер атеросклероза [21]. Надеемся, что дальнейшее динамическое наблюдение за пациентами (на протяжении 2-х и более лет) позволит подтвердить логарифмическое влияние концентрации ЛПС и АТ к ЛПС на показатели липидного профиля и, соответственно, важную роль активности АЭИ в предупреждении прогрессирования атеросклеротического процесса и/или его регресса. Результаты исследования могут стать основой для создания рациональных схем ведения пациентов без клинических проявлений заболевания, что способно обеспечить повышение эффективности диагностики и профилактики болезней атеросклеротической природы при снижении материальных затрат.

Исследование пациентов было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в редакции 1996 г. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Anderson T.J., Gregoire J., Hegele R.A., et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult // *Can J Cardiol.* – 2013. – Vol. 29. – №2. – p.151-167.
2. Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый шок // *Казанский медицинский журнал.* - 1987. - Т.68. - №3. - С. 207-2011.
2. Yakovlev M.Yu. Elements of Endotoxin Theory of Human Physiology and Pathology: «Systemic Endotoxemia», «Endotoxin Aggression» and «Endotoxin Insufficiency?» // *J. of Endotoxin Research.* – 2000. – Vol.6. – №2. – P. 121
3. Anikhovskaya I.A., Golyshchev I.S., Tebloev I.K., Yakovlev M.Y. The Role of Endotoxin Aggression in Pathogenesis of Acute Myocardial Infarction// *Human Physiology.*-2014.-Vol.40.-№3.-P.348-351.
4. Чижиков Н.В., Лиходед В.Г., Светухин А.М., Яковлев М.Ю. Эндотоксин кишечной микрофлоры в клинике и патогенезе хронической ишемии нижних конечностей. Пенза. 2002.
5. Савельев В.С., Петухов В.А., Ан Е.С., и др. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и дисметаболических последствиях перитонита // *Российский Медицинский Журнал.* – 2009. – Т.17. - №14. – С. 881-890.
6. Miller M.A., McTernan P.G., Harte A.L., et al. Ethnic and sex differences in circulating endotoxin levels: a novel marker of atherosclerotic and cardiovascular risk in a British multi-ethnic population// *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol.203. – P. 494–502
7. McIntyre C.W., Harrison L.E., Eldehni M.T., et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease// *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2011. – Vol.6. - №1. – P.133-141
8. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C., et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice// *Diabetes* – 2008. – Vol.57. – P. 1470–1481
9. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Volkov I.E. and Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus // *Human Physiology.*- 2011.- Vol. 37.- № 2.-P. 247.
10. Neves A.L., Coelho J., Couto L., et al. Metabolic endotoxemia: a molecular link between obesity and cardiovascular risk// *J Mol Endocrinol.* – 2013. – Vol. 51. - № 2. – P.R51-64
11. Яковлев М.Ю. Воспоминания о лучшем или об истоках эндотоксиновой теории // *Актуальные проблемы общей патологии. Юбилейная научно-практическая конференция.* - Казань. - 2015. - С.68-79
12. Gnauck A., Lentle R.G., Kruger M.C. The characteristics and function of bacterial lipopolysaccharides and their endotoxic potential in humans// *Int Rev Immunol.* - 2015. – Vol.35. - № 3. – P.189-218
13. Horseman M.A., Surani S., Bowman J.D. Endotoxin, toll-like receptor-4, and atherosclerotic heart disease// *Current Cardiology Reviews.* – 2017. – Vol.13. - №2. – P.86-93
14. Покусаева Д.П. Механизмы влияния системной эндотоксинемии на развитие и течение атеросклероза на клеточном, системном и организменном уровнях // *Патогенез.* – 2018 – Т.16. - №2. – С.12-22
15. Покусаева Д.П., Аниховская И.А, Коробкова Л.А., Яковлев М.Ю. Коррелятивные взаимосвязи между показателями системной эндотоксинемии и липидного профиля у пациентов без клинических проявлений атеросклероза // *Патогенез.* – 2018. – Т.16. - №4. – С.182-185
16. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б., Левченко С.В., Ефремов Л.И. Эндотоксин и дисфункция эндотелия

у больных сердечной недостаточностью // Терапия. – 2017. – Т.13. - №3. – С. 56–61.

17. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко и др. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы // Патогенез. – 2019. - Т.17. - №1. - С.4-17.

18. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и воспаление// Дерматовенерология. Национальное руководство (краткое издание). М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2013. - Глава 8, с.70-76

19. Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Способ диагностики скрытопротекающих заболеваний на основании показателей системной эндотоксинемии // Патент на изобретение RUS 2609763

20. D.P. Pokusaeva, I.A. Anikhovskaya, L.A. Korobkova, et al. Prognostic Importance of Systemic Endotoxemia Indicators in Atherogenesis. - Human Physiology. - 2019. - Vol.45. - №5. - P. 543-551

DYNAMICS OF INTEGRAL INDICATORS OF SYSTEMIC ENDOTOXINEMIA AND ULTRASOUND MANIFESTATIONS OF ATHEROSCLEROSIS, THEM INTERRELATION

D.P. Pokusaeva^{1,2}

¹Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

²Clinical Diagnostic Society, Clinics of Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

The atherogenic effect of an excess of endotoxin in the general bloodstream is realized with deficiency of anti-endotoxin immunity, the main manifestation of which is a deficiency of antibodies to the hydrophobic part of the endotoxin molecule, which carries the main spectrum of general biological properties. Prospective observation of patients revealed a favorable prognosis of the course of the atherosclerotic process when a decrease in the concentration of endotoxin and normalization of the activity of anti-endotoxin immunity. The results of the study can be used to create rational schemes for treating patients and preventing diseases of an atherosclerotic nature.

A.C. Paц

РАЦИОНАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ – ВАЖНЫЙ ФАКТОР ДОЛГОЛЕТИЯ

Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Реферат. Во всем мире наблюдается тенденция к увеличению продолжительности жизни человека. Согласно исследованиям, диета является важным фактором долголетия. Эпидемиологические данные позволяют сделать вывод о том, что питание, сбалансированное по составу белков, жиров, углеводов и микроэлементов может приводить к сокращению смертности от различных хронических заболеваний, в том числе связанных и с возрастом. Однако важен не только баланс определенных компонентов диеты, но и их источники. Поэтому особое внимание привлекают разработки и рекомендации по разнообразным диетам и способам рационального питания.

Ключевые слова: рациональное питание, диеты, ограничение калорий, долголетие.

Одним из видов рационального питания является средиземноморская диета. В основе данной диеты лежит употребление в пищу большого количества овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов, умеренное употребление рыбы, молочных продуктов и красного вина и минимальное употребление мясных продуктов. Кроме того, в рационе обязательно присутствует оливковое масло. Эпидемиологические данные показали, что приверженность средиземноморскому способу питания связана с более низким риском смертности и развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Эффект средиземноморской диеты проявляется в снижении уровня липидов в крови, маркеров воспалительного и окислительного стресса, повышения чувствительности к инсулину, улучшении эндотелиальной функции и антитромботической функции [2]. Такой механизм действия этого способа питания может быть связан с наличием в рационе высокого уровня биологически активных ингредиентов, таких как полифенолы, моно- и полиненасыщенные жирные кислоты, каротиноиды, витамин С и фолиевая кислота.

Другим распространенным видом рационального питания является вегетарианская диета. Такое питание включает в себя большое количество растительной пищи, умеренное употребление молочных продуктов и отказ от пищи животного происхождения. Некоторые варианты вегетарианской диеты могут исключать и молочные продукты. Согласно исследованиям, вегетарианцы имеют более низкие показатели смертности по сравнению с невегетарианцами, а также более низкие риски развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [3].

Также особого внимания заслуживает способ питания жителей острова Окинава, которые живут дольше, чем жители остальной Японии, и имеют самый

высокий процент столетних людей. Согласно некоторым данным, это связано с тем, что жители Окинавы потребляют на 40% меньше калорий по сравнению с Западными странами и на 20% меньше, чем жители Японии в целом [4]. При этом их ежедневный рацион состоит преимущественно из растительной пищи, рыбы и морепродуктов.

Таким образом, все вышеперечисленные способы питания обладают определенной спецификой, но имеют одно общее свойство – низкое число калорий. В настоящее время ограниченная по калорийности диета (ОКД) является одним из важных геропротекторных способов, приводящих к увеличению продолжительности жизни и способствующих снижению частоты развития хронических заболеваний. В результате ряда исследований было выявлено, при соблюдении ОКД снижался уровень холестерина, глюкозы, инсулина, систолического и артериального давления, а также значительно минимизировался риск развития метаболического синдрома и ишемической болезни сердца [5].

В ходе двухлетнего исследования CALERIE, которое проводилось Национальным институтом старения США, было выявлено, что соблюдение ОКД положительно влияет на сердечно-сосудистую систему и вызывает значительное снижение кардиометаболических факторов риска, а также улучшает показатели холестерина, С-креативного белка, индекса чувствительности к инсулину и метаболического синдрома [6]. Это позволило предположить, что практика умеренного ограничения калорий положительно влияет на здоровье людей молодого и среднего возраста в долгосрочной перспективе. Следовательно, ОКД может замедлить биологическое старение [7].

Однако несмотря на положительные результаты по использованию ОКД следует учитывать, что существуют и отрицательные эффекты такого питания. Например, у животных наблюдалось тревожное поведение, отмечались случаи фертильности.

Таким образом, ОКД, как вид рационального питания, может быть эффективным способом для улучшения состояния здоровья, однако необходимо соблюдать определенные правила, прежде всего, ограничение калорийности питания не должно быть ниже 20-30%. Кроме того, длительное ОКД может приводить к снижению минеральной плотности костной ткани, увеличению риска переломов и периода заживления ран. Поэтому следует проводить дальнейшие исследования по изучению эффектов ОКД, чтобы получить ответы на основные вопросы: как долго можно придерживаться такой диеты, существует ли возрастной предел использования ОКД, какие составляющие диеты можно сокращать без вреда для организма и ряд других. Однако помимо изучения особенностей и механизмов ОКД, важным направлением является поиск миметиков ограниченной по калорийности диеты, что позволит избежать ряда негативных последствий ОКД и будет эффективным для повышения качества и увеличения продолжительности активной жизни.

Литература

1. Sofi F., Abbate R., Gensini G.F., Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 92. P. 1189–1196. doi: 10.3945/ajcn.2010.29673
2. Schwingshackl L., Morze J., Hoffmann G. Mediterranean diet and health status: active ingredients and pharmacological mechanisms. // *Br J Pharmacol.* 2019. P. 1-17. doi: 10.1111/bph.14778.
3. Dinu M., Abbate R., Gensini G.F., et al. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. // *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017. Vol. 57, № 17. P. 3640-3649. doi: 10.1080/10408398.2016.1138447.
4. Shao A., Drownosk A., Willcox D.C., et al. Optimal nutrition and ever-changing dietary landscape: A conference report. // *Eur. J. Nutr.* 2017. Vol. 56. P. 1–21. doi: 10.1007/s00394-017-1460-9.
5. Fontana L., Meyer T.E., Klein S., Holloszy J.O. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans // *Proc. Nat. Acad. Sci USA.* – 2004. – Vol. 101. – P. 6659-6663.
6. Kraus W.E., Bhapkar M., Huffman K.M. et al. CALERIE Investigators 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019. pii: S2213-8587(19)30151-2. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30151-2.
7. Belsky D.W., Huffman K.M., Pieper C.F., et al. Change in the Rate of Biological Aging in Response to Caloric Restriction: CALERIE Biobank Analysis. // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017. Vol. 73, № 1. P. 4-10. doi: 10.1093/gerona/glx096

A.S. Ratc

RATIONAL NUTRITION IS AN IMPORTANT LONGEVITY FACTOR

Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, pr. Dynamo, 3

Abstract. There is a worldwide trend to increase human life longevity. According to studies, diet is an important longevity factor. Epidemiological data permit the conclusion that well-balanced diet (according to proteins, fats, carbohydrates, and microelements) may lead to mortality reduction from various chronic diseases, including ageing-related. However, not only the balance of certain diet components is important, but their sources, too. Therefore, formulations and recommendations on various diets and ways of rational nutrition attract particular attention.

Key words: rational nutrition, diets, calorie restriction, longevity.

ПРОДУКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ В РФ: ГОСУДАРСТВЕННОЕ УПРАВЛЕНИЕ И НОРМАТИВНЫЕ АСПЕКТЫ

РАНХиГС, 82 стр. 1, проспект Вернадского, г. Москва,
119571, Российская Федерация,
Sinyugin230969@yandex.ru

Рассмотрим прежде всего нормативный аспект. Термин «продуктивное долголетие» является новым для нормативной базы РФ. Данный термин основывается на п. 3а, абзац 2 Указа Президента РФ от 7 мая 2018 г. «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» [1]. В данном пункте Указа поставлена цель обеспечить увеличение ожидаемой продолжительности здоровой жизни до 67 лет к 2024 г. Указанная цель должна быть соотнесена с термином «продуктивное долголетие». Также в п. 3б абзац 4 данного Указа поставлена задача по разработке и реализации программы системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения [1], что, по нашему мнению, также является инструментом обеспечения продуктивного долголетия.

Вторым важным документом с точки зрения нормативного аспекта продуктивного долголетия является Федеральный закон от 03.10.2018 № 350-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам назначения и выплаты пенсий» [2]. Данный Федеральный закон закрепил повышение пенсионного возраста для женщин до 60 лет и для мужчин до 65 лет, тем самым законодательно определив задачу по обеспечению продуктивного долголетия, признавая, что нашей стране важны трудовые ресурсы и опыт старшего поколения.

Необходимо отметить, что готовящийся к принятию Федеральный закон РФ по вопросам социального бизнеса [3] также может стать важной предпосылкой и инструментом для достижения продуктивного долголетия. При этом граждане старшего поколения могут быть как организаторами социального бизнеса, так и получателями услуг социального бизнеса.

В настоящий момент только создается основополагающая терминология в рассматриваемой сфере. Так на совещании у Председателя Правительства Российской Федерации 17 мая 2019 г. о ходе реализации федерального проекта «Старшее поколение» национального проекта «Демография» в п. 9а упоминается термин «активное долголетие» [4]. Таким образом, ученым и практикам еще предстоит доработать и нормативно закрепить терминологический аппарат в данной сфере. Прежде всего для того, чтобы он был ясен и понятен людям старшего поколения, для кого он и предназначен.

В отношении содержательного наполнения термина

«продуктивное долголетие» (или активное долголетие) с точки зрения государственного управления. Предлагается закрепить признаки такого долголетия. В качестве основных признаков и потенциально ответственных федеральных органов исполнительной власти за них можно выделить следующее:

А) востребованность в обществе, включая трудовые отношения (возможно новые налоговые льготы для работодателей), общественные проекты и другие социальные «маяки», свидетельствующие о востребованности данного гражданина – Минтруд РФ, Минпромторг РФ;

Б) качественная медицинская помощь и профилактика, прежде всего на основе системы разветвленной геронтологической службы – Минздрав РФ;

В) социальные гарантии в старости, включая качественную систему долговременного ухода, качественные дома престарелых, обязательства со стороны детей, то, что по сути формирует «уверенность в завтрашнем дне» - Минтруд РФ;

Г) бесплатный доступ к спортивным сооружениям для людей старшего поколения, включая максимально доступные возможности занятий спортом во дворах, на стадионах, в школах – Минспорт РФ;

Д) возможности получения специального питания, диетологических рекомендаций для людей старшего поколения – Минсельхоз, Минздрав;

Е) возможности получения новых навыков, прежде всего в сфере цифровой экономики и финансовой грамотности – Минцифраз РФ и Центральный банк РФ;

Ж) финансовые ресурсы для обеспечения продуктивного долголетия на всех уровнях бюджетной системы РФ, включая федеральный бюджет, бюджеты субъектов Федерации и муниципалитетов, стимулирование корпоративных программ и накоплений граждан для обеспечения продуктивного долголетия – Минэкономразвития и Минфин РФ.

З) культура продуктивного долголетия, которая в доступном просветительском виде должны быть донесена до каждого пожилого человека – Минцифраз, Минтруд, Минздрав, Минкульт России.

Еще один важный аспект, требующий урегулирования, на основе каких критериев будет измеряться продуктивность долголетия. Здесь также имеется несколько подходов: (1) на основе увеличения ожидаемой продолжительности здоровой жизни; (2) на основе увеличения количества трудоспособного населения в возрасте до 60-65 лет; (3) на основе опросов людей старшего поколения об удовлетворенности условиями жизни (4) на основе достижения значимых социальных целей, например, по воспитанию детей, и другие подходы. Представляется, что определение критериев оценки успешности продуктивности долголетия также необходимо для реализации данной задачи в РФ.

Таким образом, продуктивное долголетие можно определить – как инструмент реализации национальной цели Российской Федерации по увеличе-

нию ожидаемой продолжительности здоровой жизни пожилых людей, предусматривающий, прежде всего, их востребованность в обществе, качественную медицинскую помощь и профилактику, социальные гарантии, возможности занятия спортом, получение специального питания, развитие новых навыков на основе знаний культуры продуктивного долголетия и при наличии соответствующих финансовых ресурсов, прежде всего в бюджетной системе РФ.

Следующий вопрос после понятийного аппарата и нормативного закрепления — это организация государственного управления для обеспечения активного долголетия. Нельзя не согласиться, что достижение целей продуктивного долголетия требует межведомственного взаимодействия как на федеральном, так и на региональном уровне.

Представляется важным рассмотреть вопрос о создании координационных органов на федеральном и региональном уровне для разработки, а также реализации программ продуктивного долголетия. Помимо координационного органа высокого уровня представляется необходимым наличие межведомственного проектного офиса по данному направлению для работы в ежедневном режиме. К работе в данном проектом офисе могут быть привлечены также эксперты, ученые, представители общественных организаций, представители бизнеса. Важнейшей составляющей в этой работе должны стать представители муниципалитетов, так как именно они являются тем «замыкающим» звеном, которое доходит до каждого. В данном случае важно личное общение с каждым пожилым гражданином с целью разъяснить для него возможности для него от участия в данной программе. При этом с учетом общего уровня жизни пожилых людей важно, чтобы большинство возможностей были для них бесплатными.

Если с федерального уровня могут быть оттранслированы нормативные акты, показатели эффективности программ, доведены лучшие практики, то на площадке проектных офисов могут регулярно готовиться новые региональные и муниципальные инициативы (например, программа зеленых насаждений и многие другие).

Системным инструментом являются программы по данному направлению, содержащие комплекс мероприятий и ответственных для достижения поставленных целей. Так важным шагом стало поручение Председателя Правительства РФ Медведева Д.А. по итогам совещания 17 мая 2019 г. – п 9а : «Высшим должностным лицам субъектов РФ – утвердить региональные программы, направленные на укрепление здоровья, увеличение периода активного долголетия и продолжительности здоровой жизни граждан старшего поколения...»[4].

Рассматривая вопрос о ресурсах по реализации данной программы, необходимо отметить, что она не требует больших капиталовложений. Важно грамотно организовать использование уже существующих

ресурсов в целях программы – например, имеющиеся медицинские мощности или спортивные учреждения или задействовать студентов спортивных и иных ВУЗов для организации занятий с пожилыми гражданами. Также по решению Правительства РФ на федеральный проект «Старшее поколение» будет выделено 100 миллиардов рублей [5]. Это в среднем чуть более 1 млрд. рублей на один субъект Федерации. Поэтому крайне важно рационально расходовать эти деньги, имея обратную связь непосредственно от бенефициаров данной программы - старшего поколения. Важны также темпы реализации мероприятий «майского» указа Президента, ведь только к 12 декабря 2019 года (через полтора года после принятия Указа) ожидается свод принятых региональных программ в Минтруде РФ.

Представляет интерес создание федерального и региональных информационных порталов по реализации программ активного долголетия, где в формате «единого окна» наши представители старшего поколения могли бы получать достоверную и оперативную информацию о всех возможностях для них в рамках данного проекта. При этом пользователями данного портала могли бы быть и дети пожилых граждан, и социальные работники, и другие заинтересованные лица.

Однако уже можно отметить, что в России имеются эффективные примеры региональных программ. Так проект Мэра г. Москвы «Московское долголетие» [6] уже получил достойную оценку в обществе и предлагает новые возможности старшему поколению – свыше 55 лет укрепить здоровье, получить новые знания и творческое развитие.

В заключение необходимо напомнить требование Президента РФ Путина В.В., адресованное на совещании по исполнению национальных проектов 8 мая 2019 г. управленцам всех уровней : «Гражданам важен результат, и не в отдаленном будущем, а сейчас... Обращаюсь ко всем должностным лицам, которые отвечают за реализацию национальных проектов : нужно предъявлять людям плоды своей работы, те самые понятные, осязаемые изменения, которые улучшают жизнь российских семей, каждого человека» [7].

1. Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» - kremlin.ru/события/07.05.2018.

2. Федеральный закон от 03.10.2018 № 350-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам назначения и выплаты пенсий» - «Российская газета», 5 октября 2018 г. № 223.

3. «О внесении изменений в Федеральный закон «О развитии малого и среднего предпринимательства в РФ» - дума.gov.ru/09.07.2019.

4. О решениях по итогам совещания у Дмитрия Медведева о ходе реализации федерального проекта «Старшее поколение» национального проекта «Де-

мография» - government.ru/Поручения и их выполнение/27.05.2019.

5. Кузьмин Владимир - «Активные годы»/rg.ru/17.05.2019.

6. Московское долголетие - mos.ru.

7. Стенограмма заседания Совета по стратегическому развитию и национальным проектам kremlin.ru/08.05.2019.

Professor Viacheslav Sinyugin

PRODDUCTIVE LONGEVITY IN RF: PUBLIC ADMINISTRATION AND REGULATORY ASPECTS

RANEPА, 82 buid. 1, Vernadskogo av., Moscow, 119571, Russia Federation
Sinyugin230969@yandex.ru

Term «Prodductive longevity» is new to regulatory framework of Russia. He is based on paragraph 3a, point 2 Presidential Decree from 7 May 2018 «On national goals and strategic development objectives of Russia until 2024» [1]. In this paragraph, the goal was to ensure an increase in the expected duration of life up to 67 years by 2024. This goal should be related to the term «prodductive longevity». Also, in paragraph 3b point 4 of this Presidential Decree, the task was set to develop and implement a program of system support and raising the quality of life for citizens of the older generation [1], which in our opinion is also a tool for ensuring prodductive longevity. Prodductive longevity can be defined as a tool for realizing the national goal of Russia to increase the expectation of healthy life expectancy for older people, providing above all, their relevance in society, natural health care and prevention, social guarantees, opportunities for sports, getting special nutrition, developing new skills on based on a culture of prodductive longevity and, with ability of appropriate financial resources, has always been in the budget system of Russia.

Е.А. Спиридонов,¹ Р.И. Жданов^{1,2}

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, С УЧЕТОМ ИХ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ БИОРИТМОВ

¹ФГБОУ ВО Московский педагогический государственный университет, Москва, 119991

²Институт фундаментальной медицины и биологии, Общеуниверситетская кафедра физвоспитания и спорта, Казанский федеральный университет, ул. Кремлевская 18 Казань 420008

Аннотация. Представлены практические результаты реабилитации лиц, страдающих сердечно сосудисты-

ми заболеваниями, для увеличения вероятности их продуктивного долголетия. Пациентам была успешно применена восстановительная терапия физиоментальным комплексом по авторской методике. Рекомендации по занятиям осуществлялись с учетом фаз индивидуальных биоритмов. Дана оценка роли неучтенных факторов в виде индивидуальных биологических ритмов и физических упражнений. Реабилитация при сердечно-сосудистых заболеваниях проходит эффективнее, если учитывать фазы индивидуальных биоритмов.

Ключевые слова: лечебная физическая культура, положительный и отрицательный резонанс, сердечно-сосудистые заболевания, адаптация.

Введение. Важнейшей проблемой современной кардиологии остается неуклонное увеличение количества больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ) являются одной из главных причин инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста, что придает проблеме восстановительного лечения не только медицинское, но и социальное значение, увеличивая возможность продуктивного долголетия. Разработка и внедрение в клиническую практику немедикаментозных методов восстановительной медицины, основанных на стимуляции компенсаторных и регуляторных возможностей организма для повышения эффективности профилактики и лечения социальнозначимых заболеваний, является одной из важнейших медико-социальных проблем (Пономаренко В.А., 2004; Разумов А.Н., 2006). При существующем пристальном внимании к сердечно-сосудистым расстройствам, у нас недостаточно разработаны система физической реабилитации и реабилитационно-оздоровительные программы, позволяющие вернуть пациента к полноценной жизни [1]. В восстановительной медицине используются различные подходы к реабилитации (медицинской, социальной, психологической и физической) и существует понимание разнонаправленности применяемых средств реабилитации и необходимости их системного использования. Основные принципы реабилитации, отражающие главные аспекты этой сложной проблемы, сформулированы ещё М.М. Кабановым (1969, 1973), причем их реализация возможна, только с учетом индивидуальных особенностей организма [2]. Недостаток в литературе систематизированных сведений о применении лечебной гимнастики и реабилитационно-оздоровительных программ в лечебно-профилактических учреждениях серьезно ограничивает возможности оценки их эффективности и затрудняет выработку стандартов восстановительной терапии (реабилитации) применительно к сердечно-сосудистым заболеваниям [3, 4]. Цель исследования. Повышение эффективности реабилитационно-восстановительных мероприятий при сердечно-сосудистой патологии с использованием двигательной терапии на основе оригинального физиоментального комплекса. Методика и протокол

исследования. Всего в клиническом исследовании в разное время приняли участие 112 человек. Они были разбиты на две группы по 56 человек. В основном пациенты имели следующие диагнозы: артериальная гипертензия I - II степени с фактором риска 3-4, с отсутствующей недостаточностью кровообращения; ИБС, стенокардия напряжения; гипертрофия желудочков, уплотнение стенок аорты; миокардиодистрофия, состояние после перенесённого инфаркта миокарда (23 пациента). С пациентами первой группы проводились занятия с использованием физиоментального комплекса. Вторая группа пациентов занималась по утвержденным общепринятым рекомендациям лечебной физкультуры, ЛФК. Наблюдение в динамике включало исследование вариабельности сердечного ритма (ВСР) и фиксирование (в течении одного года) показателей адаптационно-ресурсного состояния, ПАРС (с оценками шкалы ПАРС: 1-3 – хорошее функциональное состояние организма (эустресс); 4-6 – удовлетворительное; 7-8 – низкое (дистресс); 9-10 – отсутствие резервов, перенапряжение), в периоды различных фаз (положительного или отрицательного резонанса (ОР) индивидуальных биоритмов (ИБР) [5]. В период реабилитации с пациентами первой группы проводились занятия по оригинальной авторской методике (Е.А. Спиридонов, 2006 [5]), заключающейся в создании индивидуального алгоритма занятий с градацией и критериями нагрузки. В работе представлены результаты, полученные только в период «отрицательного резонанса» (ОР) ИБР. Результаты и их обсуждение. На первом этапе исследования было определено влияние фазы биоритмов, а именно, их отрицательного резонанса, на процесс восстановления при сердечно-сосудистой патологии. Проводился анализ показателей ПАРС при учете двух или трех ИБР. Отрицательный резонанс ИБР, характеризуется совпадением фаз спада циркадианного (околосуточного, СИБР), циркавигинтидианного (околомесячного, МИБР) и циркануального (окологодичного, сезонного, ГИБР) [2]. В период ОР все три ритма характеризуются отрицательными значениями (спадом), что является дополнительным стрессором и дополнительной нагрузкой на адаптационные возможности организма. Полученные результаты представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1.

Показатели ПАРС в периоды отрицательного резонанса с учетом двух (СИБР и МИБР) или трех ИБР

№ групп	Показатели ПАРС				Разница ПАРС при учете двух или трех ИБР		Разница ПАРС	
	2 ИБР*		3 ИБР*		до занятия	после занятия	2ИБР	3ИБР
	до занятия	после занятия	до занятия	после занятия				
1	5,4	6,3	5,9	7,3	0,4	1,0	0,9*	1,4*
2	5,6	6,2	5,8	7,1	0,6	0,9	0,6*	1,3*

Примечание: 2 ИБР – учет резонанса и диссонанса двух биоритмов - суточного и месячного; 3 ИБР – учет резонанса и диссонанса трех биоритмов – суточного, месячного и сезонного; * - достоверны различия между значениями при $p < 0,05$

Из данных таблицы 1 следует, что влияние учета ИБР при ОР выражается в повышении величины показателя

ПАРС для фазы снижения трех ИБР при анализе параметров до занятий, после занятий и средних показателей учета двух и трех ИБР. Это может свидетельствовать о напряжении организма (до занятия) и меньшей переносимости нагрузки (после занятия), в период отрицательного резонанса ($p < 0,05$).

На втором этапе исследования проведен анализ влияния отрицательного резонанса двух или трех ИБР на различных этапах реабилитационно-восстановительных занятий. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Показатели ПАРС в периоды отрицательного резонанса на каждом этапе терапии физиоментальным комплексом с учетом двух и трех ИБР

Этапы занятий	Показатели ПАРС								Разница ПАРС 1 и 2 группы			
	2 ИБР				3 ИБР				2 ИБР		3 ИБР	
	до занятия		после занятия		до занятия		после занятия					
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1 этап	5,7	5,4	6,5	6,4	5,5	5,4	6,8	6,9	0,3	0,1	0,1	0,1
2 этап	5,3	5,1	6,3	6,9	5,1	5,3	6,3	7,2	0,2	0,6	0,2	0,9
3 этап	4,6	5,6	6,1	6,7	4,9	5,6	6,6	7,7	1,0*	0,6*	0,7*	1,1*
4 этап	4,3	5,3	5,9	7,0	4,9	5,7	6,1	7,3	1,0*	1,1*	0,8*	1,2*
5 этап	3,6	5,6	5,6	7,1	4,1	5,5	5,9	7,1	2,0*	1,5*	1,4*	1,2*

Примечание: 2 ИБР – учет резонанса и диссонанса двух биоритмов СИБР и МИБР; 3 ИБР – учет резонанса и диссонанса трех биоритмов; 1 – первая группа; 2 – вторая группа; * - достоверны различия между значениями при $p < 0,05$

Из данных таблицы 2 следует, что показатели ПАРС первой группы пациентов при отрицательном резонансе двух ИБР ($p < 0,05$) от этапа «до занятий» к этапу улучшаются. Разница значений между группами (до и после занятий) ОР двух и трех ИБР также увеличивается от этапа к этапу. Это свидетельствует в пользу положительного влияния терапии физиоментальным комплексом на восстановление организма. Разница показателей и их изменения («после занятий») на первом и втором этапе является недостоверной ($p > 0,05$), что говорит о незначительном влиянии отрицательного резонанса на этих этапах. Влияние ОР усиливается ($p < 0,05$) на последующих этапах, которые включают в себя увеличение нагрузки для повышения адаптационных возможностей организма пациентов. Таким образом, отрицательный резонанс следует рассматривать как дополнительный стрессор; при этом в совокупности с другими стрессорами (болезнь и нагрузка) его влияние на организм возрастает, усиливая конечный результат. Такая же тенденция сохраняется при отрицательном резонансе трех ИБР ($p < 0,05$). Анализ показателей «после занятия» для учета трех ИБР свидетельствует о достоверном снижении адаптационных возможностей (дистресс) по сравнению с учетом двух ИБР ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что в первой группе (со второго этапа) нагрузка имеет значительные отличия от занятий второй группы, что отражается в общем объеме

аэробной работы (временной и нагрузочный параметр), в амплитудных показателях (силовых упражнений и упражнений с сопротивлением), а также в количестве и качестве выполняемых общеразвивающих упражнений.

ВЫВОДЫ:

1. Учет индивидуальных биоритмов может определять успех реабилитационно-восстановительных мероприятий при сердечно-сосудистых патологиях.

2. Отрицательный резонанс ИБР является дополнительным, обычно не учитываемым стрессором и оказывает определяющее влияние на восстановление организма при реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

3. Реабилитация при сердечно-сосудистых заболеваниях проходит эффективнее, если учитывать фазы ИБР.

Исследования с пациентами были проведены в соответствии и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской организации в редакции 1996 г. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Заболевания сердца и реабилитация / Под ред. М.Л. Поллока, О.Х. Шмидта. - К.: Олимпийская литература, 2000. - 500 с. 2. «Реабилитация при заболеваниях сердца и суставов [Электронный ресурс] : руководство / Носков С.М, Маргазин В.А., Шкрёбо А.Н. и др. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - (Серия «Библиотека врача-специалиста»).» - <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970413647.html> 3. Смоленский А.В. Состояния повышенного риска сердечно-сосудистой патологии в практике спортивной медицины: учебное пособие / А.В. Смоленский, Е.Ю. Андриянова, А.В. Михайлова. - М.: Физическая культура, 2005. - 152 с. 4. Спиридонов Е.А. и Жданов Р.И. Об эффективности управления процессами оздоровления и здоровьесбережения: опыт анализа // Проблемы соц.гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2016. № 3. – С. 25-32. 5. Спиридонов Е.А. Модели функционирования организма спортсменов в экстремальных условиях спортивной деятельности: дисс. докт. пед. наук / Спиридонов Е.А., Алматы, 2010. – 297 с.

E.A. Spiridonov and R.I. Zhdanov

RESTORATIVE THERAPY OF PATIENTS WITH DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM TAKING INTO ACCOUNT THEIR PERSONAL BIORITMS

Moscow State Pedagogical University, Moscow 119991
Russian Federation

The article presents the practical results of the rehabilitation of people suffering from cardiovascular diseases. Patients were successfully used for rehabilitation therapy with a physiological complex according to the author's technique. Recommendations for classes were

carried out taking into account the phases of personal biorhythms. The role of unaccounted factors in the form of individual biological rhythms and physical exercises is estimated. Rehabilitation for cardiovascular diseases is more effective, taking into account the phases of personal biorhythms.

Key words: physical therapy, positive and negative resonance, cardiovascular disease, adaptation

E.A. Spiridonov¹ and R.I. Zhdanov^{1,2}

ПРОГРАММА «ЭФФЕКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ» КАК ДОПОЛНЕНИЕ К АКТИВНОМУ И ПРОДУКТИВНОМУ ДОЛГОЛЕТИЮ

¹ Кафедра физвоспитания и здоровьесберегающих технологий и Институт перспективных исследований, Московский педагогический государственный университет, Москва 119991 e-mail: zrenad@gmail.com

² Институт фундаментальной медицины и биологии и Общеуниверситетская кафедра физвоспитания и спорта, Казанский федеральный университет, Казань 420008

Введение. Ставка на «высокие медицинские технологии» в развитии системы здравоохранения без учета врачебных традиций не позволяет кардинально улучшить состояние дел в проблеме повышения продолжительности жизни россиян [1]. Такой акцент в решении проблем здоровья человека уже привел к вытеснению из практики медучреждений одного из главных факторов долголетия – профилактики с живым врачебным общением, и резкому удорожанию медицинских услуг. В бурно развивающемся Китае считают, что низкий уровень здоровья населения является серьезным барьером для модернизации экономики и инновационного пути её развития. Там были приняты беспрецедентные меры по развитию своей китайской медицины (по сути профилактической), как первоосновы для всей системы современного здравоохранения страны. У знаменитой московской программы «Активное долголетие» есть и серьезный недостаток. Такой она автоматически может лишить права на полноценную жизнедеятельность огромное число людей, которые в силу ряда причин не могут быть физически активными, однако эффективно жить, трудиться и быть счастливыми они прекрасно могут. Для этого, ученые главного, биологического направления современной науки обязаны на основе результатов новейших исследований, технических и технологических разработок, выстраивать доступный и постоянно совершенствующийся фундамент реализации эффективного долголетия каждого человека, даже неизлечимо больного! Представляется актуальным и своевременным формирование и реализация в России Целевой Программы «ДОСТУПНОЕ ЭФФЕКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ». Главная идея программы

состоит в интеграции потенциалов государства, бизнеса и общества вокруг проблемы доступного эффективного долголетия россиян, как фундамента в реализации проектов, направленных на быстрое решение назревших экономических и социальных задач. Цель программы – на основе широкомасштабного внедрения во все отрасли жизнедеятельности человека инновационной биотехнологической экономики, создать в России мутуалистическую среду обитания (Мутуализм – это форма взаимоотношений организмов, при которых партнеры получают пользу. Отношениями мутуализма связаны организмы, не конкурирующие за ресурсы [2]) Мутуализм включает разнообразные формы сотрудничества – от облигатного (симметричного или асимметричного), при нарушении которого гибнут оба или один сотрудничающий партнер, до факультативного, которое помогает выживать партнерам, но не является для них обязательным (так называемая протокооперация), в которой у каждого жителя всех регионов появляется возможность в полной мере реализовать потенциал своего эффективного долголетия. Программа должна структурироваться по следующим направлениям: Популяризация принципов сознательного мутуализма среди населения с постепенным внедрением их в реальную жизнь современного общества; Мутуализация окружающей среды и жилищного строительства; Общероссийская сеть центров «доступного эффективного долголетия (ДЭД)», физиокогнитивной-терапии и др. Основным итогом реализации Программы ДЭД станут: - Радикально позитивное изменение парадигмы, как личностных и общественно-экономических отношений, так и отношения к окружающему миру; - Формирование принципиально новой системы решения медицинских и социальных проблем; - Необратимые демографические улучшения с ростом эффективного здоровья населения и его долголетия, в т.ч. профессиональные; - Сохранение кадров и решение проблем занятости. Основные Положения Концепции ДЭД: Доступное эффективное долголетие каждого человека, осуществимо при эволюционной устойчивости всего Человечества, которое может реализоваться только через количественное и качественное многообразие свойств живой материи на принципах Сознательного Мутуализма, когда обеспечивается наилучший уровень взаимных переходов Информации и Энергии. Приоритет шести составляющих человеческого долголетия, которые установила мировая геронтологическая наука: генетической, физической; психологической; социальной; духовной; материальной. Все продукты питания, лекарственные средства и другие товары, техника и технология, условия и образ жизни должны соответствовать требованиям Профилактической (оздоровительной) Медицины. Государство должно развить в каждом гражданине мотивацию крепкого здоровья и отучать от иждивенческого и потребительского отношения к здоровью. Специалисты должны находить всё новые и более эффективные

решения и технологии для оздоровительных мероприятий. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Спиридонов Е.А. и Жданов Р.И. Об эффективности управления процессами оздоровления и здоровьесбережения: опыт анализа // Проблемы соц.гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2016. № 3. – С. 25-32.
2. J.N. Holland, J.L. Bronstein. Mutualism // in: «Encyclopedia of Ecology». 2008. – P. 2485-2491 <https://doi.org/10.1016/B978-008045405-4.00673-X>

E.A. Spiridonov¹ and R.I. Zhdanov^{1,2}

PROGRAM «EFFECTIVE LONGEVITY» AS ADDITION TO ACTIVE AND PRODUCTIVE LONGEVITY ONES

¹All-University Chair of physical training and health saving technologies and Institute for Advanced Study, Moscow State Pedagogical University, Moscow 119991 d-j2@yandex.ru

²Institute of fundamental medicine and biology and All-University Chair of physical culture and sports, Kazan Federal University, Kazan 420008 e-mail: zrenad@gmail.com

It seems relevant and timely the formation and implementation across Russian Federation of the targeted program “ACCESSIBLE EFFECTIVE LONGEVITY”. The main idea of the program is to integrate the potentials of the State, business and society around the problem of affordable effective longevity of Russians, as a foundation in the implementation of projects aimed at the quickest solution of acute economic and social problems. The goal of the program is to create a mutualistic living environment in Russia on the basis of the large-scale implementation of innovative biological economies in all sectors of human life

УДК: 314.117:316.346.32-053.9(470 - 924.71)

Сухарева И.А., Русева А.Д.

ФАКТОРЫ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный Университет им. В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, 295051, Симферополь, бульвар Ленина 5/7.

В статье представлены анализ динамики числа долгожителей по возрасту за 2015 - 2017 годы и результаты социологического исследования факторов активного долголетия, основанного на серии интервью с долгожителями Республики Крым. Среди рассматриваемых

факторов наибольшую значимость и вклад в увеличение продолжительности жизни имеют не биологические и географические, а поведенческие факторы, такие как физическая активность, сбалансированное питание и правильный режим дня, отсутствие вредных привычек, вовлеченность в общественную деятельность и социальные связи, трудовая активность. Ключевые слова: долгожители, факторы долголетия, Республика Крым.

Введение. Согласно классификации ВОЗ группу долгожителей составляет население от 90 лет и старше. Подход к исследованию факторов, влияющих на уровень долголетия, выходит за рамки оценок распространенности определенных факторов риска, это комплексное исследование включающие в себя многоуровневый анализ. Так, многолетние исследования ученых подтверждают многокомпонентность факторов и неравномерность их влияния на продолжительность жизни человека [1,2]. Цель работы – проанализировать численность долгожителей в Республике Крым за 2015-2017 год, выявить наиболее важные факторы активного долголетия.

Материалы и методы. Были проанализированы численность долгожителей по полу и возрасту за 2015 - 2017 годы в Республике Крым и представлены результаты социологического исследования среди долгожителей Республики Крым (112 человек). Возраст опрошенных варьируется от 90 до 100 лет (женщины - 75%, мужчины - 25%). В основу исследования положен метод полустандартизованного интервью, который предполагает детальную разработку общего плана всей беседы, последовательность и конструкцию вопросов. Беседа интервьюера с респондентом проводилась по определённому плану с открытой записью ответов последнего. Главным критерием выбора респондентов являлась активность их жизни в столь преклонном возрасте.

Результаты. В Республике Крым за исследуемый период отмечается рост количества граждан в возрасте 90-99 лет, а количество долгожителей преодолевших 100 летний рубеж не изменилось (Рис.1).

Отмечается рост числа долгожителей 90-99 лет проживающих в городе(70%), что может подтверждать утверждение о существовании связи между численностью долгожителей и уровнем социально-экономического развития территорий[2]. Постепенное увеличение количества долгожителей среди сельского населения свидетельствует о развитии социально-экономических инфраструктур и о росте возможностей взаимодействия с крупными городами [2]. Столетние граждане также проживает чаще в городе (90%), что связывают с большей доступностью учреждений здравоохранения и социальной защиты, потребность в которых приобретает особое значение в столь преклонном возрасте[1].

При оценке предрасположенности человека к долгожительству первостепенным является генетический фактор, т.к. степенью его значимости определяет

влияние поведенческих и социально-экономических, институциональных факторов. У 99% респондентов генетический фактор не прослеживался. Более 95% долгожителей в течение жизни занимались тяжелым физическим трудом и много двигались. Данные полученные в результате интервью, свидетельствуют о том, что правильный режим питания в разной степени соблюдали практически все опрошенные, а 84% отметили умеренность в приеме пищи. 100% респондентов указали, что они не курят и употребляют алкоголь только по праздникам, в очень небольшом количестве. 72% опрошенных уже в пожилом возрасте освоили компьютер/сеть Интернет и активно пользуются достижениями технического прогресса. У многих есть хобби, и они посещают мероприятия, которые организуют социальные службы.. 100% респондентов имеют широкие социальные связи. Они окружены заботой родственников, соседей, социальных служб. Что касается материального положения опрошенных и жилищных условий, то 99% респондентов считают их удовлетворительными. Все респонденты находятся под наблюдением врачей, а помощь от социальных служб получают только 60% опрошенных. Все респонденты отметили важную роль в работе с ними органов здравоохранения, социальной защиты и пенсионного обеспечения.

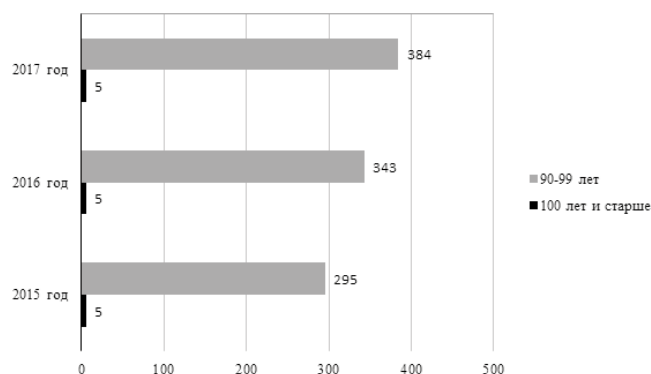


Рис. 1. Численность возрастных групп долгожителей Республики Крым за 2015-2017 годы.

Заключение. Согласно данным социологического опроса долгожителей Республики Крым, среди факторов активного долголетия наибольшую значимость и вклад в увеличение продолжительности жизни имеют не биологические и географические, а поведенческие факторы, такие как физическая активность, сбалансированное питание, отсутствие вредных привычек, вовлеченность в общественную деятельность и социальные связи.

Влияние на поведенческие установки населения в целом может оказываться и посредством принятия стратегических документов на уровне органов местной власти, которая должна стать важным инструментом с точки зрения совершенствования системы работы с гражданами пожилого возраста.

Литература

1. Пистром М.С., Сушинский В.Э., Семененков И.И., Артючик В.В. Характеристика феномена долголетия. Взгляд на проблему // Медицинские новости. 2016. № 1. С. 48-51
2. World report on aging and health // World Health Organization. 2015.

I.A. Sukhareva, A. D. Ruseva

FACTORS OF ACTIVE LONGEVITY IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

FGAOU VO "Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Medical Academy named after S.I. Georgievsky", Simferopol, Russia

In article presents dynamics of the average annual number of long-livers by sex and age for 2015 – 2017 and the results of sociological research on the determinants of active longevity based on interviews with long-livers in Vologda. The data obtained show that among the factors under consideration it is not the biological and geographic factors that are of the greatest importance to the increase in life expectancy, rather it is the behavioral factors such as physical activity, balanced nutrition and a correct day regimen, absence of bad habits, involvement in social activities and social connections, labor activity.

Key words: long-livers, factors longevity, Republic Crimea.

Таранцова А.В.

ПРОФИЛАКТИКА СТАРЕНИЯ: ФАКТОРЫ ЗДОРОВОГО ДОЛГОЛЕТИЯ (К 10-ЛЕТИЮ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЦЕНТРОВ ЗДОРОВЬЯ В РОССИИ)

Областной Центр здоровья МБУЗ «Городская поликлиника №10 г. Ростова-на-Дону»
344006, г. Ростов-на-Дону, просп. Чехова, 17

Резюме: в статье анализируются проблемы старости (пожилого возраста), старения, антистарения и продления долголетия, сохранения «здоровья здоровых».

Ключевые слова: старость, старение, юниология, здоровое долголетие, Центры здоровья.

В настоящее время перед российским здравоохранением и обществом в целом поставлена задача увеличения ожидаемой продолжительности жизни до 78-80 лет (к 2024-2030 г.), в т.ч. здоровой жизни - до 67 лет [11]. С этой целью для поддержки и повышения качества жизни лиц «старшего поколения» разработан ряд законопроектов [7; 8], работают геронтологические отделения и центры исследования старения [2; 3].

Проблема глобального старения населения актуальна во всем мире, недаром, ежегодно, 1 октября, отмечается Международный день пожилых людей. По

прогнозам ВОЗ, к 2050 г. доля населения 60 лет и старше в мире удвоится и составит 2 миллиарда, что превысит численность всех детей в возрасте младше 14 лет [9].

Теоретически человек способен прожить 100 - 160 лет, но процессы старения в организме начинаются уже на следующий день после рождения. В среднем к 60-70 годам человек имеет 5-7 хронических коморбидных «болезней пожилого возраста» (болезни сердечно-сосудистой, нервной, костно-мышечной систем и др.) [10].

Старость и старение – не равнозначные понятия. «Старость» – это возрастной период онтогенеза. Население считается старым, если доля лиц в возрасте 65 лет и старше превышает 7% (критерий ООН). «Старение» – это индивидуальный, генетически запрограммированный длительный необратимый инволюционный этап биологического развития человека, характеризующийся рядом физиологических, психологических и социальных возрастных изменений, повреждением систем саморегуляции организма, снижением адаптационно-приспособительных процессов, развитием возраст-зависимых заболеваний (патологии жизненно важных органов и систем - сердца, мозга, печени, почек) и заканчивающийся смертью. Старение бывает физиологическое (естественное, своевременное) и патологическое (преждевременное, ускоренное - прогерия или, наоборот, замедленное - у долгожителей). Процессу старения с рождения противостоят механизмы антистарения - витаукта (от лат. Vita – жизнь, Austum – продлевать, удлинять) – мощные адаптационно-приспособительные и саморегуляторные процессы (репарация ДНК, гомеостаз, реализующиеся с помощью функциональных систем), противостоящие болезням и смерти [2; 3].

Среди средств и методов, замедляющих старение и обеспечивающих здоровое долголетие (качество жизни, сохранение трудоспособности и социальной активности), наукой признаны следующие [1; 2; 3; 4; 5; 6; 9; 10]:

1) Генно-инженерная терапия. Открыто более тысячи генов, ассоциированных с продолжительностью жизни (ингибиторы/активаторы старения/долголетия), которые регулируют преимущественно метаболизм, аутофагию и репарацию (восстановление). Но воздействие на гены (ингибитор киназы РЗК, ингибитор киназы mTOR – рапамицин, ген теломеразы) позволило продлить жизнь пока только лабораторным животным (мыши, мухи дрозофилы, черви нематоды). В экспериментальных лабораториях также удается замедлить старение при помощи клеточной терапии (стволовые клетки), гипоксической тренировки, периодического голодания, терапии факторами роста.

2) Применение потенциальных геропротекторов. Официально не зарегистрировано ни одного фармакологического препарата, замедляю-

щего старение, но в модельных экспериментах (у червей нематод, трансгенных мышей и др.) доказано увеличивают продолжительность жизни и замедляют прогрессию различных типов рака, сердечно-сосудистых заболеваний следующие препараты: а) ингибиторы циклооксигеназ (воспаления) - аспирин, ибупрофен; б) гипогликемические препараты - метформин, акарбоза; в) антиоксиданты: янтарная кислота и препараты на основе этил-метил-гидроксипиридина сукцината; молекула SkQ1; липоевая кислота; г) мелатонин; д) витамины группы В, Д, С, е) пептидные биорегуляторы; ж) рапамицин; з) ресвератрол; и) глюкозамин; к) кверцетин; л) омега-3-ПНЖК; м) статины; н) энтеросорбенты и др.

3) Интеллектуальное творчество.

4) Соблюдение основных принципов здорового образа жизни (ЗОЖ), о которых можно подробно узнать в Центрах здоровья: а) режим дня, труда-отдыха (полноценный ночной сон 7-8 часов, способствующий синтезу эндогенного мелатонина); б) питание - регулярное (4-5 раз в день), сбалансированное по калорийности (низкокалорийная диета), микро- и макронутриентам (400-500 г овощей, фруктов ежедневно; клетчатка - 20-30 г/д; продукты, богатые антиоксидантами – помидоры, зелень, чеснок, виноград и др.; омега-3-ПНЖК из жирных сортов рыбы – скумбрия, палтус, сельдь, семга; орехи; оливковое масло; ограничение потребления соли до 2 г/сут; кофе – до 4 чашек в день; ограничение алкоголя – до 10-20 г спирта); в) избегание различных канцерогенов (курение, в т.ч. пассивное; солярии и др.); г) поддержание ИМТ в диапазоне 18,5-24,9 кг/м² (в пожилом возрасте – не выше 29,9 кг/м²); борьба с абдоминальным ожирением; д) регулярная аэробная динамическая физическая активность (ходьба, бег, плавание) - в неделю 150 мин умеренной (МЧСС 0,6-0,75) или 75 мин интенсивной физической нагрузки; е) поддержание психологического здоровья (отсутствие стрессов, переживаний); и др.

5) Ежегодное прохождение бесплатных скринингов здоровья (оценка факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и уровня адаптационных резервов в Центрах здоровья или в рамках профосмотров, диспансеризации). Заключение: Старость – это не болезнь, а возрастное явление, событие или феномен жизни, но старение – это заболевание, которое можно предотвратить и замедлить («вылечить»). Чтобы «старость была в радость» (как возрастной этап жизни) – наравне с «геронтологией» и «гериатрией» надо развивать «юниологию» и «юниатрию» [10], сохранять «здоровье здоровых» (мотивировать молодежь к ведению здорового образа жизни и к участию в профилактических скрининг-обследованиях в Центрах здоровья).

Список литературы:

1. Бехтерева Н.П. Магия мозга и лабиринты жизни. С-Пб:»Нотабене»; 1999. [Эл. ресурс]. Режим доступа: <https://klex.ru/hl4> (30.07.2019).
2. Борьба со старением [Эл. ресурс]. Режим доступа: <https://www.ivao.com/anti-aging/> (30.07.2019).
3. Вечная молодость [Эл. ресурс]. Режим доступа: <http://vechnayamolodost.ru> (30.07.2019).
4. Геропротекторы [Эл. ресурс]. Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Геропротекторы> (30.07.2019).
5. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2018; 23 (6): 7–122
6. Кураторская база геропротекторов [Эл. ресурс]. Режим доступа: <https://geroprotectors.org/> (30.07.2019).
7. Паспорт федерального проекта «Разработка и реализация программы системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения «Старшее поколение»(2018).
8. Приказ МЗ РФ от 28 июля 1999 г. №297 «О совершенствовании организации медицинской помощи гражданам пожилого и старческого возрастов в РФ».
9. Старение [Эл. ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/topics/ageing/ru/> (30.07.2019).
10. Таранцова А.В. Профилактика профилактики. Опыт практикующего врача: сборник избранных научных публикаций и постеров-презентаций докладов. М.; Ростов-н/Д: [б.и.], 2018, с. 34-105; с. 106-121; с.186-194; с. 227-260; с.268-270. ISBN 978-5-9906183-4-3.
11. Указ Президента РФ №204 от 7 мая 2018 г. «О национальных целях и стратегических задачах развития РФ на период до 2024 года».

Источник финансирования работы отсутствует. Конфликт интересов не заявлен.

A. V. Tarantsova

PREVENTION OF AGING: FACTORS TO HEALTHY LONGEVITY (FOR THE 10-YEAR ANNIVERSARY OF THE STATE HEALTH CENTERS IN RUSSIA)

Regional health Center “City polyclinic №10 of Rostov-on-don” 344006, Rostov-on-don, Chekhov Ave., 17

Abstract: the article analyzes the problems of old age, aging, anti-aging and prolongation of longevity, preservation of “healthy health”.

Key words: old age, aging, uniology, healthy longevity, health Centers.

ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА У БОЛЬНЫХ ИБС СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

² ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г.Москвы»; 129336, Москва, ул.Стартовая. д.4

Резюме

Представлены результаты исследования концентрации фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), а также взаимосвязей этого цитокина с рядом патологических состояний у больных старческого возраста с ишемической болезнью сердца. Средняя по группе концентрация ФНО-α достигала 10,2±5,0 пг/мл (от 4,0 до 31,9 пг/мл) при нормальных значениях ФНО-α менее 8,1 пг/мл. Повышение уровня ФНО-α обнаружено у 64,2% больных. Содержание ФНО-α было выше у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ($p=0,002$), фибрилляцией предсердий ($p=0,03$) и с гиперурикемией ($p=0,007$). При корреляционном анализе выявлена достоверная позитивная корреляция между уровнем ФНО-α и мочевой кислоты ($r=0,52$; $p=0,00004$), между концентрацией ФНО-α и содержанием β-Cross Laps (продуктов деградации коллагена I типа) ($r=0,53$; $p=0,0001$), а также с уровнем креатинина в сыворотке крови ($r=0,26$; $p=0,04$). Кроме того, обнаружена отрицательная корреляция между показателями ФНО-α и концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности ($r=-0,6$; $p=0,001$). Отмечено снижение концентрации ФНО-α по мере увеличения возраста больных ($r=-0,38$; $p=0,001$).

Ключевые слова: фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), ишемическая болезнь сердца, старческий возраст.

Понятие «Inflamm-aging» (воспаление, ассоциированное со старением) предложено в 2000 году Claudio Franceschi и соавторами; речь идет об особой роли воспаления в процессах старения.[2] Воспаление, вовлеченное в процессы старения, описывают пятью основными характеристиками: незначительное, контролируемое, бессимптомное, хроническое и системное. Воспаление, сопровождающее старение, во многом определяет скорость старения и продолжительность жизни. Это воспаление тесно связано с такими патологическими процессами, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, возрастная макулярная дегенерация, сахарный диабет 2 типа, остеопороз, инсулинорезистентность, онкологические и другие заболевания.[1,4] Особое значение в процессах воспаления, сопровождающего старение,

имеют провоспалительные цитокины. В иммунном ответе у пожилых людей очень важную роль играет такой классический провоспалительный цитокин как ФНО-альфа. Его уровень повышается с возрастом и связан с различными возраст-ассоциированными заболеваниями. В ряде исследований обнаружено, что фактор некроза опухоли-α увеличивается у пожилых людей и даже у долгожителей и связан, по всей вероятности, со смертностью.[3]

Основная цель настоящего исследования – определить концентрацию фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) у больных ИБС старческого возраста, а также взаимосвязь этого цитокина с рядом патологических состояний.

Материалы и методы

Данная работа представляет собой одномоментное («поперечное») исследование. В исследовании принимали участие больные старше 75 лет, находящиеся на стационарном лечении с диагнозом «ИБС». Основные критерии исключения: наличие каких-либо инфекционных, воспалительных или онкологических заболеваний. К настоящему времени в исследование включено 67 больных; большинство из них (65,7%) составили женщины. Возраст пациентов варьировал от 77 до 98 лет, составляя в среднем 89,1 (±3,9) года. Концентрацию ФНО-α в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа; нормальные значения ФНО-α составляли менее 8,1 пг/мл. Кроме того, применяли стандартные методы обследования больных ИБС.

Результаты

Средняя по группе концентрация ФНО-α достигала 10,2±5,0 пг/мл (от 4,0 до 31,9 пг/мл). Повышение уровня ФНО-α обнаружено у 64,2% больных. Содержание ФНО-α было выше у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ($p=0,002$) (Рис.), фибрилляцией предсердий ($p=0,03$) и с гиперурикемией ($p=0,007$). При корреляционном анализе выявлена достоверная позитивная корреляция между уровнем ФНО-α и мочевой кислоты ($r=0,52$; $p=0,00004$), между концентрацией ФНО-α и содержанием β-Cross Laps (продуктов деградации коллагена I типа) ($r=0,53$; $p=0,0001$), а также с уровнем креатинина в сыворотке крови ($r=0,26$; $p=0,04$). Кроме того, обнаружена отрицательная корреляция между показателями ФНО-α и концентрацией общего холестерина ($r=-0,3$; $p=0,005$) и ХС-ЛПВП ($r=-0,6$; $p=0,001$), а также между ФНО-α и лептином ($r=-0,3$; $p=0,01$). Зарегистрирована отрицательная корреляция между содержанием жировой ткани (по данным анализа композиционного состава тела) и уровнем ФНО-α, однако статистическая достоверность была получена только для жира нижних конечностей ($r=-0,53$; $p=0,01$). Отмечено снижение концентрации ФНО-α по мере увеличения возраста больных ($r=-0,38$; $p=0,001$). Каких-либо иных взаимосвязей между ФНО-α и изучаемыми лабораторными, клиническими, эхокардиографическими параметрами не найдено.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о частом повышении содержания ФНО- α в сыворотке крови у больных старческого возраста, страдающих ИБС. Более высокие уровни ФНО- α ассоциируются с хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и гиперурикемией. Необходимы дальнейшие исследования по изучению роли ФНО- α в субклиническом воспалении и в развитии ряда патологических состояний у лиц старческого возраста.

Список литературы

1. Baylis D., Bartlett D.B., Patel H.P., Roberts H.C. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Healthspan*. 2013;2(1):8. Published 2013 May 2. doi:10.1186/2046-2395-2-8
2. Franceschi C., Bonafe M., Valensin S., et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 908: 244-254.
3. Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V., et al. Age and Age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol*. 2018; 9: 586. Published 2018 Apr 9. doi:10.3389/fimmu.2018.00586
4. Xia S., Zhang X., Zheng S., et al. An update on Inflamm-Aging: mechanisms, prevention, and treatment. *J Immunol Res*. 2016; 2016: 8426874. doi:10.1155/2016/8426874

Topolyanskaya S.V.¹, Vakulenko O.N.², Eliseeva T.A.², Dvoretzki L.I.¹

TUMOR NECROSIS FACTOR ALFA IN VERY ELDERLY PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), RF Health Ministry, Hospital Therapy Department No.2; 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² War Veterans Hospital No.3; 4, Startovaya str., Moscow, 129336, Russia

Summary

The thesis presents the results of a study of the concentration of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in very elderly patients with coronary artery disease, as well as the relationship of this cytokine with a number of pathological conditions. The average group concentration of TNF- α reached 10.2 ± 5.0 pg/ml (from 4.0 to 31.9 pg/ml) with normal TNF- α values of less than 8.1 pg/ml. An increase in the level of TNF- α was detected in 64.2% of patients. TNF- α content was higher in patients with chronic heart failure ($p=0.002$), atrial fibrillation ($p=0.03$) and with hyperuricemia ($p=0.007$). The correlation analysis revealed a significant positive correlation between the level of TNF- α and uric acid ($r=0.52$; $p=0.00004$), between the concentration of TNF- α and the content of β -Cross

Laps (degradation products of type I collagen) ($r=0.53$; $p=0.0001$), as well as serum creatinine level ($r=0.26$; $p=0.04$). In addition, a negative correlation was found between the values of TNF- α and high-density lipoprotein cholesterol concentration ($r=-0.6$; $p=0.001$). A decrease in the concentration of TNF- α was observed with increasing age of the patients ($r=-0.38$; $p=0.001$).

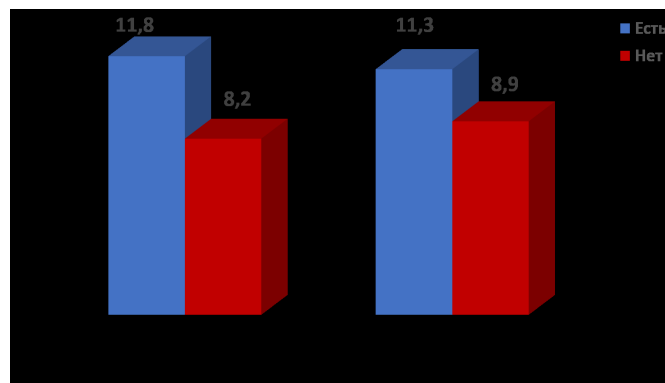


Рис. Уровень ФНО- α у больных ХСН и фибрилляцией предсердий

Тополянская С.В.¹, Осиповская И.А.², Вакуленко О.Н.², Елисеева Т.А.², Балясникова Н.А.², Дворецкий Л.И.¹

КОМПОЗИЦИОННЫЙ СОСТАВ ТЕЛА У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

² ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г.Москвы»; 129336, Москва, ул.Стартовая. д.4

Резюме

В тезисах представлены результаты исследования композиционного состава тела у 202 пациентов с ИБС старше 90 лет (долгожителей). Избыточная масса тела или ожирение диагностированы у 70,3% больных. Остеопороз выявлен у 40% больных, нормальные значения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) – у 30,7% пациентов. Наименьшие значения МПКТ обнаружены в ребрах, наибольшие – в позвоночнике и нижних конечностях. Выявлена существенная позитивная корреляция между содержанием жировой ткани во всех участках тела и МПКТ ($r=0,6$; $p<0,000001$). Установлена позитивная корреляция между содержанием тощей ткани и МПКТ ($r=0,64$; $p<0,000001$). Между содержанием жировой и тощей ткани обнаружена отрицательная корреляция ($r=-0,47$; $p<0,000001$). Мышечная сила (по данным динамометрии) позитивно коррелировала с содержанием тощей ткани ($r=0,55$; $p<0,000001$) и с минеральной плотностью костной

ткани ($r=0,45$; $p<0,000001$). Содержание тощей ткани позитивно коррелировало с дистанцией, пройденной в тесте 6-минутной ходьбы ($p=0,007$). Обнаружена достоверная отрицательная корреляция между выраженностью старческой астении и МПКТ во всех отделах скелета ($r=-0,4$; $p=0,00002$). Признаки старческой астении были менее заметными при более высоком содержании тощей ткани ($p=0,01$).

Ключевые слова: состав тела, саркопения, мышечная масса, плотность костей, жир, двухэнергетическая абсорбциометрия, долгожители

Процессы старения сочетаются, как известно, с многочисленными изменениями в составе тела. По мере старения компоненты тощей ткани, в частности, скелетные мышцы и масса внутренних органов уменьшаются, тогда как содержание жировой ткани увеличивается. Вместе с тем жировая ткань перераспределяется в сторону более заметного увеличения абдоминального жира, по сравнению с периферическим.[1] Саркопения, определяемая как снижение мышечной массы и функции, приводит к различным функциональным нарушениям у пожилых людей. А уменьшение с возрастом минеральной плотности костной ткани представляет собой ключевой фактор риска переломов, ведущих в старческом возрасте к значительной инвалидизации и повышенной смертности.[1] В доступной нам литературе не встретились работы с применением абсорбциометрии для исследования особенностей состава тела у долгожителей, поэтому мы предприняли попытку изучения композиционного состава тела у пациентов с ишемической болезнью сердца старше 90 лет (относящихся к возрастной категории долгожителей).

Основная цель настоящего исследования – изучение композиционного состава тела у больных ИБС старше 90 лет и анализ взаимосвязей между содержанием жировой, тощей ткани и минеральной плотностью костной ткани и функциональными возможностями долгожителей.

Материал и методы

Данная работа – одномоментное («поперечное») исследование, в которое было включено 202 пациента старше 90 лет, госпитализированных с диагнозом ИБС. Большинство участников исследования (69,8%) составили женщины. Возраст пациентов колебался от 90 до 106 лет, составляя в среднем $92,4 (\pm 2,3)$ лет. Композиционный состав тела анализировали посредством двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Кроме того, применяли стандартные методы обследования больных ИБС, а также проводили комплексную гериатрическую оценку. Мышечную силу измеряли с помощью ручного динамометра. Проводили тест 6-минутной ходьбы. Выраженность старческой астении оценивали с помощью опросника «Возраст не помеха».

Результаты

Избыточная масса тела или ожирение диагностированы у 70,3% больных. У женщин обнаружено досто-

верно большее содержание жировой ткани (как в граммах, так и в %), чем у мужчин. (Рис.) Остеопороз выявлен у 40% больных, нормальные значения МПКТ – у 30,7% пациентов. Наименьшие значения МПКТ обнаружены в ребрах, наибольшие – в позвоночнике и нижних конечностях. Найдена положительная корреляция между ИМТ и минеральной плотностью костной ткани во всех участках скелета. Выявлена существенная корреляция между содержанием жировой ткани во всех участках тела и МПКТ, особенно значимая между МПКТ костей туловища, ребер и таза и содержанием жировой ткани в туловище ($r=0,6$; $p<0,000001$). Установлена позитивная корреляция между содержанием тощей ткани и МПКТ; наиболее достоверная между МПКТ верхних конечностей и общим содержанием тощей ткани ($r=0,64$; $p<0,000001$), а также между тощей тканью в верхних конечностях и МПКТ верхних и нижних конечностей ($r=0,68$; $p<0,000001$). Между содержанием жировой и тощей ткани найдена отрицательная корреляция, наиболее значимая между тощей и жировой тканью в нижних конечностях ($r=-0,47$; $p<0,000001$). Мышечная сила (по данным динамометрии) позитивно коррелировала с содержанием тощей ткани ($r=0,55$; $p<0,000001$) и с минеральной плотностью костной ткани ($r=0,45$; $p<0,000001$). Содержание тощей ткани позитивно коррелировало с дистанцией, пройденной в тесте 6-минутной ходьбы ($p=0,007$). Обнаружена достоверная отрицательная корреляция между выраженностью старческой астении и МПКТ во всех отделах скелета ($r=-0,4$; $p=0,00002$). Признаки старческой астении были менее заметными при более высоком содержании тощей ткани ($p=0,01$).

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют об особенностях композиционного состава тела у долгожителей. Достаточно высокой была доля больных с избыточной массой тела, но с нормальными показателями МПКТ и содержания тощей ткани. Подтверждены значимые взаимосвязи между костной, жировой и тощей тканью. Отмечена достоверная взаимосвязь между содержанием жировой и тощей ткани, а также плотностью костной ткани, с одной стороны, и мышечной силой и функциональными способностями пациентов – с другой.

Список литературы

1. Coin A., Sergi G., Inelmen E.M., Enzi G. (2006) Pathophysiology of Body Composition Changes in Elderly People. In: Mantovani G. et al. (eds) Cachexia and Wasting: A Modern Approach. Springer, Milano.

BODY COMPOSITION IN LONG-LIVING PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), RF Health Ministry, Hospital Therapy Department No.2; 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² War Veterans Hospital No.3; 4, Startovaya str., Moscow, 129336, Russia

Summary

The thesis presents the results of the study of body composition in 202 patients with coronary artery disease over 90 years old (long-livers). Overweight or obesity was diagnosed in 70.3% of patients. Osteoporosis was detected in 40% of patients, normal values of bone mineral density (BMD) – in 30.7% of patients. The lowest values of BMD were found in the ribs, the highest – in the spine and lower extremities. A significant positive correlation was found between the content of adipose tissue in all parts of the body and BMD ($r=0.6$; $p<0.000001$). A positive correlation was determined between the content of lean tissue and BMD ($r=0.64$; $p<0.000001$). A negative correlation was found between the content of adipose and lean tissue ($r=-0.47$; $p<0.000001$). Muscle strength (according to dynamometry) was positively correlated with the content of lean tissue ($r=0.55$; $p<0.000001$) and bone mineral density ($r=0.45$; $p<0.000001$). The content of lean tissue was positively correlated with the distance covered in the 6-minute walk test ($p=0.007$). A significant negative correlation was found between the severity of frailty and BMD in all parts of the skeleton ($r=-0.4$; $p=0.00002$). Signs of frailty were less noticeable with a higher content of lean tissue ($p=0.01$).

Содержание жира (в %) в различных участках тела у мужчин и женщин

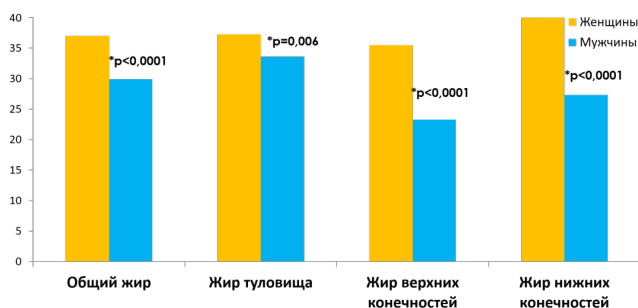


Рис. Содержание жировой ткани в различных участках тела у мужчин

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

² ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г.Москвы»; 129336, Москва, ул.Стартовая. д.4

Резюме

В тезисах представлены результаты одномоментного исследования минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у 198 больных ишемической болезнью сердца старше 90 лет.

Нормальные показатели МПКТ в поясничном отделе позвоночника отмечены у 40,9%, остеопороз – у 26,9%, остеопения – у 32,2% больных. Нормальные показатели МПКТ в проксимальном отделе бедра отмечены у 21,3%, остеопороз – у 39,9%, а остеопения – у 38,8% больных. Выявлена отрицательная корреляция между выраженностью старческой астении, оцененной с помощью опросника «Возраст не помеха», и показателями МПКТ ($r=0,26$, $p=0,01$). Обнаружена позитивная корреляция между показателями МПКТ и функциональными способностями больных, оцененными с помощью индекса Бартел ($r=0,44$, $p=0,000002$) и шкалы IADL ($r=0,36$, $p=0,00008$). Переломы в анамнезе были отмечены у 27,6% больных.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, остеопороз, переломы, долгожители.

Остеопороз относят к одному из наиболее распространенных патологических состояний и так называемых возраст-ассоциированных заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста. Остеопороз характеризуется как снижением массы костной ткани, так и нарушением ее качества, что обуславливает, в свою очередь, хрупкость костей и повышенный риск переломов, как при незначительных травмах, так и нередко при их отсутствии.[1] Типичны, как правило, компрессионные переломы позвонков, переломы дистального отдела предплечья и проксимального отдела бедренной кости. Существует предположение, что, как минимум, у каждой второй женщины старше 50 лет такого рода перелом может возникнуть в течение оставшейся жизни.[2] По оценкам соответствующих специалистов, остеопороз можно диагностировать примерно у 14 миллионов жителей РФ (около 10% популяции), а остеопению – еще у 20 миллионов человек. [2] Однако достаточно полных данных по распространенности остеопороза у долгожителей нет. Основная цель настоящего исследования – изучение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у боль-

ных ишемической болезнью сердца (ИБС) старше 90 лет.

Материалы и методы

Данная работа – одномоментное («поперечное») исследование, в которое к июлю 2019 года было включено 198 больных, госпитализированных с диагнозом «ИБС». Большинство участников исследования (64,6%) составили женщины. Возраст пациентов варьировал от 90 до 100 лет. МПКТ измеряли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Кроме того, применяли стандартные методы обследования больных ИБС, а также проводили комплексную гериатрическую оценку, включающую опросник «Возраст не помеха», шкалу базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел) и шкалу оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни (IADL).

Результаты

Нормальные показатели МПКТ в поясничном отделе позвоночника отмечены у 40,9%, остеопороз – у 26,9%, остеопения – у 32,2% больных. Средние значения МПКТ в поясничном отделе позвоночника достигали $1065,3 \pm 251,6$ мг/см³, варьируя от 576 до 1921 мг/см³. Т-критерий в поясничном отделе позвоночника составлял в среднем $-1,2SD$, варьируя от $-5,1SD$ до $+5,9SD$. В проксимальном отделе бедренной кости МПКТ составила в среднем $756,7 \pm 169,6$ мг/см³ (от 292 до 1273 мг/см³), а Т-критерий достигал $-1,9SD$ (от $-5,4$ до $+2,8SD$). Нормальные показатели МПКТ в проксимальном отделе бедра отмечены у 21,3%, остеопороз – у 39,9%, а остеопения – у 38,8% больных. В шейке бедренной кости средняя МПКТ составила $678,6 \pm 153,8$ мг/см³ (от 101 до 1225 мг/см³), а Т-критерий равнялся $-2,4SD$ (от $-5SD$ до $1,8SD$). Нормальная МПКТ в шейке бедренной кости регистрировалась лишь у 10,4% больных, остеопороз наблюдался у 60,4% пациентов, остеопения – у 29,2%. У женщин все показатели МПКТ были существенно ниже, чем у мужчин ($p < 0,001$) (Рис.). При проведении корреляционного анализа обнаружена высоко достоверная позитивная корреляция между всеми показателями МПКТ и индексом массы тела больных ($r=0,3$, $p < 0,001$). Выявлена позитивная корреляция между показателями МПКТ (особенно в поясничном отделе позвоночника) и уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови ($r=0,29$, $p=0,0005$). Зарегистрирована позитивная корреляция между уровнем триглицеридов и Т-критерием, как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальном отделе бедренной кости ($p=0,02$). Выявлена отрицательная корреляция между выраженностью старческой астении, оцененной с помощью опросника «Возраст не помеха», и показателями МПКТ ($r=0,26$, $p=0,01$). Обнаружена позитивная корреляция между показателями МПКТ и функциональными способностями больных, оцененными с помощью индекса Бартел ($r=0,44$, $p=0,000002$) и шкалы IADL ($r=0,36$, $p=0,00008$). Переломы в анамнезе были отмечены у 27,6% больных. Среди традиционных факторов риска остеопороза часто отмечалась склонность к падениям и очень низ-

кая физическая активность. Среднее значение теста «Встань и иди» достигало 11,4 секунды; 23,4% больных вообще не смогли выполнить этот тест.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют об особенностях минеральной плотности костной ткани у лиц, перешагнувших 90-летний рубеж. В изученной группе больных обнаружены значимые взаимосвязи между минеральной плотностью костной ткани с одной стороны и функциональными способностями пациентов – с другой. Целесообразно дальнейшее изучение состояния костной ткани у долгожителей с участием большой выборки пациентов.

Список литературы

1. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных остеопорозом. Издание 2-ое, дополненное. Под редакцией проф. Лесняк О.М. 2014 г. http://www.osteoporoz.ru/images/bibl/klin_rec_2014.pdf
2. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и центральной Азии 2010. http://www.osteoporoz.ru/images/stories/St/russian_audit_ru.pdf

Topolyanskaya S.V.¹, Osipovskaya I.A.², Vakulenko O.N.², Eliseeva T.A.², Sanina A.I.², Dvoretzki L.I.¹

BONE MINERAL DENSITY IN LONG-LIVING PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), RF Health Ministry, Hospital Therapy Department No.2; ul.Trubetskaya, 8-2, Moscow, 119991, Russia

² War Veterans Hospital No.3; Startovaya st., 4, Moscow, 129336, Russia

Summary

The results of cross-sectional study aimed to investigate bone mineral density (BMD) in 198 patients over 90 years old with coronary artery disease are presented in these theses. Normal BMD indices in the lumbar spine were observed in 40.9%, osteoporosis – in 26.9%, osteopenia – in 32.2% of patients. Normal BMD indices in the proximal femur were observed in 21.3%, osteoporosis – in 39.9%, and osteopenia – in 38.8% of patients. A negative correlation between the severity of frailty, assessed using the questionnaire “Age is not a hindrance”, and indicators of BMD ($r=0.26$, $p=0.01$) was found. A positive correlation was found between BMD indices and functional abilities of patients assessed using the Barthel index ($r=0.44$, $p=0.000002$) and the IADL scale ($r=0.36$, $p=0.00008$). Fractures in history were observed in 27.6% of patients.

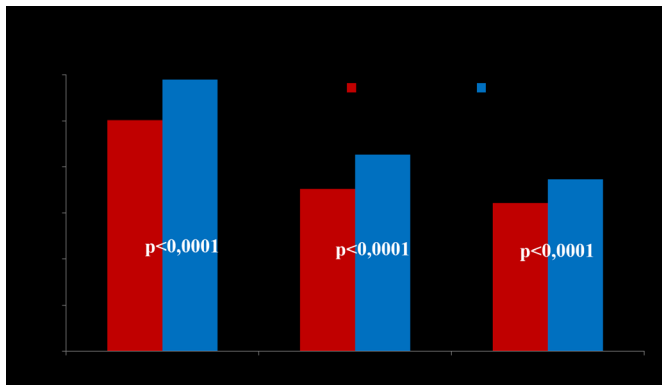


Рис. Различия в минеральной плотности костной ткани у мужчин и женщин

Турянская Ю.В., Мелкозерова Н.Ю., Аретинский В.Б.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА, СТРАДАЮЩИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ГАУЗ СО «Областной специализированный центр медицинской реабилитации «Озеро Чусовское», 620043, г. Екатеринбург, п. Чусовское озеро, ул. Мира, 1

Резюме. Цель статьи – исследование возрастных особенностей метаболизма лиц с избыточной массой тела, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сравнивали данные исследований 168 пациентов 60 лет и старше (средний возраст 68,51±7,54 лет) и 173 человек моложе 60 лет (средний возраст 53,45±6,32). Установлено, что, несмотря на равную массу тела, ее индекс и распределение, в группе пожилых пациентов статистически значимо было повышено процентное содержание жира в организме ($p=0,0005$). Это способствовало повышению постпрандиальной гликемии и гликированного гемоглобина, мочевины, фибриногена, СОЭ, а также лимфоцитарной лейкопении у данных пациентов ($p=0,0033-0,04$). Отклонения от нормы множества метаболических и гормональных показателей свидетельствует о полиорганном поражении, характерном для данной группы пациентов, что утяжеляет течение сердечно-сосудистой патологии, ухудшает прогноз и диктует необходимость более тщательного их обследования.

Ключевые слова: метаболизм, ожирение, избыточная масса тела, сердечно-сосудистые заболевания, возрастные особенности.

Актуальность темы. В настоящее время большое внимание уделяется изучению течения заболеваний у лиц старших возрастных групп. По данным исследований, частота ожирения у лиц старше 60 лет превышает 40% (1, 2).

Цель. Исследовать особенности возрастного метаболизма у лиц с избыточной массой тела, страдающих

сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материалы и методы. Обследованы 168 пациентов в возрасте 60 лет и старше (средний возраст 68,51±7,54г), находившихся на лечении в центре медицинской реабилитации «Озеро Чусовское». В группу сравнения были включены 173 человека моложе 60 лет (средний возраст 53,45±6,32). Группы имели одинаковый состав по полу, все пациенты страдали гипертонической и/или ишемической болезнью сердца и имели избыточную массу тела или ожирение. Проводились антропометрические исследования: взвешивание, измерение роста с расчетом индекса массы тела (ИМТ), измерение процентного содержания жира в организме методом биоэлектрического импеданса, измерение объема талии (ОТ) и бедер (ОБ) с расчетом их соотношения(ОТ/ОБ), исследование общего клинического анализа крови (ОАК), глюкозы крови натощак и через 2 часа после еды, гликированного гемоглобина, липидного спектра, мочевины, креатинина и фибриногена.

Результаты. При исследовании жирового обмена установлено, что несмотря на то, что группы не отличались по массе тела, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, процент содержания жира в организме в исследуемой группе был достоверно выше, чем в группе сравнения – 40,33±5,92% и 33,92±5,45%, соответственно ($p=0,0005$). Показатели липидного спектра не отличались между группами. При изучении углеводного обмена установлено, что несмотря на одинаковый средний уровень сахара натощак - 6,81±1,60 и 6,52±1,91 ммоль/л, соответственно ($p=0,35$), уровень постпрандиальной глюкозы и гликированного гемоглобина был выше в первой группе – 7,38±2,54 ммоль/л и 6,91±1,18%, соответственно и 6,24±1,80 ммоль/л и 6,47±1,05% в группе сравнения ($p=0,03-0,04$). Несмотря на одинаковый уровень креатинина в обеих группах, в исследуемой группе обнаружен статистически значимо более высокий уровень мочевины – 6,39±1,30, по сравнению с 5,55±1,46 ммоль/л у более молодых пациентов ($p=0,003$). При анализе ОАК установлен более низкий уровень лейкоцитов, за счет снижения лимфоцитарного пула лейкоцитов – 6,32±1,20 и 1,97×10⁹/л в первой группе, по сравнению с 7,10±1,49 и 2,77 ×10⁹/л во второй (0,001-0,02). Также в 1 группе выявлены более высокие уровни СОЭ и фибриногена – 9,48±5,59 мм/ч и 4,25±1,12 г/л, по сравнению с 7,82±4,19 мм/ч и 3,69±0,89 г/л в группе сравнения ($p=0,033-0,049$).

Обсуждение. Согласно анализу ИМТ, максимальный пик ожирения в популяции приходится на возраст 45-55 лет, а затем снижается (2), однако это снижение мнимое. Пожилые пациенты с ожирением имеют более высокий процент жира в организме при одинаковой массе тела, ее индексе и распределении, чем более молодые пациенты, что обусловлено имеющейся у них сарко- и остеопенией. Снижение мышечной массы и физической активности приводят к уменьшению утилизации глюкозы мышцами, постпранди-

альной гипергликемии и повышению гликированного гемоглобина, что может предшествовать появлению тощачковой гипергликемии (4). Избыток жировой ткани приводит к повышению синтеза фибриногена и провоспалительных цитокинов (6), что способствует формированию хронического воспаления и диспротеинемии, маркером которых является повышенное СОЭ (5). Потеря мышечной массы и замещение ее жировой, вызывает увеличение катаболизма белка и белково-энергетическую недостаточность (7), о чем свидетельствует лимфопения и увеличение мочевины у пожилых пациентов. Лимфопения в данной группе способствует и инволюция тимуса с замещением его жировой тканью (3)

Заключение. Отклонения от нормы множества метаболических показателей свидетельствует о полиорганном поражении, характерном для данной группы пациентов, что утяжеляет течение сердечно-сосудистой патологии, ухудшает прогноз и диктует необходимость тщательного их обследования. На основании полученных данных необходимо активное использование в реабилитации этих пациентов неспецифических факторов усиления метаболизма (диетотерапии, дозированных физических нагрузок, физио-бальнеотерапии).

Список литературы

- Губергриц Н.В., Беляева Н.В., Клочков и др. Метаболический синдром: как избежать полипрагмазии?. М.: 2017. 95 с.
- Коммисаренко И.А. Полиморбидность и метаболический синдром у пожилых // Клиническая геронтология. 2009. №1. С.29-38.
- Луговская С.А., Козинец Г.И. Гематология пожилого возраста. М.: Тверь. ООО «Издательство «Триада». 2010. 194 с.
- Хиггинс К. Расшифровка лабораторных анализов / пер.с англ. под ред. проф. Эммануэля. М.: Лаборатория знаний, 2017. 592 с.
- Хотим Е.Н., Жигальцов А.М., Аппаду Кумара. Синдром ускоренной СОЭ в практике врача: интерпретация и вопросы тактики // журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. №1 С. 129-132.
- Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления // Проблемы эндокринологии. 2009. Vol.55, №4. С.44-49.
- Fielding R.Vellas B.,Evans W., ets. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia // Journal of the American Medical Directors Association. 2011. Vol. 12, №4. С.249-256.

Summary. The purpose of the article is to analyze the age-related specificities of metabolisms in subjects with overweight and cardiovascular disease. There is the

comparison of research data of 168 patients aged 60 years and older (median age 68,51±7,54) and research data of 173 patients younger than 60 years (median age 53,45±6,32). The study revealed that despite the same body weight, body mass index and distribution, the group of elderly patients had statistically higher body fat percentage ($p=0,0005$). This factor contributed to significant increase of postprandial glycemia and glycated hemoglobin, urea, fibrinogen, ESR and tendency toward lymphocytic leucopenia in this group of patients ($p=0,0033-0,04$). Deviations from the norm of many metabolic and hormonal indicators testify to multi-organ injury, which was typical for this group of patients, thus aggravate the course of cardiovascular pathology, worsen the prognosis and necessitate more thorough examination of them.

Keywords: metabolism, obesity, overweight, cardiovascular disease, age-related specificities

Е.В. Фазлеева, В.Г. Двоеносов, А.Н. Фазлеев

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ

Общеуниверситетская кафедра физвоспитания и спорта, Казанский федеральный университет, Казань 420008 Россия fazzleie@mail.ru

Аннотация. В статье анализируются причинно-следственные связи в решении проблем оздоровления и увеличения продолжительности жизни современных людей. Сделаны выводы о значимости психосоматики и индивидуального подхода в рамках решения данной задачи.

Ключевые слова: здоровье, старение, долголетие, оздоровительные методики, образ жизни.

Актуальность. Проблема поиска методов и средств, позволяющих отсрочить старение организма человека не только очень актуальна, но и стара как мир: во все века и времена люди искали эликсир долголетия. В современном мире старение - это и гуманитарная, и огромная финансовая проблема. Стареющее население утрачивает работоспособность и требует огромных средств для лечения нарастающих с возрастом заболеваний. А если учесть тот факт, что «возрастные» заболевания очень помолодели, то проблема приобретает формат глобальной.

Ход и результаты исследования. Изучение процессов старения является очень благодарной научной темой, а стартап проекты по борьбе со старением становятся крупными инвестиционными платформами: стартап Unity Biotechnology, предлагающий «очищать» стареющие клетки от накопившейся в них мутаций, привлек \$116 млн. инвестиций; биотехнологический стартап Samumed, технологическая платформа которого предназначена для регенерации тканей и замедления старения, оценивают в \$12 млрд. [2] Такие

глобальные исследования и перспективы их реализации, к сожалению, очень далеки от проблем и желаний, свойственных обычным людям, - жить долго и полноценно. Поэтому для сохранения здоровья и продления жизни подавляющее большинство ищет, изучает, использует различные оздоровительные практики, объединяющие как многовековой опыт поколений (традиционные оздоровительные системы), так и «молодые» нетрадиционные системы и методики. Поскольку здоровье - наивысшая ценность для человека, то результаты многих исследований в этой области, в конечном итоге, становятся коммерческим продуктом, источником получения прибыли. Это же касается создаваемых и активно культивируемых современных оздоровительных методик, которые на этапе создания и апробации дают ощутимые положительные результаты: как только их применение ставится «на поток», на коммерческие рельсы, а сами методики, загоняемые в рамки алгоритмов, теряют индивидуальный подход, то, как подтверждает практика и наши исследования, результат от их применения к сожалению, значительно снижается. Эти же процессы и подходы характерны и для современной медицины. [1] Никто не отрицает положительный эффект от применения разнообразных оздоровительных методик, для кого-то они действительно становятся средством оздоровления, продлевающим жизнь, но всеобщей панацеей не являются.

Многолетние наблюдения показывают, что здоровое питание, отказ от курения, физическая активность, следование постулатам здорового образа жизни могут изменить продолжительность жизни, в среднем, на величину порядка десяти лет. Эта, оценка, конечно, усредненная и носит вероятностный характер. К сожалению, никакой здоровый образ жизни не гарантирует в условиях современной экологической ситуации, например, защиту от онкологических заболеваний. [3]

Как известно, большая часть хронических патологий, имеет психосоматическую природу. Как показывают исследования, год от года растет общая астенизация населения Россиян сопровождается неуверенность в завтрашнем дне, тревога за свою жизнь и жизнь близких. Напряженность растет, люди почти всю жизнь находятся в состоянии хронического стресса. [1, 4] Причин такого явления много, но на этом фоне любая терапия, любые оздоровительные практики не дают прогнозируемого положительного результата. К сожалению, реалии сегодняшнего времени таковы, что ощутимого прорыва в увеличении общей продолжительности жизни на фоне соблюдения принципов здорового образа жизни, даже при контроле психоэмоционального состояния и на фоне позитивного мышления, к сожалению, тоже в глобальном масштабе быть не может. Иначе мы бы имели много примеров выдающегося долголетия: все-таки людей, живущих гармонично, размеренно не мало. Возможно, в будущем, будут найдены универсальные

средства, разработаны какие-то биотехнологические стандарты, меняющие саму природу человеческого старения. Однако, всегда необходимо помнить, что каждый человек - индивидуален и не может быть единого супер средства: таблетки, методики, диеты (этот ряд очень велик), оптимально подходящих для всех. Любой стандарт, подход будет требовать индивидуализации. На сегодняшний день, на наш взгляд, повышение продолжительности жизни в общечеловеческом масштабе остается умозрительной задачей. Но важно понимать, что человек - это уникальный, до конца не изученный микрокосм. И каждый должен научиться чувствовать и понимать свой организм, жить в согласии со своими разумом, духом, душой и телом, постоянно искать пути и работать над сохранением этой гармонии. Это реальный здоровьесохраняющий, здоровьесформирующий путь к достижению индивидуально максимального периода активной жизни для современного человека.

Литература:

1. Крупнова Л.К., Фазлеева Е.В. Профилактика и восстановительное лечение больных с хронической патологией методами биофизической и натуропатической медицины. - Казань, Печатный Двор, 2006. – 560 с.
2. Миронов А. Технологии замедления процессов старения организма человека. 19.02.2019. [Электронный ресурс] - URL: https://www.livemd.ru/tags/zamedlenie_starenija/.
3. Семенова Е. «Скорость старения можно замедлить до пренебрежимого уровня». 11.11.17. [Электронный ресурс] - URL: <https://hightech.fm/2017/11/11/fedichev>.
4. Dmitrii Tumakov, Elena Fazleeva, Roald Akberov, Alsu Valeeva. Adaptation to physical activities by international students at a Russian university. / South African Journal for Research in Sport, Physical Education and Recreation, 2018, 40(1), p. 157-166.

E.V. Fazleeva, V.G. Dvoenosov, A.N. Fazleev

SOME ASPECTS OF THE PROBLEM OF ACTIVE LONGEVITY

University Department of Physical Education and Sports,
Kazan Federal University,
Kazan 420008 Russia fazleeie@mail.ru

Abstract: The article analyzes the causal relationships in solving the problems of healing and increasing the life expectancy of modern people. Conclusions about the importance of psychosomatics and individual approach in the framework of the solution of this problem

Key words: health, aging, longevity, wellness techniques, lifestyle.

БИОМАРКЁРЫ СТАРЕНИЯ И ЭСТЕТИКА: ЧТО МОЖЕТ РАССКАЗАТЬ КОЖА КЛИНИЦИСТУ

Afedorov10@yandex.ru

Пятна светло коричневого цвета, локализованные на коже тыльной поверхности кистей рук, предплечьях и области декольте, нередко становятся причиной беспокойства пациентов с позиции эстетики, что и приводит их на косметологический приём. Чаще всего подобные образования представляют собой скопление в дерме вещества липофусцина, которое может выступать маркёром катаболической недостаточности. В данном докладе рассматриваются как основные механизмы и причины образования липофусцина в дерме, так и возможности профилактики и удаления существующих отложений с позиции современной косметологии. Липофусцин (lipofuscinum; от греческого *lipos* – «жир» и латинского *fuscus* – «темный»), также известный как «пигмент старения», — жёлто-коричневый ауто-флюоресцирующий пигмент, состоящий из глико-липопротеидного матрикса, встречающийся повсеместно во всех тканях и органах человека.

Химически липофусцин представлен ассоциированными между собой белками и липидными соединениями. Последние гетерогенны по составу и включают холестерин, фосфолипиды, свободные жирные кислоты и триглицериды. Также обнаруживается небольшое (7-10%) количество углеводов [1]

Механизм образования липофусцина. Агрегация неутилизованных макромолекул с образованием гранул липофусцина происходит в лизосомах. Попадание различных макромолекул из цитоплазмы в лизосому возможно несколькими путями: макрофагия с захватом лизосомой отдельных цитоплазматических органелл, таких как митохондрии, микро-аутофагия, предполагающая проникновение макромолекул через стенку лизосомы, и опосредованная шапирономы селективная аутофагия [2]. Захват лизосомами митохондрий при макро-аутофагии усиливает липофусциногенез за счёт продукции ими АФК. Окисленные белковые молекулы меняют свою пространственную конформацию и теряют функциональность. Далее повреждённые белки подвергаются либо репарации шаперонами, либо утилизации в протеосомах. С возрастом процессы репарации и утилизации замедляются, что приводит к накоплению полимеризованных белков в тканях, их объединению с неутилизованными липидными соединениями с формированием липофусцина.

Свободнорадикальный окислительный стресс и липофусцин. Активные формы кислорода (АФК) проникают в лизосомы клетки, где содержатся фагоцитированные макромолекулы и ионы железа, образующиеся при распаде металлопротеинов. Взаимодействие ионов железа с перекисью приводит к образова-

нию гидроксильных радикалов, которые облегчают формирование поперечных связей между макромолекулами с формированием липофусцина. Высокое содержание ионов железа в гранулах липофусцина может стать причиной запуска каскадных свободно-радикальных реакций, вызывающих повреждение клеточных структур [3]. Так фибробласты, содержащие большое количество липофусцина, более чувствительны к вызванному окислительным стрессом апоптозу, нежели фибробласты с более низким содержанием липофусцина [4].

Таким образом, липофусцин является не только маркёром катаболической недостаточности, но и триггерным фактором, активизирующим повреждение клеток свободными радикалами, а также клеточный апоптоз. Скопление липофусцина снижает активность протеосом [5]. При этом липофусцин не разлагается и не может быть удалён из клетки путём экзоцитоза, и поэтому накапливается. Согласно исследованиям наиболее активно накапливают липофусцин постмитотические и медленно делящиеся клетки. При этом активно пролиферирующие клетки утилизируют липофусцин при последующих делениях [6]. Однако при замедлении их пролиферации липофусцин будет накапливаться. Скопление липофусцина также достоверно повышает восприимчивость клеточных популяций к оксидативному стрессу, угнетению протеосомной активности и к нарушениям в работе теломеразы, что в свою очередь приводит к укорочению жизни клеток. Способы профилактики образования липофусцина. К основным направлениям снижения внутриклеточного накопления липофусцина можно отнести уменьшение активности свободно-радикальных окислительных реакций. Поэтому различные группы препаратов и биологических добавок, снижающие оксидативный стресс, представляются перспективным направлением. Так хелаторы железа, витамин Е, селен, глутатион достоверно задерживают накопление липофусцина в клеточных лизосомах [7].

Профилактика и коррекция отложения липофусцина в дерме: что может предложить современная косметология? Говоря о профилактике локального отложения липофусцина на уровне дермы в тех зонах, которые наиболее беспокоят пациента с позиции эстетической составляющей (лицо, шея, кисти рук), применение методик контролируемой травматизации может выступать в качестве как профилактики катаболической недостаточности обрабатываемых участков дермы, так и в качестве способа борьбы с уже существующими пятнами. К наиболее распространённым методикам данной группы относят фракционный фототермолиз, дермароллер терапию и применение срединных химических пилингов [8,9].

К методам борьбы с уже существующими пятнами также следует отнести использование высокоинтенсивного импульсного света (IPL, сокр. от Intensive Pulse Light). IPL системы задействуют широкий спектр длин волн (обычно в диапазоне 500 нм — 1200 нм).

Для различных целей IPL аппараты оснащаются различными светофильтрами, позволяющими выделить определенный диапазон длин волн в зависимости от задач коррекции. Безусловным плюсом в удалении существующих пятен при помощи IPL систем является скорость проведения процедуры и отсутствие периода реабилитации.

1. (Skoczyńska A, Budzisz E, Trznadel-Grodzka E, Rotsztejn H. Melanin and lipofuscin as hallmarks of skin aging. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017
2. Brunk UT, Terman A. Lipofuscin: mechanisms of age-related accumulation and influence on cell function. *Free Radic Biol Med.* 2002;33:611–9
3. Levine RL, Stadtman ER. Oxidative modification of proteins during ageing. *Exp Gerontol.* 2001;36:1495–502
4. Brunk UT, Terman A. Lipofuscin: mechanisms of age-related accumulation and influence on cell function. *Free Radic Biol Med.* 2002;33:611–9
5. Sitte N, Merker K, Grune T, von Zglinicki T. Lipofuscin accumulation in proliferating fibroblasts in vitro: an indicator of oxidative stress. *Exp Gerontol.* 2001;36:475–86
6. Terman, A. Garbage catastrophe theory of aging: imperfect removal of oxidative damage? *Redox Rep.* 6:15–26; 2001
7. Georgakopoulou EA, Tsimaratou K, Evangelou K, et al. Specific lipofuscin staining as a novel biomarker to detect replicative and stress-induced senescence. A method applicable in cryo-preserved and archival tissues. *Aging (Albany NY)* 2013;5:37–50
8. Iriarte C, Awosika O, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Review of applications of microneedling in dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:289–298. Published 2017 Aug 8
9. Badran KW, et al. Lasers, Microneedling, and Platelet-Rich Plasma for Skin Rejuvenation and Repair. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2018 Nov;26(4):455-468

NOS3-INTRON-4-VNTR НЕ ТОЛЬКО АССОЦИИРОВАН С ДОЛГОЛЕТИЕМ У МУЖЧИН ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ, НО ТАКЖЕ АССОЦИИРОВАН С ДИАБЕТОМ, БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ, ПОЧЕЧНЫМИ И НЕКОТОРЫМИ ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РАЗНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7, Россия

Резюме. В тезисе описана ассоциация генотипа 4b/4b 27bp VNTR intron4 гена NOS3 с долголетием у мужчин проживающих в Северо-западном регионе России и ассоциации аллеля 4a и генотипов 4a/4b и 4a/4a со многими заболеваниями и их осложнениями в разных популяциях. (Остальные аллели (4c, 4d, 4y) являются весьма редкими и описаны в относительно небольшом количестве работ.) Автор не касался ни возможных механизмов, позволяющих понять причины этих ассоциаций, ни ген-генного взаимодействия END1 и NOS3, подтверждённого рядом авторов после публикации [3].

Ключевые слова: eсNOS4a/4b, сердечно-сосудистые заболевания, долголетие.

В работах [5,6] и ещё в четырёх публикациях этого же автора была выявлена ассоциация генотипа 5./5 (или в других обозначениях 4b/4b) 27bp VNTR intron4 гена NOS3 (eсNOS4a/4b) с долголетием у мужчин проживающих в Северо-западном регионе России (у женщин никакой ассоциации с долголетием выявлено не было). Более того, начиная уже с самой первой публикации на эту тему, в работах данного автора утверждалось, что наличие именно генотипа 4b/4b у мужчин, несколько поколений которых проживало в Северо-западном регионе России, с $p = 0.95$ есть необходимое условие дожития ими при существующем уровне развития медицины до 76 лет. Однако в этих публикациях не была предпринята попытка выяснить, с чем связана эта ассоциация. Следует сказать, что уже в работе [2] в популяции Москвы было выявлено высокодостоверное возрастание у больных гипертонической болезнью по сравнению с контрольной группой аллеля 4a (в 2,4 раза) генотипов 4a/4b и 4a/4a (в 1,6 и 8,2 раза соответственно) при уменьшении содержания аллеля 4b и генотипа 4b/4b (в 1,5 и 2,3 раза соответственно). Кроме того, у перенёсших инфаркт миокарда по сравнению с контрольной группой авторы этой работы «также наблюдали достоверное увеличение содержания аллеля 4a и генотипа 4a/4b, тогда как доля аллеля 4b и 4b/4b существенно уменьшалась» [2]. Тот же характер, что и у лиц перенёсших инфаркт миокарда по сравнению с контрольной группой имели и частоты аллелей и генотипов у больных с гипертрофией левого желудочка [2]. Впрочем, досто-

верная корреляция между носительством аллеля 4a и индексом массы левого желудочка у нормотензивных больных с гипертрофией левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатией была обнаружена в Томске ещё ранее [4]. В метаанализе по гипертензии [14] был выявлен повышенный риск для аллеля 4a в сравнении с аллелем 4b во всех исследованных популяциях. Сравнение генотипа 4a/4b с 4b/4b в целом привело к сходным результатам [14]. Метаанализ по ИБС [15] показал схожие результаты, однако в работе [12] была выявлена ассоциация аллеля 4a с ИБС ($p < 0,05$) только у мужчин (у женщин никакой ассоциации с ИБС выявлено не было). Не исключено, что выявляемые в ряде популяций существенные половые различия в ассоциациях полиморфного минисателлита eсNOS4a/4b в гене NOS3 с долголетием и с некоторыми заболеваниями связаны с тем, что в посттрансляционных модификациях NOS3 участвуют эстрогены [9]. Результаты работы [11] показывают, что полиморфизм гена NOS3 может служить полезным генетическим маркером повышенной восприимчивости к диабету 2 типа и его почечных осложнений.

Независимо от статуса нефропатии пациенты с диабетом значительно различались по распределению генотипа ($p < 0,05$) и частоте аллеля 4a ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Количество носителей аллеля 4a также значительно различалось между диабетиками и здоровыми контрольными (36,6% у диабетиков без нефропатии, 41% у диабетической нефропатии и 23,6% у контрольных). Аллель 4a оказал значительное влияние на развитие диабетической нефропатии. [11] В метаанализе [17] обнаружена значимая ассоциация аллеля 4a с риском диабетической нефропатии. в подгруппе без микроальбуминурии. Множественный логистический регрессионный анализ с коррекцией по возрасту и полу показал, что частота носителей аллеля 4a была значительно выше у диализированных пациентов, чем у здоровых. [8] Во всех подгруппах были значительно выше частота аллеля 4a и процент носителей по сравнению с контрольной группой для диабетической нефропатии, хронического гломерулонефрита и интерстициального нефрита [8]. При терминальной почечной недостаточности (ТПН) аллель 4a имеет частоту 34,2%, тогда как в контрольной группе она составляла 20,7%, статистически значимая разница ($P = 0,002$); 12,2% частота генотипа 4a/4a у пациентов с ТПН также значительно отличалась от значения, найденного для нормального контроля (5,3%) ($p = 0,012$) [7]. В исследовании [13] пришли к заключению, что аллель 4a обнаруживает значительно более высокую частоту в случаях с терминальной стадией почечной недостаточности, не вызванной диабетической нефропатией. Исследование [16] показало, генотип 4b/4a более распространен у мужчин в группе с тромбозом в турецкой популяции. В исследованиях полиморфизма гена NOS3, проведенных на 200 пациентах с бронхиальной астмой (БА), отмечено достоверное увеличение частоты аллеля 4a по сравнению

с таковой в популяционной выборке. Расчеты показали, что наличие данного аллеля увеличивает риск развития атопической БА более чем в 2 раза ($OR = 2,47$). Напротив, генотип 4b/4b в отношении БА оказался протективным ($OR = 0,27$). Кроме того, отмечена корреляция полиморфизма гена NOS3 с тяжестью БА. Частота аллеля 4a у больных БА среднетяжелого течения составляет 31,6 % и почти в 2,5 раза превышает таковую у больных с легким течением БА (12,0 %). В группе со среднетяжелой формой БА генотип 4a/4a встречается в 5 раз чаще (15,8 %), чем в контрольной группе (2,9 %) Генотип 4a/4b у лиц мужского пола повышает риск БА в 3,7 раза.[1] Согласно [10] частота 4a/4b генотипа в идиопатической подгруппе пациентов с остеонекрозом головки бедренной кости была значительно выше контроля в корейской популяции. Имеется ещё ряд примеров ассоциации аллеля 4a с различными возраст зависимыми заболеваниями, с чем, по-видимому, и связана ассоциация генотипа 4b/4b с долголетием у мужчин проживающих в Северо-западном регионе России.

Список литературы

1. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Баранова Е.В и др. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В. С. Баранова. СПб, 2009.
2. Воронько О.Е., Чистяков Д.А. Кобалава Ж.Д. и др. Полиморфный минисателлит eсNOS4a/4b в гене эндотелиальной NO-синтазы и сердечно-сосудистые заболевания//Мол. биология. 2000. Т. 34, №5. С. 875-878.
3. Джолдасбекова А.У. Изучение ген генного взаимодействия эндотелина-1 и эндотелиальной NO-синтазы и предрасположенность к артериальной гипертензии у лиц казахской национальности// Медицинский журнал Западного Казахстана №2 (18) 2008. С. 49-53.
4. Степанов В.А., Пузырев К.В., Спиридонова М.Г. и др. Полиморфизм генов ангиотензин-превращающего фермента и эндотелиальной окиси азота у лиц с артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатией // Генетика. 1998. Т. 34. №11. С.1578-1581
5. Федоров Д.А. NOS 3 как «ген дожития» мужчин Северо-Запада России//АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГУМАНИТАРНЫХ И ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК, 2013. № 12-3. С. 81-83.
6. Федоров Д.А. Элементы возможной методики статистической обработки экспериментальных данных при поиске генотипов ассоциированных с долголетием // В МИРЕ НАУЧНЫХ ОТКРЫТИЙ, 2015. № 12.1 (72). С. 274-283
7. Bellini M, Figueira M, Piccoli M et al. Association of endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 polymorphism with end-stage renal disease// NEPHROLOGY (2007) 12, 289–293

8. Buraczynska M, Ksiazek P, Zaluska W et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 polymorphism in patients with end-stage renal disease//Nephrol Dial Transplant (2004) 19: 2302–2306.
9. Dudzinski D, Michel T. Life History of eNOS: Partners and Pathways//Cardiovasc Res. (2007) ;75(2): 247–260.
10. Koo K-H, Lee JS, Lee YJ et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms in Patients with Nontraumatic Femoral Head Osteonecrosis//J. of Orthopaedic Res. (2006) Aug: 1722-1728.
11. Ksiazek P, Wojewoda P, Muc K, Buraczynska M, ecNOS Gene Intron 4 Polymorphism in Type 2 Diabetes Mellitus// Mol Diagn (2003); 7 (2): 119-123.
12. Matyar S, Attila C, Acarturk E et al. eNOS gene intron 4 a/b VNTR polymorphism is a risk factor for coronary artery disease in Southern Turkey// Clinica Chimica Acta 354 (2005) 153–158
13. Nagase S, Suzuki H, Wang Y. et al. Association of ecNOS gene polymorphisms with end stage renal diseases//Molecular and Cellular Biochemistry, (2003) 244: 113–118.
14. Niu W, Qi Y. An Updated Meta-Analysis of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene: Three Well-Characterized Polymorphisms with Hypertension.//PLoS ONE (2011), 6(9): e24266.
15. Rai H, Parveen F, Kumar S et al. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review.//PLoS ONE, (2014) 9(11): e113363.
16. Sener EF, Emiroglu ON, Serhatoglu F, Ozkul Y. The role of endothelial nitric oxide synthase gene G894T and intron 4 VNTR polymorphisms in hemodialysis patients with vascular access thrombosis//Anadolu Kardiyol Derg (2014) 14: 239-43
17. Zeng Z, Zhang Z, Li et al. A meta-analysis of three polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) and their effect on the risk of diabetic nephropathy//Hum Genet (2010) 127:373–381

D. A. Fedorov

NOS3-INTRON-4-VNTR IS NOT ONLY ASSOCIATED WITH LONGEVITY IN MEN LIVING IN THE NORTHWESTERN REGION OF RUSSIA, BUT ALSO ASSOCIATED WITH DIABETES, ASTHMA, CARDIOVASCULAR, RENAL AND SOME OTHER DISEASES IN DIFFERENT POPULATIONS

St. Petersburg State University, St. Petersburg, Universitetskaya Emb., 7, Russia

Summary. The thesis describes the association of the 4b/4b 27bp VNTR intron4 genotype of the NOS3 with longevity in men living in the Northwest region of Russia

and associations of allele 4a and genotypes 4a/4b and 4a/4a with many diseases and their complications in different populations. (The remaining alleles (4c, 4d, 4y) are very rare and are described in relatively few works.) The author did not touch upon any possible mechanisms to understand the reasons for these associations, nor the gene for gene interaction END1 and NOS3.

Keywords: ecNOS4a/4b, cardiovascular disease, longevity

*В.Х. Хавинсон^{1,2,3}, Н.С. Линькова⁴, А.А. Пендина⁵,
О.А. Ефимова⁵, А.С. Кольцова^{5,6}, М.И. Крапивин^{5,6},
А.В. Тихонов⁵, Л.И. Петрова⁵,
А.В. Петровская-Каминская^{5,6}, В.С. Баранов⁵*

ДИПЕПТИД ВИЛОН МОДУЛИРУЕТ ДЛИНУ ТЕЛОМЕР В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; ² Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб.Макарова, 6; ³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁴ Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва; ⁵ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.

Реферат. Изучено влияние дипептида вилон (КЕ) на длину теломер хромосом ФГА-стимулированных лимфоцитов крови мужчин молодого и среднего возраста. Для оценки относительной длины теломер метафазных хромосом проводили флуоресцентную гибридизацию *in situ* с ДНК-зондами, специфичными к теломерным последовательностям хромосом человека. После применения пептида КЕ у 5 из 11 испытуемых выявлено достоверное изменение длины теломер лимфоцитов крови. Пептид КЕ повышал на 46-137% длину теломер у лиц с исходно низким значением этого показателя и понижал длину теломер на 35-47% у людей с исходно высоким показателем.

Ключевые слова: дипептид вилон, длина теломер, лимфоциты крови.

Ключевым проявлением репликативного старения является уменьшение длины теломер и достижение лимита Хейфлика [5]. Пептид КЕ стимулирует клеточный иммунитет и неспецифическую резистентность организма, оказывает активирующее действие на макрофаги, лимфоциты крови, тимоциты и нейтрофилы [2, 3]. Вилон (пептид КЕ) способствует увеличению доли транскрибируемого эухроматина и снижению количества гетерохроматина в лимфоцитах крови лиц старческого возраста [4]. В связи с этим целью работы стало изучение влияния пептида КЕ на длину теломер ФГА-стимулированных лимфоцитов крови людей разного возраста.

Материал и методы исследования. В работе использовали лимфоциты периферической крови 5 мужчин молодого (18-22 лет) и 6 мужчин среднего (49-54 лет) возраста. Культивирование лимфоцитов проводили с использованием полумикрометода по стандартной методике с использованием митогена фитогемагглютинаина [1]. Пептид КЕ добавляли в концентрации 1000 нг/мл. В контрольные культуры пептид не добавляли. Для оценки относительной длины теломер метафазных хромосом проводили флуоресцентную гибридизацию *in situ* с ДНК-зондами. По фотоизображениям метафазных пластинок с помощью программы ImageJ 1.48v рассчитывали средние значения интенсивности флуоресценции, соответствующие размеру гибридного сигнала ДНК-зонда к теломерным последовательностям на хромосомах 1, 9, 16. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism Version 6.01.

Результаты исследования. У лиц молодого и среднего возраста достоверных различий относительной длины теломер хромосом из ФГА-стимулированных лимфоцитов без воздействия пептида не выявлено. После применения пептида КЕ было установлено статистически значимое увеличение относительной длины теломер в ФГА-стимулированных лимфоцитах у одного испытуемого молодого возраста на 65% и у двух лиц среднего возраста на 46% и 137%, соответственно. Достоверное уменьшение этого показателя после воздействия пептида КЕ наблюдалось в ФГА-стимулированных лимфоцитах двух индивидов среднего возраста на 47% и 35%, соответственно. Увеличение длины теломер отмечено у пациентов с исходно низким значением этого показателя, а уменьшение – у лиц с длиной теломер выше среднего значения в группе.

Заключение. Таким образом, пептид КЕ нормализует длину теломер ФГА-стимулированных лимфоцитов крови у 5 из 11 индивидов. В большинстве случаев статистически значимые изменения длины теломер ФГА-стимулированных лимфоцитов были зарегистрированы у лиц среднего возраста.

Литература

Кузнецова Т.В., Логинова Ю.А., Чиряева О.Г. и др. Цитогенетические методы. Медицинские лабораторные технологии. Ред. А. И. Карпищенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. Т. 2.

Севостьянова Н.Н., Линькова Н.С., Полякова В.О. и др. Иммуномодулирующее действие вилона и его аналога в культурах клеток тимуса человека и животных // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2012. № 4. С. 220-223.

Щербак В.А., Патеюк А.В. Влияние вилона на иммунный ответ при остром иммобилизационном стрессе у крыс // Сибирский медицинский журнал. 2004. Т. 44. № 3. С. 26-29.

Khavinson V.Kh., Lezhava T.A., Malinin V.V. Effects of short peptides on lymphocyte chromatin in senile subjects // Bull. Exp. Biol. Med. 2004. Vol. 137. № 1. P. 78-81.

Yang M., Jiang P., Jin C., Wang J. Longer Telomere Length and its Association with Lower Levels of C-Peptide // Front Endocrinol (Lausanne). 2017. Vol. 8. P. 244.

V.Kh. Khavinson^{1,2,3}, N.S. Linkova^{1,4}, A.A. Pendina⁵, O.A. Efimova⁵, A.S. Koltsova^{5,6}, M.I. Krapivin^{5,6}, A.V. Tikhonov⁵, L.I. Petrova⁵, A.V. Petrovskaia-Kaminskaia^{5,6}, V.S. Baranov^{5,6}

VILON DIPEPTIDE MODULATES TELOMERE LENGTH IN HUMAN BLOOD LYMPHOCYTES

¹St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 197110, St. Petersburg, pr. Dynamo,3;

²Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, 195251, Polytechnicheskaya str., 29; ³Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, 125371, Moscow, Volokolamskaya r., 91;

⁴Pavlov Institute of Physiology of RAS, 199034, Saint-Petersburg, Makarova emb., 6; ⁵North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str, 41; ⁶D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, St. Petersburg, Mendileevskaya line, 3.

Abstract. The goal of the research is to study the influence of Vilon dipeptide (KE) peptide on telomere length of PHA-stimulated blood lymphocytes of young and middle-aged men. Relative telomere length was measured using fluorescence *in situ* hybridization with DNA-probes specific to telomere sequences of human chromosomes. KE peptide had effect on telomere length of blood lymphocytes in 5 cases from 11. KE peptide increased telomere length on 46-137% in patients with low base value of telomere length. KE peptide decreased telomere length on 35-47% in patients with high base value of telomere length.

Key words: Vilon dipeptide, telomere length, blood lymphocytes.

В.Х. Хавинсон

ПЕПТИДНЫЕ ГЕРОПРОТЕКТОРЫ: ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЖИВОЙ МАТЕРИИ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Реферат. Пептидные препараты в течение 35 лет применены более, чем у 15 млн. человек с различ-

ной патологией и в качестве средств профилактики. Исследование биологической активности пептидов у растений, бактерий, земноводных, насекомых, птиц, грызунов, обезьян и человека способствовало изменению экспрессии генов и нормализации синтеза белков, что сопровождалось улучшением функций различных органов и систем, в том числе снижением частоты возникновения опухолей и увеличением продолжительности жизни. Выявленный единый механизм пептидной регуляции экспрессии генов и синтеза белков в живой природе может являться универсальным для возникновения и поддержания жизни на Земле и во всем космическом пространстве.

Ключевые слова: пептиды, экспрессия генов, эпигенетическая регуляция, старение.

Пептидные препараты в течение 1980-2018 гг. получили более 15 млн. человек с различной патологией или в качестве средств профилактики. Особенно важным является анализ применения пептидных препаратов (6 лекарственных препаратов и других биорегуляторов) для профилактики заболеваний при различных патологических состояниях и в качестве средств антивозрастной медицины.

У людей пожилого возраста с патологией сердечно-сосудистой системы в рандомизированном сравнительном исследовании установлено снижение темпа старения организма и смертности в течение 15-летнего периода наблюдения. Установлено, что длительное применение лекарственного препарата эпиталамина (6 курсов в течение 3 лет) уменьшает темп старения сердечно-сосудистой системы, восстанавливает физическую работоспособность, оказывает нормализующее влияние на суточный ритм выработки мелатонина, углеводный и липидный обмен. О геропротекторном эффекте применения пептидного препарата эпиталамина свидетельствует уменьшение смертности пациентов по кривым выживания Kaplan—Meier [6].

Анализ результатов многолетних исследований пептидов на 17 видах организмов позволил предложить гипотезу о едином механизме пептидной регуляции экспрессии генов и синтеза белков в живой природе. Короткие пептиды способны проникать в цитоплазму, ядро и ядрышко клеток [1]. Комплементарное взаимодействие коротких пептидов с промоторными зонами генов является сигналом для транскрипции и трансляции [3, 4, 5]. Активация этих процессов приводит к повышению функций различных органов и увеличивает ресурс организма. Пептиды KEDW и AEDL повышали экспрессию генов и синтез белков – маркеров дифференцировки, функциональной активности и пролиферации клеток поджелудочной железы и клеток легкого человека [4, 5]. Возможно, единый механизм пептидной регуляции экспрессии генов и синтеза белков в живой природе, выявленный в наших исследованиях, является универсальным для возникновения и поддержания жизни на Земле и во всем космическом пространстве. Это следует из общности химических элементов в космической материи и на Земле.

Так, основными элементами для синтеза аминокислот являются: кислород, водород, азот, углерод, которые обнаружены практически на всех космических объектах. Более того, на астероидах и метеоритах, упавших на Землю в различных регионах и исследуемых в космосе, обнаружены аминокислоты [2]. Вполне вероятно, что в течение миллиардов лет при одномоментном стечении многих факторов (температура, давление, водная среда, pH) и других соответствующих условий из этих химических элементов могли образовываться молекулы аминокислот и пептидов, а также нуклеотиды и ДНК, что может явиться основой для возникновения жизни по аналогии с земной и на других планетах. Таким образом, исследование взаимодействия пептидов с ДНК и РНК является важнейшим научным направлением для понимания процессов жизни и ее регуляции.

Литература

1. Fedoreyeva L.I., Kireev I.I., Khavinson V.Kh., Vanyushin B.F. Penetration of Short Fluorescence-Labeled Peptides into the Nucleus in HeLa Cells and in vitro Specific Interaction of the Peptides with Deoxyribonucleotides and DNA // *Biochemistry*. 2011. Vol. 76. № 11. P. 1210-1219.
2. Jenniskens P., Shaddad M.H., Numan D. et al. The impact and recovery of asteroid 2008 TC3 // *Nature*. 2009. Vol. 458. P. 485–488.
3. Khavinson V.Kh., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S. et al. Short Cell-Penetrating Peptides: A Model of Interactions with Gene Promoter Sites. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013. Vol. 154. № 3. P. 403-408.
4. Khavinson V.Kh., Tendler S.M., Kasyanenko N.A. et al. Tetrapeptide KEDW Interacts with DNA and Regulates Gene Expression // *American Journal of Biomedical Sciences*. 2015. Vol. 7. № 3. P. 156-169.
5. Khavinson V.Kh., Tendler S.M., Vanyushin B.F. et al. Peptide Regulation of Gene Expression and Protein Synthesis in Bronchial Epithelium // *Lung*. 2014. Vol. 192. P. 781-791.
6. Khavinson V. Kh. Peptides and ageing // *Neuroendocrinology Letters*. Special Issue. 2002. 144 p.

PEPTIDE GEROPROTECTORS: PRACTICAL APPLICATION AND REGULARITY OF LIVING MATTER FUNCTION

Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 197110, St. Petersburg, pr. Dynamo, 3; Pavlov Institute of Physiology of RAS, 199034, Saint-Petersburg, Makarova emb., 6; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str, 41

Abstract. Peptide drugs successfully applied more than 35 years in 15 million patients with various pathology and for diseased prophylactic. The study of the biological activity of peptides in plants, bacteria, amphibians, insects, birds, rodents, monkeys and humans contributed to the change in gene expression and the normalization of protein synthesis. This was accompanied by an improvement in the functions of various organs and systems, including a decrease in the incidence of tumors and an increase in life expectancy. Our study of a single mechanism of peptide regulation of gene expression and protein synthesis in nature allows us to hypothesize that may be it is universal for the emergence and maintenance of life in the Earth and throughout space. Key words: peptides, gene expression, epigenetic regulation, aging.

Халявкин А.В.

ЭВОЛЮЦИЯ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ДИНАМИКУ СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, ул. Косыгина 4
Институт системного анализа ФИЦ ИУ РАН, Москва, пр. 60-летия Октября 9

Изложена простая концепция возникновения старения в неадекватных условиях даже у потенциально нестареющих особей. Концепция основана на дополнении дифференциального уравнения Гомперца для приращения смертности, связанного с приращением возраста, вторым членом, связанным с изменением внешних условий (“давления среды”), в которых существует популяция.

Ключевые слова: пластичность старения, статистика смертности

Введение

Старение организмов представляет собой не только «эволюционный парадокс» [1], но и сложный процесс, суммарным проявлением которого является возрастное снижение его надежности. Такое снижение приводит к уменьшению сопротивляемости внешним воздействиям и ухудшению устойчивости к внутрен-

ним флуктуациям. Оценка, как самой надежности целостного организма, так и ее возрастных изменений представляет собой непростую задачу. Однако, на популяционном уровне, с учетом ряда предположений, ее давно и успешно решают, используя данные статистики смертности и кинетики выживания. Это связано с тем, что снижение надежности четко проявляется в характерном возрастном увеличении интенсивности смертности $M(t)$, которая определяется как относительная скорость вымирания когорты, т.е. одной из возрастных групп (или условного поколения). Поэтому любая теория, описывающая процесс старения, должна согласовываться со статистикой смертности.

Закономерности статистики смертности

Из основных, в значительной степени идеализированных, закономерностей статистики смертности можно выделить закон Гомперца – или экспоненциальное нарастание интенсивности смертности в некотором возрастном интервале

$$M(t) = M_0 e^{at}$$

[2] и корреляцию Стрелера-Милдвана [3] – отрицательную корреляцию между параметрами закона Гомперца в полулогарифмическом масштабе

$$\ln M_0 = \ln M - Ta$$

(рис. 1). Здесь «а» является кинетическим параметром, характеризующим темп старения, M_0 – условно-начальная интенсивность смертности, а M и T параметры корреляции.

Эти закономерности, несмотря на солидный возраст, имеющуюся критику в их адрес и не всегда адекватные попытки их модификации, выдержали испытание временем и широко используются в биogerонтологии и демографии, особенно первая из них.

Вторая закономерность попала в поле зрения геронтологов и демографов после того, как в 1960 г. исследователи из США Б.Стрелер и А.Милдван опубликовали результаты попарного сопоставления параметров закона Гомперца – предэкспоненциального коэффициента M_0 и кинетического параметра «а», принадлежащих разным популяциям людей, живущих в различных климатических, географических, социальных и экономических условиях. Эти параметры были получены ими из обработки данных по статистике смертности населения 69 стран середины прошлого века [3].

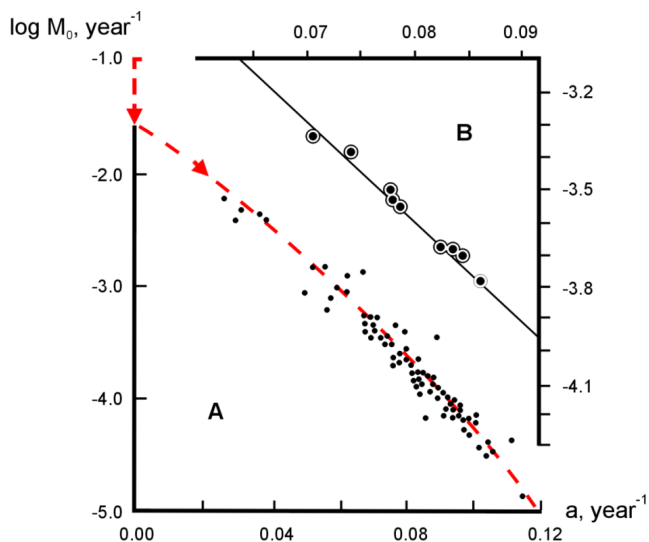


Рис. 1. Корреляция Стрелера-Милдвана (пунктир на рис. 1А, сплошная на рис. 1В). Абсцисса – кинетический параметр «а» (год⁻¹), связанный с темпом старения. Ордината – десятичный логарифм условной стартовой интенсивности смертности M_0 (год⁻¹). Каждая точка представляет пару параметров закона Гомперца для одной из 69 стран середины прошлого века [3]. 5 верхних точек взяты из [2,4]. Стрелка показывает цивилизационный тренд – от экономически менее развитых стран к более развитым странам.

Сопоставление показало, что кинетический параметр «а» оказался различным для стран с разным жизненным уровнем и, следовательно, с различной начальной интенсивностью смертности M_0 . При этом параметры закона Гомперца достаточно хорошо коррелировали друг с другом (рис.1А). Причем в полулогарифмическом масштабе эта закономерность, которую по имени авторов можно назвать “корреляцией Стрелера-Милдвана”, аналитически выглядела как $\ln M_0 = \ln M - Ta$,

где M и T - параметры корреляции, которым в различных моделях старения и смертности можно придавать разный смысл. По всей совокупности 69 пар значений M_0 и a авторы рассчитали, что для мужчин $M = 0.05$ год⁻¹, а $T = 68.5$ лет.

Для каждой страны, рассмотренной в исторической ретроспективе показатели, как правило, отличаются в сторону их увеличения. Обсуждение причин, по которой это происходит, выходит за рамки данной публикации. Хотя, например, из рис. 1В видно, что для Финляндии на отрезке 1931-1971 гг. (данные из [5]) эти показатели соответствуют показателям, представленным в [3], т.к. все точки корреляции расположены достаточно близко к прямой с параметрами $M = 0.05$ год⁻¹ и $T = 68.5$ лет. Близкие к этим значениям параметров для Финляндии на отрезке 1951-1972 гг. были получены и в [6]. Причем необходимо особо подчеркнуть тот факт, что в обеих работах [5,6] было устранено возможное влияние на результат фоновой, не зависящей от возраста, интенсивности смертности (так называемого параметра Мейкема).

Геронтологические интерпретации демографических закономерностей

Закон Гомперца совместим как с концепцией развертывания во времени генетической программы старения, так и с взглядом на старение, как на результат износа или накопления ошибок, неизбежных в сложной системе, каким является организм. В последнем случае для объяснения наличия старения в отсутствие специальной программы постулируется неполнота процессов восстановления и репарации. Такое объяснение противоречит многочисленным фактам обратимости старения (напр., [7]). Тогда как корреляция Стрелера-Милдвана позволяет дать ответ на вопрос, поставленный в [8] – почему же стареет организм, состоящий из потенциально нестареющих клеточных линий? Действительно, эта закономерность оказалась точно такой же, какой она была бы у потенциально нестареющих организмов, функционирующих в неустойчивом (стареющем) режиме из-за неадекватного образа жизни, диктуемого условиями среды [9, 10, 11]. На рис. 1А эта закономерность обозначена пунктиром для $a=0$ (отсутствие старения) и $a>0$ (наличие разных темпов старения).

Нами была предложена простая модель появления старения в неадекватных условиях даже у потенциально нестареющих особей, приводящая к корреляции Стрелера-Милдвана [9]. Модель была основана на дополнении дифференциального уравнения Гомперца [2] для приращения интенсивности смертности, связанного с приращением возраста, вторым членом, связанным с изменением внешних условий, в которых существует популяция (“давлением среды”). И « r » являлось наименее вероятным значением этого флуктуирующего давления окружающей среды в относительных единицах. Затем было обосновано предположение, что кинетический параметр Гомперца «а» (скорость старения) линейно падает с ростом « r », т.к. эффективность процессов самоподдержания зависит не только от особенностей организма, но и от условий, в которых он существует. Решение такого модифицированного дифференциального уравнения в случае разных квазистабильных « r » [9] совпадает с классическим законом Гомперца [2], параметры которого подчиняются корреляции Стрелера-Милдвана [3].

Интересно, что совмещение в одной популяции минимальных из известных значений параметров закона Гомперца дает возможность ожидать резкого увеличения продолжительности жизни. Это и было достигнуто индукцией гипоморфной мутации в одном из генов, продукт которого задействован в регуляторной сети, управляющей устойчивостью организмов лабораторных нематод. В результате этой процедуры продолжительность их жизни возросла в десять раз [12]. Корреляция Стрелера-Милдвана позволила оценить достоверность сверхдолголетия

Из корреляции Стрелера-Милдвана следует, что возраст, когда ожидаемая продолжительность жизни снизится до одного года (назовем его экстремальным

возрастом T_3) можно оценить по упрощенной формуле $T_3 = T + [\ln(1/M)]/a$.

Поскольку $T=68,5$ лет, а $\ln(1/M)=3$, то $T_3(a) \approx 70 + (3/a)$. То есть рекордные сроки жизни возможны при минимальных значениях темпа старения «а». При этом средние сроки жизни будут малы за счет высоких значений стартовой интенсивности смертности M_0 . Из рис. 1 видно, что для представленных на нем высоко-развитых стран кинетический параметр $a \geq 0.1$ год⁻¹. Значит, экстремальный возраст для них будет порядка 100 лет, что не противоречит нашим представлениям. Тогда как для стран, кинетические параметры «а» которых лежали в диапазоне 0,03 – 0,05 год⁻¹ (рис. 1) рекордные сроки, до которых возможно было дожить их отдельным индивидам, лежали бы в диапазоне 130-170 лет. Хотя средняя продолжительность жизни в этих странах была чрезвычайно мала. Это отмечено и в [4].

Подробнее с изложенной выше концепцией можно познакомиться в публикациях, доступных по адресу https://www.researchgate.net/profile/Alexander_Khalyavkin/publications.

Литература

1. Partridge L., Barton N.H. Optimality, mutation and the evolution of ageing // Nature. 1993. Vol. 362. N° 6418. P. 305-311.
2. Gompertz B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies // Philos. Trans. R. Soc. London. 1825. Ser. A 115. P. 513-585.
3. Strehler B.L., Mildvan A.S. General theory of mortality and aging // Science 1960. Vol. 132. N° 3418. P. 14-21.
4. Гумбель Э. Статистика экстремальных значений, М.: Мир, 1965. 450 с.
5. Гаврилов Л.А. Определение видовой продолжительности жизни человека // Материалы I Всесоюзной конференции молодых ученых по эволюционной геронтологии. М.: 1979, С.3-12. Рукопись деп. в ВИНТИ, N°3563-80Деп.
6. Мамаев В.Б., Царин А.А., Миненкова Е.А. Историческая динамика возрастной смертности: 1. Эволюция видовой продолжительности жизни населения Финляндии // Усп. геронтол. 2004. Т. 15. С. 23-29.
7. Rando T.A., Chang H.Y. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock // Cell. 2012. Vol. 148. N° 1-2. P. 46-57.
8. Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Старение. Эволюция и продление жизни, Киев: Наукова думка, 1992. 336 с.
9. Халявкин А.В. Об одном подходе к контролю продолжительности жизни. // Проблемы биологии старения. – Малиновский А.А. (ред.). М.: Наука, 1983. С. 49-55.
10. Халявкин А.В. Взаимодействие “организм-сре-

да” и причины старения // Усп. геронтол. 1998. Т. 2. С. 43-48.

11. Халявкин А.В. Феноптоз как генетически детерминированное старение, управляемое сигналами среды // Биохимия, 2013, 78(9):1278-1283.
12. Ayyadevara S., Alla R., Thaden J.J., Shmookler Reis R.J. Remarkable longevity and stress resistance of nematode PI3K-null mutants // Aging Cell. 2008. Vol. 7. N° 1. P. 13-22.

A.V. Khalyavkin

EVOLUTION OF DEMOGRAPHIC INDICATORS CHARACTERIZING THE DYNAMICS OF AGING AND LONGEVITY

Emanuel Institute of Biochemical Sciences of RAS,
Moscow, Kosygin Str. 4
Institute for Systems Analysis FRC CSC RAS, Moscow,
60-letiya Octyabrya Ave. 9

A simple conception was proposed to explain the inevitability of aging in some inadequate environment, even with the perfect design of a potentially ageless body. The conception based on the extension of Gompertz differential equation for an age-dependent increment in mortality rate connected with an increment of age via introducing to initial equation an additional term related with the alterations in total external conditions (“environmental pressure”) in which the population exists.

Халявкин А.В.

О РЕАЛЬНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ СИСТЕМНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ СТАРЕНИЯ И ГРАНИЦАМИ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля
РАН, Москва, ул. Косыгина 4
Институт системного анализа ФИЦ ИУ РАН, Москва,
пр. 60-летия Октября 9

Дан краткий обзор современных концепций геронтологии. Обосновано предположение, что старение можно рассматривать, как регулируемый и даже обратимый процесс.

Ключевые слова: старение как регулируемый процесс

В обзорах и монографиях, посвященных причинам и механизмам старения и продлению жизни (напр., [1, 4, 9]) приводятся многочисленные свидетельства возможности реального влияния на процесс старения с целью его замедления. Хотя степень этого влияния все еще дискутируется.

С одной стороны имеются кажущиеся убедительными доводы в пользу необратимости ряда возрастных из-

менений [5, 6]. С другой стороны есть свидетельства возможности подобной обратимости (напр., [9]), интенсивно изучается такое практически нестареющее млекопитающее, как голый землекоп [10], и выявлен ряд видов с так называемым негативным старением [11]. У них не происходит таких возрастных изменений, свойственных большинству видов, как снижение фертильности и повышения уязвимости [11].

Внеклеточную среду создают и контролируют клетки. А есть мнение (напр., [4]), что возрастные изменения самих клеток, скорее не причина, а следствие старения организма. Даже известный геронтолог L.Partridge, которая еще в 1993 г. в статье в Nature признавала наше непонимание причин неизбежности старения, 15 лет спустя в своем докладе на XX Международном конгрессе генетиков в Берлине заявила, что теперь, подобно большинству коллег, она уверена, что старение обратимо. С другой стороны, почему такая возможность не реализуется? По мнению, высказанному в [4], усилия геронтологов-эволюционистов, прежде всего, следует направить на выяснение принципиального вопроса, почему стареет организм, состоящий из потенциально нестареющих клеточных линий?

Действительно, к настоящему времени известно, что во всех тканях взрослого организма есть соматические стволовые клетки, которые до глубокой старости способны их обновлять. Но с возрастом они делают это с угасающей интенсивностью. Некоторые видят причину этого в истинном старении стволовых клеток. В своих работах (напр., [2,3,7,8]) мы обосновываем противоположное мнение – не старение стволовых клеток является причиной старения организма, а старение организма, как целого, приводит к условиям, способствующим старению стволовых клеток. Причем, как выясняется, к старению обратимому. Стоит стволовые клетки состарившейся особи поместить в подходящие условия, как они и функционально, и по паттерну генетической экспрессии становятся неотличимыми от стволовых клеток особей молодого возраста. Причем подобные явления наблюдаются не только на клеточном уровне, но и на остальных. На макромолекулярном уровне это, напр., наращивание теломер или отсутствие возрастного нарастания количества поперечных сшивок в коллагене. На органелльном уровне это, напр., восстановление активности старых митохондрий до уровня молодых. На органном уровне это полное восстановление функций яичников старых крыс под влиянием сигналов гипоталамо-гипофизарной оси молодых самок.

В ответ на вопрос, поставленный в [4], можно ответить, что любое потенциально нестареющее (устойчивое во времени) существо обязано стареть при функционировании в условиях, способствующих неустойчивым режимам жизнедеятельности. Пример из неживой природы – лед. В условиях морозильника он устойчив и не тает. Таять начинает при комнатной температуре. С тем большей интенсивностью, чем она выше. При-

мер из живой природы – нестареющая гидра. В определенном диапазоне температур она не стареет неограниченное время. При снижении температуры ниже критической величины она начинает стареть. Причем показано, что интенсивность смертности с возрастом растет экспоненциально (по Гомперцу), как это происходит у людей и других стареющих существ. А закономерности статистики смертности, составленные по разным странам, оказались точно такими, как у потенциально нестареющих существ, функционирующих в неустойчивых режимах жизнедеятельности.

Подробнее с изложенной выше концепцией можно познакомиться в публикациях, доступных по адресу https://www.researchgate.net/profile/Alexander_Khalyavkin/publications

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). СПб.: Наука, 2008.
2. Халывкин А.В. Феноптоз как генетически детерминированное старение, управляемое сигналами среды // Биохимия. 2013. Т. 78. № 9. С. 1278-1283.
3. Халывкин А.В., Крутько В.Н. Ранняя инволюция тимуса – проявление программы старения или программы развития? // Биохимия. 2015. Т. 80. № 12. С. 1889-1894.
4. Frolkis V.V., Muradian Kh.K. Life Span Prolongation. Boca Raton: CRC Press, 1991.
5. Galkin F., Zhang B., Dmitriev S.E., Gladyshev V.N. Reversibility of irreversible aging // Ageing Res. Rev. 2019. Vol. 49. P. 104-114.
6. Golubev A., Hanson A.D., Gladyshev V.N. Non-enzymatic damage as a prototypic driver of aging // J. Biol. Chem. 2017. Vol. 292. № 15. P. 6029-6038.
7. Khalyavkin A.V., Krut'ko V.N. How regularities of mortality statistics explain why we age despite having potentially ageless somatic stem cells // Biogerontology. 2018. Vol. 19. № 1. P. 101-108.
8. Khalyavkin A.V., Yashin A.I. Nonpathological senescence arises from unsuitable external influences // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 1119. P. 306-309.
9. Rando T.A., Chang H.Y. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock // Cell. 2012. Vol. 148. № 1-2. P. 46-57.
10. Ruby J.G., Smith M., Buffenstein R. Naked mole-rat mortality rates defy gompertzian laws by not increasing with age // eLife. 2018. Vol 7. pii: e31157.
11. Vaupel J.W., Baudisch A., Dölling M., et al. The case for negative senescence // Theor. Popul. Biol. 2004. Vol. 65. № 4. P. 339-351.

ON THE REALITY OF CONTROLLING THE SYSTEMIC MECHANISMS OF AGING AND THE BOUNDARIES OF ACTIVE LONGEVITY

Emanuel Institute of Biochemical Sciences of RAS,
Moscow, Kosygin Str. 4
Institute for Systems Analysis FRC CSC RAS, Moscow,
60-letiya Octyabrya Ave. 9

A brief review of modern concepts of gerontology is given. The assumption that aging can be considered as a controllable and even reversible process is substantiated.

A. H. Хохлов

ЧТО ОБЩЕГО У НЕЙРОНОВ, КАРДИОМИОЦИТОВ, ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ КЛЕТОК И НЕПЕРЕСЕВАЕМЫХ КУЛЬТУР КЛЕТОК С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ГЕРОНТОЛОГА

Сектор эволюционной цитогеронтологии,
биологический факультет МГУ
имени М. В. Ломоносова, 119234, Москва,
Ленинские горы, д. 1, корп. 12,
e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru

Подчеркивается, что наиболее «чувствительными» к старению являются популяции постмитотических клеток многоклеточного организма, т. к. в них не происходит «разбавления» возникающих дефектов ДНК из-за постоянного появления новых клеток. Это делает их похожими на стационарные клеточные культуры, которые в этой связи могут успешно применяться для изучения молекулярных механизмов старения. Особое внимание уделяется проблеме «бессмертия» клеток зародышевой линии и тому, каким образом это «бессмертие» удастся обеспечивать женским половым клеткам, популяция которых никогда не обновляется на протяжении всей жизни.

Клетки некоторых органов и тканей высших организмов, включая человека, являются постмитотическим, т.е. не способны делиться. Иначе они просто не могли бы выполнять возложенные на них природой функции. Существует точка зрения, согласно которой именно такие клетки (вернее, образуемые ими клеточные популяции) являются основной мишенью процесса старения. Идея основана на следующих положениях [3, 5, 6, 8]. Наиболее распространенные геронтологические концепции постулируют, что с возрастом в ДНК накапливаются различные стохастические повреждения (надо сказать, что у сторонников запрограммированного старения этому процессу также уделяется важная роль [5, 7, 11], только в этом случае, на их взгляд, он запускается «специально»), которые и приводят в дальнейшем к нарушению ра-

боты различных систем организма и уменьшению его жизнеспособности, т.е. к старению. Надо сказать, что возникают такие повреждения абсолютно во всех клетках организма, но в популяции активно размножающихся клеток накопления дефектов ДНК (в расчете на одну клетку в среднем) мы не видим, ибо они очень быстро «разбавляются» за счет появления новых клеток, лишенных повреждений. Так, в частности, обстоят дела у пресноводной гидры, которая в определенных условиях вообще не стареет [4, 9]. Естественно, все здесь зависит от соотношения интенсивности клеточной пролиферации и скорости возникновения повреждений ДНК. При очень высоком втором показателе размножение клеток уже не может компенсировать возникновение повреждений, и мы наблюдаем возникновение серьезной патологии типа лучевой болезни. Однако при «стандартном» уровне повреждений преимущество популяций, состоящих из делящихся клеток, перед популяциями из постмитотических клеток очевидно. Именно это и позволяет считать их «узким местом» в нашем организме, наиболее чувствительным к возрастному накоплению повреждений ДНК, ведущих к старению. И именно поэтому мы считаем целесообразным проводить исследования механизмов старения на непере-seваемых культурах клеток, в которых, судя по всему, накапливаются такие же молекулярные дефекты, как в клетках стареющего многоклеточного организма [3, 6, 8]. Впрочем, объективности ради надо заметить, что существует и третий показатель, который имеет смысл упомянуть – это интенсивность функционирования систем репарации ДНК, а также систем, обеспечивающих защиту ДНК от различных повреждений (например, системы антиоксидантной защиты). Оба этих класса защитных систем особенно важны как раз для постмитотических клеток, которые не могут «разбавить» накопившиеся в клеточной популяции дефекты с помощью пролиферации. К таким клеткам относятся, в частности, упомянутые в названии этой статьи нейроны, кардиомиоциты и женские половые клетки. Однако если нейроны и кардиомиоциты, будучи в принципе неспособными к делению, все-таки могут образовываться заново даже во взрослом организме из стволовых/сателлитных клеток, то популяция ооцитов (300-400 тысяч у новорожденной девочки) уже никогда не пополняется на протяжении всей жизни, являясь таким образом аналогом стационарной клеточной культуры. Каким же образом половые клетки, которые, судя по всему, должны интенсивно накапливать повреждения ДНК, «умудряются» обеспечивать бессмертие зародышевой линии? Иначе говоря, почему дети «рождаются юными» [1]? Согласно идеям Ж. А. Медведева [10], которые я полностью разделяю, у любой способной стареть особи существуют механизмы, сводящие к минимуму число повреждений (назовем их повреждениями «старческого типа»), «проскальзывающих» через естественные барьеры и реализующихся в дочернем организме. При этом это

не столько системы «омоложения» половых клеток, сколько именно барьеры, минимизирующие (или даже исключают) случаи появления на свет потомства из гамет, несущих «старческие» изменения. По-видимому, эти системы и обеспечивают «бессмертие» зародышевой линии [3, 10]. Вот некоторые из них: 1) В половых клетках, обладающих гаплоидным набором хромосом, рецессивные летальные мутации, проявляющиеся на клеточном уровне, приводят к элиминации несущих эти мутации геномов. 2) Репликация ДНК, несущей «старческие» повреждения, во многих случаях становится невозможной. 3) Накопившиеся в половых клетках до начала мейоза повреждения ДНК устраняются в процессе рекомбинационной репарации. Хотелось бы заметить, что теория, согласно которой главным механизмом, обеспечивающим «бессмертие» клеток зародышевой линии, является как раз рекомбинационная репарация в процессе мейоза всех накопившихся повреждений ДНК [1], представляется мне не очень состоятельной. У самок млекопитающих ооциты в стадии диктиотены уже прошли профазу первого деления мейоза (лептотену, зиготену, пахитену, диплотену), то есть произошли синапсис, конъюгация хромосом и кроссинговер. Таким образом, все ооциты после рождения особи уже миновали стадию синаптонемного комплекса, на которой, собственно, и идут процессы рекомбинационной репарации. Поэтому все повреждения ДНК, которые возникают в половых клетках до момента их оплодотворения (а у человека этот промежуток может составлять 40-50 лет), уже не могут быть удалены с помощью мейотической рекомбинационной репарации. 4) При оогенезе происходит удаление «испорченных» геномов путем перевода их в полярные тельца. 5) Существует такое явление, как атрезия - гибель части фолликулов до окончания их роста. Этот процесс контролируется гонадотропинами гипофиза через половые стероидные гормоны. Однако остается неясным, на какие клеточные элементы яичника оказывают действие стероиды в данном случае. Согласно гипотезе Гендерсона и Эдвардса [2], атрезии подвергаются фолликулы либо с генетически неполноценными ооцитами, либо с ооцитами, у которых нарушена последовательность прохождения профазы мейоза. Необходимо подчеркнуть, что в норме в яичнике приматов и человека много больших фолликулов погибает и не достигает овуляции. Таким образом, в предовуляторный период большая часть крупных фолликулов подвергается атрезии. Это явление наблюдается и в яичниках у полиовулирующих животных, в том числе у мышевидных грызунов. 6) У большинства видов млекопитающих созревшая яйцеклетка очень быстро перезревает - уже через несколько часов она теряет способность к оплодотворению. Если оплодотворение все же происходит, то развитие прекращается уже на стадии первого деления дробления, после чего наблюдаются фрагментация и лизис образовавшейся структуры. 7) При возникновении зиготы из аномальных половых

клеток часто нарушается процесс эмбрионального развития. 8) Из «проскочивших» остальные барьеры половых клеток появляется нежизнеспособное или не способное к размножению потомство.

Несомненно, что перечень этот является далеко не полным. Для досконального выяснения механизмов, обеспечивающих «бессмертие» зародышевой линии (но не составляющих ее отдельных клеток!), необходимы интенсивные исследования довольно широкого круга специалистов.

Литература

1. Bernstein C. Why are babies young? Meiosis may prevent aging of the germ line // *Perspect. Biol. Med.* 1979. Vol. 22. N 4. P.539-544.
2. Henderson S.A., Edwards R.G. Chiasma frequency and maternal age in mammals. // *Nature.* 1968. Vol. 218. N 5136. P. 22-28.
3. Khokhlov A.N. Does aging need its own program, or is the program of development quite sufficient for it? Stationary cell cultures as a tool to search for anti-aging factors // *Curr. Aging Sci.* 2013. Vol. 6. N 1. P. 14-20.
4. Khokhlov A.N. On the immortal hydra. Again // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2014. Vol. 69. N 4. P. 153-157.
5. Khokhlov A.N. What will happen to molecular and cellular biomarkers of aging in case its program is canceled (provided such a program does exist)? // *Adv. Gerontol.* 2014. Vol. 4. N 2. P. 150-154.
6. Khokhlov A.N., Klebanov A.A., Karmushakov A.F. et al. Testing of geroprotectors in experiments on cell cultures: choosing the correct model system // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2014. Vol. 69. N 1. P. 10-14.
7. Khokhlov A.N., Klebanov A.A., Morgunova G.V. Does aging have a purpose? // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2017. Vol. 72. N 4. P. 222-224.
8. Khokhlov A.N., Klebanov A.A., Morgunova G.V. On choosing control objects in experimental gerontological research // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2018. Vol. 73. N 2. P. 59-62.
9. Martínez D.E., Bridge D. Hydra, the everlasting embryo, confronts aging // *Int. J. Dev. Biol.* 2012. Vol. 56. N° 6-8. P. 479-487.
10. Medvedev Zh.A. On the immortality of the germ line: genetic and biochemical mechanisms. A review // *Mech. Ageing Dev.* 1981. Vol. 17. N 4. P. 331-359.
11. Skulachev V.P. Phenoptosis: programmed death of an organism // *Biochemistry (Mosc.)*. 1999. Vol. 64. N 12. P. 1418-1426.

WHAT NEURONS, CARDIOMYOCYTES, FEMALE GERM CELLS, AND NON-SUBCULTURED CELL CULTURES HAVE IN COMMON FROM THE GERONTOLOGIST'S POINT OF VIEW

Evolutionary CytoGerontology Sector, School of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskiye gory 1-12, Moscow, 119234, Russia, e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru

It is emphasized that the most "sensitive" to aging are populations of postmitotic cells of a multicellular organism, because they do not "dilute" the emerging DNA defects due to the constant appearance of new cells. This makes them similar to stationary cell cultures, which in this regard can be successfully used to study the molecular mechanisms of aging. Particular attention is paid to the problem of "immortality" of germ line cells and how this "immortality" can be provided by female germ cells, the population of which never renews throughout life.

C.B. Чигринцев, Г.В. Брюхин

ТРИКЛОЗАН И ФРАГМЕНТАЦИЯ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ

Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация
ООО «ДНК клиника», Челябинск, Российская Федерация. e-mail: chigrinstas@gmail.com

Резюме: Проведена оценка риска повышенной степени фрагментации ДНК сперматозоидов (≥ 15) у мужчин с идиопатическим бесплодием по уровню концентрации триклозана, измеренного в семенной жидкости. Было показано, что шансы развития повышенной ДНК фрагментации у мужчин с концентрацией триклозана (TCS) в семенной жидкости $\geq 0,11$ нг/мл (Q_2) в 18,3 раза выше, чем среди мужчин с меньшей концентрацией (ОШ=18,3; 95% ДИ: 3,4-97,7) при этом различия были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Введение: Анализируя репродуктивные потери, многие авторы считают, что повреждения ДНК сперматозоидов могут служить диагностическим маркером негативного отцовского вклада в преимплантационный период развития человека [1-3]. Ряд исследований [1,4] показали прямую зависимость между высоким процентом повреждений ДНК сперматозоидов и частотой спонтанных аборт. Вместе с этим при наличии фрагментации ДНК сперматозоидов выше 30% прогнозируется практически нулевая вероятность оплодотворения in vitro и при ВМИ (внутриматочная инсеминация) [4].

С другой стороны, известно, что в основе повреждающего действия ксенобиотиков на организм человека, в том числе триклозана, лежит способность индуцировать окислительный стресс, приводящий к нарушению в клетке энергетического и ионного гомеостаза. Альтерация клеточных структур может приобретать необратимый характер и индуцировать элиминацию клеток путем некроза и/или апоптоза. При этом повреждение ядерной ДНК клеток рассматривается, как неполная форма апоптоза [5,6].

Цель: Оценить риск повышенной степени фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин с идиопатическим бесплодием по концентрации триклозана, измеренного в семенной жидкости.

Материалы и методы: Исследовано 49 образцов семенной жидкости у мужчин с индексом фрагментации ДНК сперматозоидов $< 15\%$ и ≥ 15 (высокий риск нарушения фертильности и невынашивания беременности в паре). В семенной жидкости определялся уровень концентрации TCS методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (GC-MS). Спермиологическое исследование проводилось согласно рекомендаций ВОЗ (2010). С помощью метода SCD (sperm chromatin dispersion) оценивался индекс фрагментации ДНК сперматозоидов. Нормативным значением степени фрагментации ДНК сперматозоидов считали менее 15% (низкий риск нарушения фертильности). Полученные данные были подвергнуты статистической обработке при помощи программы IBM SPSS Statistics v.21. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты: В 84,9% образцов эякулята был обнаружен TCS со средней концентрацией 0,11(0,05–0,21) нг/мл. Группы пациентов, разделенные по степени ДНК-фрагментации сперматозоидов были сопоставимы по возрасту, ИМТ (индекс массы тела), периоду воздержания от семяизвержений, статусу курения и употребления алкоголя, однако, статистически значимо различались по концентрации TCS в семенной жидкости (таб.1).

Таблица 1. Сопоставление групп по возрасту, ИМТ, периоду воздержания, статусу курения, употребления алкоголя и концентрации TCS в семенной жидкости

Параметры	1 группа (n=18) ИФДНК <15%	2 группа (n=31) ИФДНК $\geq 15\%$	P	
Концентрация TCS, нг/мл Me (Q1-Q3)	0,08 (0,0-0,10)	0,19 (0,13-0,32)	0,001	
Возраст, лет $M \pm \sigma$	31,9 \pm 3,2	30,8 \pm 3,4	0,249	
ИМТ, кг/м ² $M \pm \sigma$	24,6 \pm 2,4	26,0 \pm 3,0	0,176	
Период воздержания, сут. Me (Q1-Q3)	4,0 (3,0-4,0)	4,0 (3,0-4,0)	1,0	
Курение	некурящие	8 (34,8%)	15 (65,2%)	1,0
	курящие	3 (27,3%)	8 (72,7%)	
Алкоголь	непьющие	4 (25,0%)	12 (75,0%)	1,0
	пьющие	5 (31,3%)	11 (68,7%)	

Шансы развития повышенной ДНК фрагментации у мужчин с концентрацией TCS в семенной жидкости $\geq 0,11$ нг/мл (Q_2) в 18,3 раза выше, чем среди мужчин с

меньшей концентрацией (ОШ=18,3; 95% ДИ: 3,4-97,7), различия были статистически значимыми ($p < 0,001$). Выводы: Триклозан при концентрации $\geq 0,11$ нг/мл в семенной жидкости может повышать степень фрагментации ДНК сперматозоидов.

Список литературы:

1. Артифексова, А.А. Патогенетические аспекты мужской субфебрильности как причины репродуктивных потерь // Пробл. репродукции. – 1999. – Т.5, №6. – С. 37-41.
2. Michael L. Eisenberg, Katherine J. Sapra, Sung Duk Kim, et al. Semen quality and pregnancy loss in a contemporary cohort of couples recruited before conception: data from the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study // Fertility and Sterility. – 2017. – Vol.108, №4. – P. 613–619.
3. Morris, I.D. The spectrum of DNA damage in human sperm assessed by single cell gel electrophoresis (Comet assay) and its relationship to fertilization and embryo development // Hum Reprod. – 2002. – Vol.17. – P. 990-998.
4. Бесплодный брак. Версии и контраверсии / под ред. В.Е. Радзинского. – Москва : ГЭО-ТАР-Медиа, 2018. – 404 с.
5. Gao, L. Effects of triclosan and triclocarban on the growth inhibition, cell viability, genotoxicity and multixenobiotic resistance responses of *Tetrahymena thermophila* / L. Gao, T. Yuan, P. Cheng [et al.] // Chemosphere. – 2015. – Vol.139. – P. 434-440.
6. Jurewicz, J. Environmental levels of triclosan and male fertility / J. Jurewicz, M. Radwan, B. Wielgomas [et al.] // Environ Sci Pollut Res Int. – 2018. – Vol. 25, №6. – P. 5484-5490.

Resume: The risk of increased sperm DNA fragmentation (≥ 15) was assessed in men with idiopathic infertility by the level of triclosan concentration measured in seminal fluid. It was shown that the chances of development of increased DNA fragmentation in men with a concentration of triclosan (TCS) in seminal fluid ≥ 0.11 ng / ml (Q2) are 18.3 times higher than among men with a lower concentration (OR = 18.3; 95% CI: 3.4-97.7), the differences were statistically significant ($p < 0.001$).

Keywords: infertility; sperm damage; triclosan

Шубернецкая О.С.¹, Соловьёва А.С.¹, Аронов Д.А.^{1,2},
Моисеева Е.В.², Киреев И.И.^{1,3},
Оловников А.М.^{1,4}

О ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМОЙ ДИНАМИКЕ СОДЕРЖАНИЯ СВОБОДНЫХ КОНЦОВ ДНК В МОЗГЕ МЫШЕЙ ЛИНИЙ СВРВ И ВЛРВ/ВУРВ

1. НИИЦ АГиП имени академика В.И. Кулакова Минздрава РФ; Россия, г. Москва, ул. Опарина, 4;
2. ИБХ имени академиков М.М. Шемакина и Ю.А. Овчинникова РАН; Россия, г. Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10
3. НИИ ФХБ имени А.Н. Белозерского МГУ; Россия, г. Москва, Ленинские горы, д.1, стр.40
4. Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН; Россия, г. Москва, Косыгина, 4

Резюме: В ходе изучения свободных концов ДНК как части предполагаемых внехромосомных ядерных структур, обнаружено, что изменение количества свободных концов ДНК с возрастом в клеточных ядрах мозга мышей имеет нелинейную форму с экстремумом. Найдена обратная взаимосвязь между уровнем олигомерной формы α -синуклеина и количеством фокусов свободных концов ДНК в ряде областей среднего мозга мышей линий СВРВ и ВЛРВ/ВУРВ. Выявленная возрастная динамика количества свободных ДНК концов в гипоталамусе, таламусе и гиппокампе не согласуется с концепцией, описывающей старение как процесс накопления случайных повреждений.

Ключевые слова: фокусы свободных концов ДНК, α -синуклеин, мышинные модели, старение

Введение

Механизм старения не перестаёт быть предметом интенсивных поисков, и существующие теории старения делятся на две большие группы [1]: старение либо стохастично и является результатом накопления нерегулируемых повреждений [2], либо запрограммировано [3]. Программный подход предполагает, что старение – одна из стадий индивидуального развития организма и поэтому, как и все остальные стадии, представляет собой контролируемый процесс (Оловников А.М. Развитие и старение идут по программе, для работы которой необходим контроль времени. Тезисы Форума). Изучение внехромосомных ядерных структур, имеющих свободные концы ДНК, в перспективе может стать ключом к управлению процессом старения [4,5].

Материалы и методы

Исследованы образцы тканей молодых (8-12 недель) и старых (84-96 недель) самок мышей линий СВРВ и ВЛРВ, отобранные согласно методике (Моисеева Е.В. «Индивидуализированная ЗС парадигма и «ступени» продуктивного долголетия», тезисы форума). Образцы погружали в криопротектор и замораживали в жидком азоте. Были получены серии 5-микронных криосрезов среднего мозга и печени, которые фиксировались в 4% параформальдегиде после иммуоби-

лизации на полилизиновых стёклах. Для выявления фокусов (т.е., скоплений) свободных концов ДНК, использовали ранее разработанную модификацию методики eTUNNEL [6] с предварительным мечением свободных 3'-концов ДНК FITC-dUTP при помощи терминальной трансферазы, амплификацией сигнала anti-FITC антителами (Abcam) и последующей иммуноферментной детекцией с использованием тетраметилродамина (TSA Plus). Накопления синуклеина выявляли иммуногистохимически при помощи поликлональных антител к α -синуклеину (Bioss Inc.).

Результаты и обсуждение

Обнаружено, что с возрастом распределение количества фокусов свободных концов ДНК в различных областях мозга меняется неравномерно. В отличие от коры головного мозга, где у старых мышей их количество выше по сравнению с молодыми, в среднем мозге картина обратная. Для гипоталамуса, таламуса и гиппокампа показано, что количество фокусов свободных концов ДНК, а также интенсивность их сигнала, максимальны в молодости и, напротив, эти показатели снижаются при старении. Содержание патологической олигомерной формы α -синуклеина в цитоплазме и околядерном пространстве увеличивается при старении в ряде областей среднего мозга, причем в случае мышей линии CBRB, характеризующихся симптомами нейродегенерации, процесс наиболее выражен. Известно, что многие нейродегенеративные процессы сопровождается накоплением олигомеров α -синуклеина как у человека, так и на животных моделях [7]. В настоящей работе показано, что чем больше накопление патологической формы α -синуклеина, тем меньше в клеточных ядрах фокусов свободных концов ДНК в гипоталамусе, таламусе и гиппокампе, особенно в последнем. В коре, для которой характерно увеличение количества фокусов свободных концов ДНК с возрастом, не наблюдалось накопления олигомерного α -синуклеина в клеточном околядерном пространстве. Таким образом, для исследованных областей мышинового мозга обнаружен выраженный антагонизм между количеством скоплений в клеточных ядрах свободных концов ДНК и уровнем околядерного олигомерного α -синуклеина. Паттерн локализации фокусов свободных концов ДНК может быть отличительным признаком нормально функционирующих клеток на определённом этапе развития. Полученные данные можно интерпретировать как указание на то, что свободные концы ДНК имеют отношение к неким внутриядерным ДНК-структурам, важным для поддержания полноценной жизнеспособности клеток. Найденное возраст-зависимое снижение количества фокусов свободных концов ДНК в гипоталамусе, таламусе и гиппокампе противоречит идеям о ведущей роли беспорядочных повреждений генетических и других биоструктур с возрастом и, напротив, согласуется с теорией запрограммированной природы старения.

Список литературы

1. Olovnikov A.M. Aging Theories. In: Gu D, Dupre ME, editors. Encyclopedia of Gerontology and Population Aging. Cham: Springer International Publishing; 2019. pp. 1–9. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-69892-2_32-1
 2. Gladyshev V.N. Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriome adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes. // *Aging Cell*. 2016 Aug. Vol. 15. № 4. pp.594–602.
 3. Skulachev M.V., Skulachev V.P. Programmed Aging of Mammals: Proof of Concept and Prospects of Biochemical Approaches for Anti-aging Therapy. // *Biochem Biokhimiia*. 2017 Dec. Vol. 82. № 12. pp. 1403–22.
 4. Olovnikov A.M. Chronographic Theory of Development, Aging, and Origin of Cancer: Role of Chromeres and Printomeres. // *Curr. Aging Sci*. 2015 Apr. Vol. 8. pp.76-88
 5. Olovnikov A.M., Solovieva A.S., Shubernetskaya O.S. Subtelomere. In: Gu D, Dupre ME, editors. Encyclopedia of Gerontology and Population Aging. Cham: Springer International Publishing; 2019. pp. 1–9. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-69892-2_56-1
 6. Shubernetskaya O., Skvortsov D., Evfratov S., et al. Interstitial telomeric repeats-associated DNA breaks. // *Nucleus*. 2017 Sep; Vol. 8 № 6. pp. 641–53.
 7. Wong YC, Krainc D. α -synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies. // *Nat Med*. 2017 Feb. Vol. 23 № 2. pp.:1–13.
Shubernetskaya O.S.¹, Solovieva A.S.¹, Aronov D.A.^{1,2}, Moiseeva E.V.², Kireev I.I.^{1,3}, Olovnikov A.M.^{1,4}
- About the age-dependent dynamics of the quantity of the free DNA ends in brain of CBRB and BLRB/BYRB mice
1. FSBI “NMRC for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 117997, Russia, Moscow, Oparin st., 4
 2. FSBI Emanuel Institute of Biochemical Physics of RAS; 119334, Russia, Moscow, Kosygina st., 4
 3. A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology of the M.V. Lomonosov Moscow State University; 119234, Russia, Moscow, Leninskiye gory, house 1, b. 40
 4. Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of RAS; 117997, Russia, Moscow, GSP-7, Miklukho-Maklaya st., 16/10
- Summary. In the study of free DNA ends as a part of the supposed extrachromosomal nuclear structures, it was found that the age-dependent change of the quantity of the free DNA ends, in cellular nuclei in murine brain, has a nonlinear shape with an extremum. At a number of regions in the midbrain of CBRB and BLRB/BYRB mice, it was revealed an inverse relationship between the level of the oligomeric form of α -synuclein and the quantity of the foci of free DNA ends. The detected dynamics of the quantity of free DNA ends in the hypothalamus, thalamus and hippocampus doesn't match the concept that considers aging as a process of accumulation of random damages.

ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТРАВ НА ПРОФИЛАКТИКУ ОСТЕОПОРОЗА

¹Кафедра экологии, гигиены и общественного здоровья, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет, Казань, Россия.

²Департамент по вопросам питания и пищевых наук, Национальный исследовательский центр, Докки, Гиза, Египет.

Аннотация

Введение: Остеопороз представляет собой важную проблему общественного здравоохранения, которая затрагивает миллионы людей во всем мире [2]. Существует прямая связь между дефицитом кальция в рационе и индукцией остеопороза и потерей костной массы [3]. Роль питания в формировании кости весьма значительна. Однако многие лекарственные травы предотвращают остеопороз и лечат резорбцию кости [1]. Данное исследование было проведено для оценки защитного эффекта тимьяна (*Thymus vulgaris* L.) и розмарина (*Rosmarinus officinalis* L.) от остеопороза у крыс с низким потреблением кальция.

Методы: Были проанализированы эфирные масла розмарина и тимьяна. Эксперимент проводился на растущих самцах крыс Sprague-Dawley, подопытные животные были разделены на 5 групп: 1 - контрольная отрицательная, получали стандартную сбалансированную диету; 2 - контрольный положительный результат - сбалансированная диета с низким уровнем кальция (L Ca) (Ca 0,1% мас. / Мас.); 3 - (L Ca) + порошок тимьяна (5% мас. / Мас.); 4 - (L Ca) + порошок розмарина (5% мас. / Мас.); 5 - (L Ca) + пероральное введение CaCO₃ (27 мг / кг массы тела). Образцы крови собирали для различных биохимических анализов в плазме (кальций (Ca), фосфор (P), магний (Mg), альфа-фактор некроза опухоли (TNF-α), С-реактивный белок (CRP), малоновый диальдегид (MDA), паратиреоидный гормон (ПТГ), С-концевой телопептид (СТХ) и 1,25- (ОН) 2-витамин D3). Масса бедра, длина и минеральная плотность кости (BMD) были зарегистрированы, гистопатологические исследования бедренной кости были подвергнуты экспансии. Это исследование было одобрено этическим комитетом национального исследовательского центра Египта.

Результаты: Диета с низким содержанием кальция вызывала остеопорозные изменения у крыс с положительным контролем (снижение Ca, витамина D3 и BMD) и (увеличение СТХ, РТН, TNF-α, CRP и MDA), добавление тимьяна и розмарина значительно тормозило развитие потери костной массы, увеличение Ca и vit D3 в плазме и улучшение МПК также предотвращали воспаление и окислительный стресс (улучшение TNF-α, CRP и MDA) по сравнению с положительным

контролем. Гистопатологический анализ обработанных групп показал улучшение гистологии кости и защиту от потери кости. Однако порошок тимьяна оказал более эффективное воздействие, чем розмарин.

Вывод: Наше исследование демонстрирует, что тимьян и розмарин эффективно снижают потерю костной ткани, вызванную дефицитом кальция, и могут рассматриваться как перспективные кандидаты для предотвращения резорбции кости и остеопороза.

Ключевые слова: остеопороз, дефицит кальция, тимус обыкновенный.

Конфликт интересов: Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Подтверждения: Это исследование финансировалось в сотрудничестве с Казанским федеральным университетом (Российская Федерация), Национальным исследовательским центром (Египет), сектором культуры и миссий, Министерством высшего образования (Египет). Работа выполнена в соответствии с Программой Правительства Российской Федерации по конкурентному росту Казанского федерального университета.

Список Литературы

- [1] He J.B., Chen M.H. and Lin D.K. Lin. New insights into the tonifying kin herbs and formulas for the treatment of osteoporosis. // Archives of Osteoporosis. 2017. vol. 12, no. 1, p. 14.
- [2] Inderjeeth C.A., Inderjeeth A.J., Raymond W.D. Medication selection and patient compliance in the clinical management of osteoporosis. // Aust Fam Physician. 2016. vol. 45(11):814–817.
- [3] Khosla S., Cauley J.A., Compston J. Addressing the crisis in the treatment of osteoporosis: a path forward. // J Bone Miner Res. 2016. vol. 32(3):424–430.

THE PROTECTIVE EFFECT OF HERBS ON THE PREVENTION OF OSTEOPOROSIS

Amr S. Elbahnasawy^{1,2}, E.R. Valeeva¹, Eman M. El-Sayed²
and I. I. Rakhimov¹

¹ Department of Bioecology, Hygiene and public health, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia.

² Department of Nutrition and Food Sciences, National Research Centre, Dokki, Giza, Egypt.

Abstract

Osteoporosis poses an important public health problem which affect millions of people worldwide. There is a direct link between calcium deficiency in diet and induction of osteoporosis and bone loss. The current study was conducted to evaluate the protective effect of thyme (*Thymus vulgaris* L.) and rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) against osteoporosis in rats with low calcium intake.

Essential oils of rosemary and thyme were analyzed. The experiment was carried out on growing male Sprague-Dawley rats, the experimental animals were divided into 5 groups: 1 – control negative, was fed standard balanced diet; 2 – control positive was fed balanced diet with low calcium level (L Ca) (Ca 0.1% w/w); 3 – (L Ca) + thyme powder (5% w/w); 4 – (L Ca) + rosemary powder (5% w/w); 5 – (L Ca) + orally administration with CaCO₃ (27 mg/kg body weight). Blood samples were collected for different biochemical analyses in plasma (calcium (Ca), phosphorus (P), magnesium (Mg), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), C-reactive protein (CRP), malondialdehyde (MDA), parathyroid hormone (PTH), C-terminal telopeptide (CTX) and 1,25-(OH)₂-vitamin D₃). Femur mass, length and bone mineral density (BMD) were recorded, histopathological studies for femurs were examined. Low calcium diet induced osteoporotic changes in positive control rats (decrease in Ca, Vitamin D₃ and BMD) and (increase in CTX, PTH, TNF-α, CRP and MDA), Supplementation with thyme and rosemary inhibited significantly the development of bone loss, increased Ca and vit D₃ in plasma and improved BMD, also prevented the inflammation and oxidative stress (improved TNF-α, CRP and MDA) compared to positive control. The histopathological examination of treated groups showed an improvement in bone histology and protection against bone loss. However, thyme powder showed more effective impact than rosemary. Our study demonstrates that thyme and rosemary effectively mitigated calcium deficiency-induced bone loss, and maybe considered as promising candidates for preventing bone resorption and osteoporosis.

Keywords: Osteoporosis, Calcium deficiency, Thymus vulgaris and Rosmarinus officinalis.

Юсипова Ю.Х.

МОДЕЛЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО СТАРЕНИЯ. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ (ТОЧНАЯ) МЕДИЦИНА НА СЛУЖБЕ ДОЛГОЛЕТИЯ – ОБЗОР ПЕРСОНАЛЬНЫХ БИОМАРКЕРОВ И РИСКОВ РАЗВИТИЯ ВОЗРАСТ ЗАВИСИМЫХ ПАТОЛОГИЙ НА ПРИМЕРЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Международный Институт Интегративной и Антивозрастной Медицины.

Москва, Россия. e-mail: jusipova@gmail.com

Персонализированная (точная) медицина - как необходимый и достаточный подход для обеспечения активного долголетия. Возможность подбора терапии на основании сбора анамнеза, данных лабораторного анализа, функциональной диагностики и омиксных маркеров открывает перспективы не только для максимально эффективного лечения, но и для своевременной превенции заболеваний.

Персонализированная медицина (ПМ) фокусируется

на определении подходов, которые будут эффективны для пациентов на основе их общих генетических факторов, факторов окружающей среды и образа жизни.

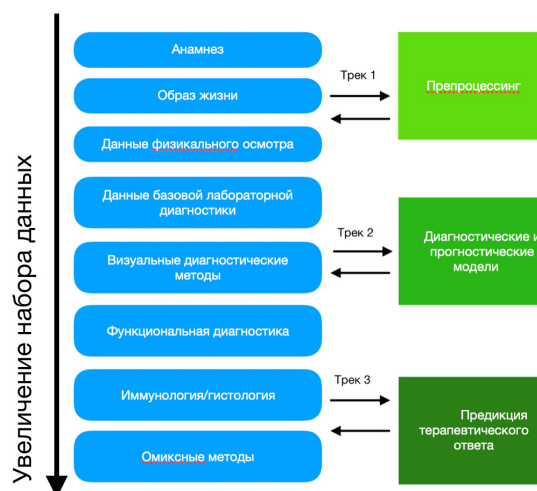


Рис. 1
Что такое точная медицина? PMID: 29051268

Для обеспечения индивидуального подхода необходимо провести фенотипирование пациентов на разных уровнях.

Стрелка слева на рис. 1 указывает на увеличение набора данных в различных диагностических моделях. Результаты данных передаются в последующие этапы обработки для моделирования диагностических и прогностических моделей и прогнозирования ответа на терапевтическое воздействие.

Большая четверка заболеваний, ассоциированных со старением.

Хронические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, онкология, диабет 2 типа, когнитивные нарушения и болезнь Альцгеймера являются основными причинами смертности, инвалидизации и ухудшения качества жизни в развитых странах, значительно влияя на экономику многих стран. (2) Системы здравоохранения и медицина изменились благодаря лучшему пониманию инфекционных заболеваний, улучшению хирургических вмешательств и успехам фармакологии. Однако с развитием «молчаливых» хронических заболеваний здравоохранение и медицина должны превратиться в проактивную систему. Персонализированная медицина когнитивных нарушений.

На примере когнитивных нарушений рассмотрим индивидуальные точные биомаркеры, обеспечивающие эффективную превенцию - модель персонализированного (точного) старения.

Факторы риска подразделяются на категории, которые объединяются с известными генетическими полиморфизмами для создания индивидуальных профилей риска по возрастным когнитивным нарушениям (ARCI). Вычленение основных драйверов в каждой категории может привести к оптимизации профилактических и терапевтических вмешательств. Наиболее

эффективной стратегией для поддержания здоровья головного мозга будет сочетание подходов - профилактических и терапевтических (3).

Категориями риска для ARCI являются сердечно-сосудистая недостаточность и факторы образа жизни, в том числе сидячий образ жизни, курение и диета. (4). С сердечно-сосудистой недостаточностью связана категория риска нарушения регуляции глюкозы, включая диабет и преддиабет, состояние, характеризующееся повышенным уровнем глюкозы натощак, нарушенной толерантностью к глюкозе и повышенным уровнем HbA1c в отсутствие диабета.

Хронический стресс - это категория риска, которая стала предиктором ARCI, снижения когнитивных функций и повышенного риска развития деменции.

Физические изменения хорошо известны как общие корреляты процесса биологического старения, включая изменения сенсорных органов (потеря зрения, слуха, вестибулярной функции, обоняния), слабость (снижение силы, скорости и баланса) и хроническую боль. Однако прогностическая ценность этих изменений для предикции когнитивных нарушений не совсем понятна (5).

Старение влияет на регуляцию иммунной системы, приводя к дефектам как быстрого ответа на инфекционные агенты (врожденная иммунная система), так и более медленного образования антител к инфекционным патогенам (6).

Увеличение возраста связано с нарушением циркадных ритмов, которые играют важную роль во многих аспектах здоровья, включая терморегуляцию, образование гормонов и сна (7).

Драйверы когнитивных нарушений.

Воспаление головного мозга является важным драйвером снижения функции мозга. Увеличение воспаления происходит при нормальном старении мозга, а также при системных воспалительных заболеваниях, таких как сердечная недостаточность, диабет и гипертония. Тремя наиболее изученными биомаркерами воспаления являются ИЛ-6, ФНО-альфа и С-реактивный белок. (8)

Биомаркеры нейродегенеративных заболеваний головного мозга, включая болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП), были охарактеризованы по изменениям в спинномозговой жидкости. В настоящее время амилоидные β -фрагменты ($A\beta_{1-40}$ и $1-42$), уровни общего тау белка и фосфорилированного тау представляют интерес для людей с подозрением или высоким риском развития БА.

Оценка функции нейронов с использованием молекулярных биомаркеров необходима для понимания физиологии мозга человека. Недавняя работа по измерению протеинов NPTX2 и GluA4 на основе исследования спинномозговой жидкости показала их перспективность в качестве молекулярных биомаркеров нервной функции. (9)

Персонализированная модель старения и 4П медицина. Для точной оценки прогноза и превенции старения

требуются большие наборы данных, которые включают в себя несколько уровней оценки для определения категорий взаимосвязанных факторов риска. Оценка влияния генов на факторы риска и понимание того, как они взаимодействуют с демографическими факторами, включая пол, расу, социально-экономический статус, географическое положение, образование и др. (10)

Для создания профиля здоровья по окончании моделирования может потребоваться лишь несколько ключевых предикторов, которые приведут к эффективным вмешательствам по предотвращению или улучшению функций. В будущем такая модель персонализированного старения легко сможет быть реализована на смартфоне через приложения, соединенные с базами данных или со специалистом. Эта конечная точка может быть достигнута только путем анализа крупномасштабных, многогранных и сложных наборов данных.

Новый подход 4П медицины, прогнозирующий, профилактический, персонализированный / точный и основанный на участии пациента, дает большие перспективы для снижения хронических заболеваний.

Предикция: С помощью геномных технологий в сочетании с другими методами диагностики можно выявлять риски заболеваний еще до появления их симптомов. (11)

Профилактика: более раннее выявление потенциального заболевания откроет перспективы новых вариантов лечения и поможет людям сделать осознанный выбор образа жизни. В частности, использование неинвазивного анализа последовательностей бесклеточной ДНК (cfDNA) позволило бы диагностировать различные типы рака на более ранних стадиях. (12)

Персонализированный / точный: знание сложных молекулярных и клеточных процессов каждого индивидуума вместе с окружающей средой позволят более полно понять аномальные функции и определить наиболее вероятную причину симптомов, а также целевую терапию. Анализ cfDNA может быть полезен для мониторинга конкретных заболеваний практически в режиме реального времени (13), что позволяет производить адаптивное лечение по мере развития заболевания.

Ссылки:

1. Inke R. König, Oliver Fuchs, Gesine Hansen, Erika von Mutius, Matthias V. Kopp
What is precision medicine? European Respiratory Journal 2017 50: 1700391
2. Sagner M, McNeil A, Puska P, Auffray C, Price ND, Hood L et al. The P4 Health Spectrum—A Predictive, Preventive, Personalized and Participatory Continuum for Promoting Healthspan. Prog Cardiovasc Dis 2016; 59: 506–521
3. Baumgart, M., Snyder, H., Carrillo, M., Fazio, S., Kim, H., and Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline

and dementia: a population-based perspective. *Alzheimers Dement.* 11, 718–726. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016

4. Corriveau, R. A., Bosetti, F., Emr, M., Gladman, J. T., Koenig, J. I., Moy, C. S., et al. (2016). The science of vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): a framework for advancing research priorities in the cerebrovascular biology of cognitive decline. *Cell. Mol. Neurobiol.* 36, 281–288. doi: 10.1007/s10571-016-0334-7

5. Lara, J., Cooper, R., Nissan, J., Ginty, A. T., Khaw, K.-T., Deary, I. J., et al. (2015). A proposed panel of biomarkers of healthy ageing. *BMC Med.* 13:222. doi: 10.1186/s12916-015-0470-9

6. Franceschi, C., Capri, M., Monti, D., Giunta, S., Olivieri, F., Sevini, F., et al. (2007). Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech. Ageing Dev.* 128, 92–105. doi: 10.1016/j.mad.2006.11.016

7. Spira, A. P., Chen-Edinboro, L. P., Wu, M. N., and Yaffe, K. (2014). Impact of sleep on the risk of cognitive decline and dementia. *Curr. Opin. Psychiatry* 27, 478–483. doi: 10.1097/ycp.0000000000000106

8. Bradburn, S., Sarginson, J., and Murgatroyd, C. A. (2018). Association of peripheral interleukin-6 with global cognitive decline in non-demented adults: a meta-analysis of prospective studies. *Front. Aging Neurosci.* 9:438. doi: 10.3389/fnagi.2017.00438

9. Swanson, A., Willette, A. A., and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Neuronal Pentraxin 2 predicts medial temporal atrophy and memory decline across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain. Behav. Immun.* 58, 201–208. doi: 10.1016/j.bbi.2016.07.148

10. Ryan L, Hay M, Huentelman MJ, Duarte A, Rundek T, Levin B, Soldan A, Pettigrew C, Mehl MR, Barnes CA (2019) Precision Aging: Applying Precision Medicine to the Field of Cognitive Aging *Front Aging Neurosci.* doi: 10.3389/fnagi.2019.00128. eCollection 2019.

11. Carrasco-Ramiro, F., Peiró-Pastor, R., & Aguado, B. (2017). Human genomics projects and precision medicine. *Gene Therapy*, 24(9), 551–561.

12. Salvi S, Gurioli G, De Giorgi U, Conteduca V, Tedaldi G, Calistri D et al. Cell-free DNA as a diagnostic marker for cancer: current insights. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 6549–6559.

13. Volik S, Alcaide M, Morin RD, Collins C. Cell-free DNA (cfDNA): clinical significance and utility in cancer shaped by emerging technologies. *Mol Cancer Res* 2016; 14: 898–908.

Yulia H. Yusipova

INTERNATIONAL INSTITUTE OF INTEGRATIVE AND ANTI-AGING MEDICINE (RUSSIA, MOSCOW)

jusipova@gmail.com

Personalized (precision) medicine - as a necessary and sufficient approach to ensure longevity.

Precision assessment of the prognosis and prevention of aging requires large data sets that include several levels of assessment to identify categories of related risk factors. Assessing the impact of genes on risk factors and understanding how they interact with demographic factors, including gender, race, socio-economic status, geographical location, education, etc.

Only a few key predictors may be required to create a health profile at the end of analytical modeling, which will lead to effective interventions to prevent or improve functions. In the future, such a model of personalized aging can easily be implemented on a smartphone through applications connected to databases or with a specialist. This endpoint can only be achieved by analyzing large-scale, multifaceted, and complex data sets.

Яковлев М.Ю.

КИШЕЧНАЯ МИКРОФЛОРА: ИММУНИТЕТ – ВОСПАЛЕНИЕ – СТАРЕНИЕ

ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии»,
125315, Москва, ул. Балтийская 8

ООО «Клинико-Диагностическое Общество»,
Институт Общей и Клинической Патологии, 127083,
Москва, ул. Нижняя. Масловка 19

ФГБОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации. 117997, г.
Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Введение. Словосочетание терминов и явлений в названии статьи и их последовательность неслучайны, поскольку отражают приоритетность первого и соподчинённость последующих. В этом достаточно просто убедиться на примере граммотрицательных бактерий (как части микробиоты), а точнее их продуцента – эндотоксина или липополисахарида (ЛПС), главным источником которого на планете являются сине-зелёные водоросли. Эти растения на два миллиарда лет старше человечества [1], а их продуцент (ЛПС) термостабилен, что обуславливает наличие во внешней среде астрономического числа его молекул и участие ЛПС в эволюции [2], которое подтверждается тем обстоятельством, что носителями рецептора ЛПС (TLR4) являются не только человек и животные, рыбы и губки, но и растения [1]. Эволюция базируется на ошибках (полезных мутациях) и смене поколений, которые

Personalized Aging Model. Personalized (precision) medicine in the service for longevity - an overview of personal biomarkers and the risks of developing age-dependent pathologies using the example of cognitive impairment

обеспечивают развитие вида или его исчезновение, т.е. понятия «жизнь» и «смерть» равновелики, а «старение» представляет собой обязательный связующий их элемент. Для того, чтобы эта неразрывная связь была стабильна (жизнь-старение-смерть) должен быть обязательный и единый для всех трёх этапов развития вида элемент, имя которого – кишечный ЛПС и «приводные ремни» реализации. Последними являются все адаптивные системы (ЦНС, эндокринная и иммунная система, гемостаз, др), клетки которых снабжены TLR4, при наличии механизмов саморегуляции и их взаимодействия. Особое место среди адаптивных систем в реализации вышеприведённой череде событий (жизнь-старение-смерть) принадлежит иммунитету, что заложено в самом естестве – принципах организации его работы. Врождённый иммунитет осуществляет защиту от инфекции и определяет активность адаптивного. Главное предназначение адаптивного иммунитета – соблюдение чистоты клеточного пула (второстепенное: помощь в защите от инфекций), которое обеспечивается стохастическим процессом соматических мутаций лимфоцитов. Результат этих мутаций – синтез астрономического числа антител (АТ): 10^{14-16} , которые ставят метку для уничтожения на все антигены, даже синтетического происхождения [3]. Это основа противоопухолевой защиты, а цена ей – аутоиммунный процесс, интенсивность которого зависит от активности врождённого иммунитета, поскольку именно он определяет уровень функционирования адаптивного, в т.ч. аутоиммунитета. Таким образом, в самой организации, принципах работы иммунитета, обеспечивающего противоопухолевую защиту, заложен механизм самоуничтожения, основой которого является низкоинтенсивное воспаление. В этой связи возникает принципиальный вопрос: что определяет уровень активности врождённого иммунитета? – Лиганды его рецепторов, среди которых ведущая роль принадлежит TLR4, т.е. ведущая роль в регуляции активности иммунной системы, а значит и интенсивности процесса самоуничтожения (т.е. продолжительности жизни) принадлежит ЛПС кишечного и/или иного происхождения. Другими словами, жизнь представляет собой «процесс сгорания в огне низкоинтенсивного воспаления», продолжительность которого определяется (в упрощённом виде) уровнем (возрастающим с возрастом [4]) содержания ЛПС в общей гемоциркуляции и способностью иммунной системы реагировать на него. Последняя изменчива, зависит от ряда (в т.ч. неведомых сегодня) факторов, к числу известных следует отнести способность гормонов коры надпочечников блокировать иммуномодулирующий эффект ЛПС.

«Воспаление - аварийный механизм иммунной защиты, направленный на распознавание, уничтожение и элиминацию чужеродных и/или собственных антигенов, который носит адаптивный и/или патогенный характер» [4]. Этой междисциплинарной формулировки определения термина (озвученной нами на 3 съезде РОП, Самара, 2009) предшествовало: обнаружение (иммунохимическим методом) ЛПС в крови условно

здоровых людей и предположение об участии кишечного ЛПС в гомеостазе и индукции воспаления [5,6]. Проверка этого дерзкого на тот период времени предположения потребовала создание новых методов анализа для определения уровня содержания ЛПС в крови [7] и оценки активности антиэндотоксического иммунитета (АЭИ) [8,9], использование которых в клинических исследованиях позволило постулировать два биологических явления [10-12]: «Системная эндотоксинемия (СЭЕ) – процесс управления активностью адаптивных систем (в т.ч. иммунитета) кишечным эндотоксином при участии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [4]», которая регулирует объем поступления ЛПС в кровоток; «Эндотоксиновая агрессия (ЭА) – патологический процесс обусловленный избытком эндотоксина в общем кровотоке кишечного и/или иного происхождения является предболезнью или универсальным фактором патогенеза заболеваний, который манифестируется той или иной нозологической формой в силу генетической и/или приобретённой предрасположенности». ЭА является патогенной формой СЭЕ, а главной (если не единственной) причиной её развития (в отсутствие нарушения кишечного и печёночного барьеров) является стресс, что в очередной раз подтверждает гениальное предположение Ганса Селье [13] об адаптационном механизме происхождения болезней и не менее гениальной идеи И.И. Мечникова о роли кишечного микрофлоры в старении [14]. Рассмотрение общих аспектов патогенеза заболеваний с позиции эндотоксиновой теории, базисными элементами которой являются: работы И.И. Мечникова и Г. Селье, открытие СЭЕ, как биологического явления, и рецептора врождённого иммунитета – TLR4, позволило дать следующее определение сепсису: «Сепсис - синдром системного воспалительного ответа на эндотоксиновую агрессию кишечного и/или иного происхождения, который в отсутствие эффективной терапии сопровождается бактериемией и синдромом полиорганной недостаточности» [4]. Правомочность этой дефиниции находит своё весьма яркое подтверждение у реаниматологов, которые констатируют крайне высокую эффективность селективной гемосорбции (ЛПС-фильтры) в предупреждении и лечении сепсиса [15-17]. ЭА, в т.ч. хронического течения (ХЭА), как индуктор низкоинтенсивного воспаления, присутствует у больных самыми различными хроническими заболеваниями: сахарный диабет 1 и 2 типа [18,19], аллергиями и аутоиммунными заболеваниями [4,20], хроническими воспалительными гинекологическими заболеваниями и женским бесплодием [21,22], эндогенными иридоцклитами и эндофтальмитами [23,24], нервной анорексией и острым инфарктом миокарда [25,26], урологическими [27-29] и колопроктологическими заболеваниями [30], хроническими вирусными болезнями и др.[31]. Более того, использование средств снижения уровня ЛПС в общем кровотоке (к числу которых относятся энтеросорбенты [32], бифидумсодержащие препараты [33], желчегонные и др. [4]) в схеме лечения больных существенно повыша-

ло (чаще в разы) его эффективность [4,21-24]. Таким образом, на феноменологическом уровне весьма убедительно доказано участие кишечного фактора в патогенезе заболеваний, который более 100 лет гениально предсказал И.И. Мечников, считая его главной причиной недугов и преждевременного старения.

Старение – это генетически обусловленный процесс самоуничтожения (как базисного элемента развития вида через самообновление популяции) реализуемый иммунной системой при участии кишечного эндотоксина, который характеризуется низкоинтенсивным системным воспалением и хроническими заболеваниями прогрессирующего течения. Это определение старения является рабочим вариантом, который может эволюционировать по мере получения новых научных результатов. Несомненно, что старение является продуктом системного воспаления. Аналогичного мнения придерживается и корифей геронтологии Claudio Franceschi со своими последователями, которые ввели термин «воспаление старения» [34]. Наверное, этот термин имеет право на жизнь, поскольку с возрастом снижается иммунореактивность, которая является следствием возрастного повышения уровня ЛПС в крови, – прогрессирования ХЭА, т.е. «эндотоксиновой толерантности» [1]. Ярким примером того является атеросклеротический процесс и участие ХЭА в индукции атерогенеза [35-38]. Однако абсолютизировать роль ЛПС в процессах старения не стоит, поскольку он не единственный лиганд TOLL-рецепторов врождённого иммунитета; у человека имеется ещё девять лигандов из этого семейства. Подтверждением тому является очень старый феноменологический факт – экзотоксин стафилококка (лиганд врождённого иммунитета) способен потенцировать биологическую активность ЛПС в экспериментах *in vivo*. Есть предположение, что TOLL-рецепторы к вирусам способны снижать иммуноактивирующее действие ЛПС; допускается и возможность антагонистических взаимодействий между TOLL-рецепторами [1], что маловероятно, но заслуживает внимания Исследователя. Тем не менее, стоит констатировать – центральную роль ЛПС и TLR4 в регуляции активности иммунной системы в силу двух обстоятельств: особенностей их взаимодействия, позволяющих участвовать в этих процессах иным органам и системам (производящих необходимые для того факторы) и источникам ЛПС в природе. Резюмирую, стоит подчеркнуть, что ведущими факторами старения (в отсутствии очагов воспаления, обусловленных грамотрицательными микроорганизмами) является кишечный эндотоксин и стресс [39]. – Права народная мудрость, которая гласит: «Все болезни от нервов».

Заключение. Кишечная микрофлора в лице эндотоксина играет центральное место в регуляции активности иммунитета, индукции системного воспаления и старения. Гениальное предположение Ильи Мечникова о роли кишечного фактора (на тот период времени не имеющее доказательной базы) подтвердилось. Нашёл своё развитие и не менее гениальный постулат Ганса Селье гласящий: в основе развития болезней

лежат адаптивные механизмы. Благодаря этим двум великим учёным, постулированию системной эндотоксинемии как биологического явления и открытию TLR4, удалось приблизиться к пониманию фундаментальных основ биологии человека и старения.

1. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко и др. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы // Патогенез. – 2019. - Т.17. - №1.- С.4-17.P
2. Rietschel T. & Westphal O. Endotoxin: Historical Perspectives // Endotoxin in Health and Disease. Edit. H.Brade et al. N.Y.-Basel, 1999, p.1-30.
3. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P, Janeway C.A. Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity// Nature. -1997. -Vol.388. -P.394-397.
4. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и воспаление. Дерматология. Национальное руководство. Краткое издание. 2013. Глава 8. С.70-76
5. Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый шок // Казанский медицинский журнал. - 1987. - Т.68. - №3. - С. 207-2011
6. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления// Казанский медицинский журнал. - 1988. – Т.69. - №5. - С.353-358.
7. Уразаев Р.А., Крупник А.Н., Яковлев М.Ю. Эндотоксинемия в раннем периоде адаптации новорожденных и их матерей//Казанский медицинский журнал. - 1992 - №2. - С.114.
8. Уразаев Р.А., Яковлев М.Ю., Аниховская И.А. и др. Способ оценки резистентности организма. Патент на изобретение RUS 2011993.
9. Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю., Аполлонин А.В. и др. Способ оценки состояния антиэндотоксинового иммунитета в отношении грамотрицательных бактерий («ЛПС-тест-ИФА»). Патент на изобретение RUS 2088936
10. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия в физиологии и патологии человека // Автореферат дис. Доктора медицинских наук. – Москва. – 1993.
11. Yakovlev M. Elements of Endotoxin Theory of Human Physiology and Pathology: «Systemic Endotoxemia», «Endotoxin Aggression», «Endotoxin Insufficiency?» //J. of Endotoxin Research.-2000.-Vol.6.-№2.- P.120.
12. Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных // Успехи современной биологии. – 2003. – Т.123. - №1. – С.31-40.
13. Selye H. Stress in Health and Disease. Boston: Butterworths. 1976, p.1256
14. Мечников И.И. Этюды оптимизма. М.: Наука. – 1964.
15. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г. и др. Селективная гемосорбция эндотокси-

- на в лечении абдоминального сепсиса//Общая реаниматология.-2009.-№6.-С.83-87.
16. Cavaillon J.M. Polymyxin B for endotoxin removal in sepsis// Lancet Infect Dis. -2011.- Vol 11.- № 6.- P. 426-427.
- 17.Зулкарнаев А.Б., Крстич М., Ватазин А.В., Губарев К.К. Современный этиопатогенетический подход к лечению гнойно-септических осложнений после трансплантации почки// Медицинский альманах.-2013.-№5.-С.161-164.
18. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Volkov I.E. and Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus// Human Physiology.- 2011.- Vol. 37.- № 2.-P. 247-249.
- 19.Гордиенко А.И., Белоглазов В.Н., Кубышкин А.В. Дисбаланс показателей гуморального антиэндотоксинового иммунитета и низкоинтенсивное воспаление при сахарном диабете 1 и 2 типа// Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т.60. - № 3. – С. 61-67.
20. Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V. et al. Humoral Anti-Endotoxin Immunity Imbalance as a Probable Factor in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases // Human Physiology. – 2019. – V. 45, Issue 3. – P. 337.
- 21.Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Яковлев М.Ю. Антиэндотоксिनотерапия в лечении хронического воспаления и женского бесплодия//Москва.2007.Сер: Новые лечебно-диагностические технологии.Книга 3.
22. Enukidze G.G., Anikhovskaya I.A., Marachev A.A., Yakovlev M.Yu. Endotoxin Aggression in the Pathogenesis of Chronic Inflammatory Diseases of Small Pilvis Organs and Infertility, or an Antiendotoxin Approach to Their Treatment// Human Physiology.- 2006.-Vol.32.-№ 3.-P.351-356.
23. Vyshegurov Ya.Kh., Anikhovskaya I.A., Raschekov A.Yu. et al. Etiology of Endotoxin Aggression and its Role as an Obligate Pathogenic Factor in Iridocyclitis Different Origins// Human Physiology.- 2006.-Vol. 32.- № 6.-P. 726-730.
24. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Батманов Ю.Е., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в патогенезе воспалительной патологии глаза и антиэндотоксिनотерапия ее лечения // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. - №1. – С.12-14.
25. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M. et al. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport// Human Physiology.- 2012.- Vol.38.- № 6.- P.649.
26. Anikhovskaya I.A., Golishev I.S., Tebloev K.I., Yakovlev M.Yu. The role of Endotoxin Aggression in Pathogenesis of Acute Myocardial Infarction// Human Physiology.- 2014.-Vol.40.-№3.-P.348.
27. Мешков М.В., Гатауллин Ю.К., Иванов В.Б., Яковлев М.Ю. Эндотоксिनотерапия как причина послеоперационных осложнений в детской хирургии// Новые лечебно-диагностические технологии. Москва. – 2007. – книга 2
28. Мешков М.В., Гатауллин Ю.К., Файзулин А.К., Яковлев М.Ю. Современный взгляд на профилактику послеоперационных осложнений у детей с обструктивными уропатиями // Андрология и генитальная хирургия. – 2011. – Т.12. - №1. – С. 59-64.
29. Мешков М.В., Файзулин А.К., Гатауллин Ю.К. и др. Антиэндотоксिनотерапия в профилактике послеоперационных осложнений у детей с обструктивной уропатией // Детская хирургия. – 2012. – №2. – С. 37-41.
30. Поддубный И.В., Мешков М.В., Майский И.А. и др. Эндотоксикоз в патогенезе послеоперационных осложнений у детей с болезнью Гиршпрунга// Хирургия. Журнал им.Н.И.Пирогова.-2013.-№12.-С.56-60.
31. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Khasanova G.R., and Yakovlev M.Yu. Endotoxin Is a Component in the Pathogenesis of Chronic Viral Diseases// Human Physiology.-2015.-Vol.41.-№ 3.-P.328.
32. Anikhovskaya I.A., Vyshegurov Ya.Kh., Usov I.A., Yakovlev M.Yu. Bifidobacteria as a Means of Prevention or Treatment of Endotoxin Aggression in Patients with Chronic Diseases during Remission or Exacerbation// Human Physiology.-2004.-Vol.30.-№6.-P.732.
33. Chernikhova E.A., Anikhovskaya I.A., Gataullin Yu.K. et al. Enterosorption as an Approach to the Elimination of Chronic Endotoxin Aggression // Human Physiology.- 2007.- Vol.33.- № 3.- P.373.
34. Salvioli S., Capri M., Tieri P., Monti D., Ottaviani E., Franceschi C. Inflamm-aging, cytokines and aging: state of the art, new hypothesis on role of mitochondria and new perspectives from systems biology// Curr. Pharm. Des. – 2006; 12(24):3161-71.
35. Чижиков Н.В., Лиходед В.Г., Светухин А.М., Яковлев М.Ю. Эндотоксин кишечной микрофлоры в клинике и патогенезе хронической ишемии нижних конечностей. Пенза. 2002.
36. Яковлев М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия – эндотоксिनотерапия – SIRS – полиорганная недостаточность как звенья одной цепи // Бюллетень Волгоградского научного центра Российской академии медицинских наук и Администрации Волгоградской области. – 2005. - №1. – С.15-18.
37. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксिनотерапия атеросклероза// Физиология человека.- 2015.-Том 41.-№1.- С. 106-116.
38. Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова и др. Прогностическая значимость показателей системной эндотоксинемии в атерогенезе// Физиология человека. - 2019. - Т. 45. - № 5. - С. 1.
39. Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и стресс в адаптации и старении// Вестник РАЕН. – 2016. – Т.16. - №1. – С.19-24.

**INTESTINAL MICROFLORA: IMMUNITY -
INFLAMMATION - AGING**

¹Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of General Pathology and Pathophysiology», 8, Baltiyskaya St., Moscow 125315

²Clinical Diagnostics Society LTD, Institute of General and Clinical Pathology of Natural Sciences, 127083, Moscow, Nizhnyaya Maslovka St., 19

³N.I. Pirogov National Research Medical University, Russian Ministry for Healthcare, 1, Ostrovityanov St., Moscow 117997 Russian Federation

Intestinal microflora in the face of endotoxin has a main place in the regulation of immune activity, the induction of systemic inflammation and aging. The genius

assumption of Ilya Mechnikov about the role of the intestinal factor in aging (at that time had no evidence base) was confirmed. Hans Selye's equally brilliant postulate that the development of diseases is based on adaptive mechanisms has also found its development. Thanks to these two Great scientists, systemic endotoxemia postulation (as a biological phenomenon) and the discovery of TLR4, we managed to get closer to understanding the fundamental bases of human biology and aging. The human life cycle is realized on the basis of a sequence of the following biological phenomena: "systemic endotoxemia" - "endotoxin aggression" - "systemic inflammation" - "aging", as links of one chain. The leading role in aging processes - the induction of systemic inflammation - belongs to intestinal endotoxin and stress, which are at the same time mandatory for adaptation processes, i.e. life itself

ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>№1. Антипова Н.В., Яненко Б.В., Аронов Д.А., Семушина С.Г., Комизерко Л.А., Соловьева А.С., Пестов Н.Б., Моисеева Е.В.</i> СТАРЕНИЕ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ: ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ И ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА PON2 В СТРИАТУМЕ СТАРЕЮЩИХ САМОК МЫШЕЙ СВРВ И ВLRV/ВYRV	2
<i>№2. Антропова О.А.</i> РАЗВИТИЕ КОМПЕТЕНЦИЙ В ОБЛАСТИ СОЦИАЛИЗАЦИИ И ОБУЧЕНИЯ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ.	3
<i>№3. Аронов Д.А., Моисеева Е.В.</i> ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС СТАРЕЮЩИХ САМОК МЫШЕЙ ВLRV И СВРВ С ЕСТЕСТВЕННО ВОЗНИКАЮЩИМИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.	4
<i>№4. Барамия М.Г.</i> РАК И ОМОЛОЖЕНИЕ: ЕДИНЫЙ МЕХАНИЗМ-РАЗНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ.	6
<i>№5. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Сейдалин Н.К., Вощенкова Т.А., Сибгатовая А.С.</i> МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КАК ФАКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.	8
<i>№6. Бенберин В.В., Карабаева Р.Ж., Вощенкова Т.А., Сибгатовая А.С.</i> ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРИЗНАК РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА И СОННЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ (БОЛЬНИЦА МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН).	10
<i>№7. Божков А.И., Климова Е.М., Кургузова Н.И., Сидоров В.И.</i> СТАРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ.	13
<i>№8. Валеева Э.Р., Степанова Н.В., Зиятдинова А.И., Курбанов И.С.</i> РИСКИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ: ПИТАНИЕ И АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ.	14
<i>№9. Виноградова И.А., Жукова О.В., Хижкин Е.А., Илюха В.А.</i> ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРА МЕТАТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ САМОК КРЫС.	16
<i>№10. Гончарова Н.Д.</i> СТАРЕНИЕ, СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТЬ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ СИСТЕМ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ПРИМАТОВ С ТРЕВОЖНЫМ И ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНЫМ ФЕНОТИПОМ.	17
<i>№11. Горанская С.В.</i> ИНТЕРАКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОБУЧЕНИИ БАКАЛАВРОВ СОЦИАЛЬНОЙ РАБОТЕ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «СОЦИАЛЬНАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ» В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ.	19
<i>№12. Деев А.И.</i> ДИСФУНКЦИЯ МИТОХОНДРИЙ ЭПИТЕЛИЯ ХРУСТАЛИКА КАК ВЕДУЩАЯ ПРИЧИНА ЕГО ПОМУТНЕНИЯ ПРИ СТАРЕНИИ.	21
<i>№13. Дороговцев В.Н., Янкевич Д.С.</i> ПРЕДИКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ВРЕМЯ ДЕЙСТВОВАТЬ?.....	22
<i>№14. Жданов Р.И., Аниховская И.А., Маркелова М.М., Покусаяева Д.П.</i> ЭНДОТОКСИНОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ СТАРЕНИЯ: ПЕРСПЕКТИВЫ ДОЛГОЛЕТИЯ.	24
<i>№15. Жданов Р.И., Гибадулин Р.Я., Двоеносов В.Г.</i> ФАКТОРЫ ПРОДУКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ И ИХ РОЛЬ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЖИЗНИ.	27
<i>№16. Жданов Р.И., Зиганчина Е.И., Куприянов Р.В.</i> ЭУСТРЕСС И ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ МОТИВАЦИЯ КАК ФАКТОРЫ ПРОДУКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ. ЭУСТРЕСС ПРОТИВ ДИСТРЕССА В ТЕОРИИ АЛООСТАЗА.	29

<i>№17. Жданов Р.И., Хабибуллин И.М., Хамматова Э.Ф., Двоеносов В.Г., Айдаров В.И., Жданова С.И.</i> АЛИМЕНТАРНЫЙ ФАКТОР В ПРОДУКТИВНОМ ДОЛГОЛЕТИИ. ВЛИЯНИЕ ЧЕСНОЧНОЙ ДИЕТЫ НА МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КРОВИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.	31
<i>№18. Ильина А.Р., Дудков А.В., Гутоп Е.О., Миронова Е.С., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х.</i> ТРИПЕПТИД ВЕЗУГЕН (КЕД) СНИЖАЕТ СИНТЕЗ БЕЛКОВ КАСПАЗА-ЗАВИСИМОГО АПОПТОЗА ПРИ РЕПЛИКАТИВНОМ СТАРЕНИИ КЛЕТОК СОСУДОВ.	34
<i>№20. Клебанов А.А., Моргунова Г.В., Хохлов А.Н.</i> ОБ ОЦЕНКЕ КИНЕТИКИ «СТАЦИОНАРНОГО СТАРЕНИЯ» КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР ПО ПАРАМЕТРАМ АППРОКСИМИРУЮЩЕЙ ФОРМУЛЫ.	36
<i>№21. Климова Е.М., Божков А.И.</i> ЭВОЛЮЦИЯ ИДЕЙ И.И. МЕЧНИКОВА О ВЗАИМОСВЯЗИ ИММУНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ И АНТИГЕННОЙ НАГРУЗКИ.	38
<i>№22. Коваленко Т.Ф., Морозова К.В., Бобров М.Ю., Ашба А.М., Озолина Л.А., Патрушев Л.И.</i> МЕТИЛИРОВАНИЕ ПСЕВДОГЕНА РТЕНР1 КАК МАРКЕР ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ТКАНЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ.	39
<i>№23. Кольтовер В.К.</i> СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ И СТАРЕНИЕ: ОТ ХИМИИ К СИСТЕМНОЙ ТЕОРИИ НАДЕЖНОСТИ.	41
<i>№24. Куликов А.В., Архипова Л.В., Гаврилюк В.Б., Мндлян Е.Ю., Глазкова П.А., Глазков А.А., Жданов Р.И., Куликов Д.А.</i> КАК СНИЖЕНИЕ ТЕМПА НЕОБРАТИМОЙ ВОЗРАСТНОЙ АТРОФИИ ТИМУСА ВЛИЯЕТ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ЖИВОТНЫХ.	43
<i>№25. Львова Т.В., Бриль Е.В., Аникина М.А., Бокерия Е.Л., Торопова А.В.</i> МУЗЫКОТЕРАПИЯ КАК СПОСОБ РЕ-СОЦИАЛИЗАЦИИ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНО СОХРАННЫХ ПАЦИЕНТОВ (НА ПРИМЕРЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И БОЛЬНЫХ – ХРОНИЧЕСКИХ КАНЮЛЕНОСИТЕЛЕЙ).....	44
<i>№26. Малыгин А.Г.</i> ОБНАРУЖЕНИЕ ВОСПРОИЗВОДИМЫХ ПИКОВ И ИХ КЛАСТЕРОВ НА КРИВЫХ СКОРОСТЕЙ ВЫМИРАНИЯ МЫШЕЙ ОТКРЫВАЕТ НОВЫЕ ПУТИ ДЛЯ ПОИСКА СПОСОБОВ ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ.	46
<i>№27. Мамаев В.Б., Жданов Р.И.</i> БИОХИМИЧЕСКАЯ ФИЗИКА СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА ВЧЕРА И СЕГОДНЯ (К 25-ТИ ЛЕТИЮ ИНСТИТУТА БИОХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ ИМ Н.М. ЭМАНУЭЛЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК).	48
<i>№29. Маркелова М.М, Аниховская И.А., Жданов Р.И., Окороков П.Л., Опарина, О.Н.</i> КИШЕЧНЫЙ ЭНДОТОКСИН КАК ЭКЗОГОРМОН АДАПТАЦИИ, ЛИПИДЫ КАК ДЕПО ЕГО ГИДРОФОБНОЙ ФОРМЫ И ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СТАРЕНИЯ.	51
<i>№30. Маркелова М.М., Аниховская И.А., Вышегуров Я.Х., Мешков М.В., Теблов К.И., Туманова Е.Л., Энукидзе Г.Г., М.Ю.Яковлев</i> ЭТИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭНДОТОКСИНОВОЙ АГРЕССИИ ИЛИ ПЕРСПЕКТИВА СЕЛЕКТИВНОЙ ЭНТЕРОСОРБЦИИ	53
<i>№31. Меркулова А.И.</i> РЕПРОДУКТИВНОЕ СТАРЕНИЕ У ЖЕНЩИН: РОЛЬ АНДРОГЕНОВ.	56
<i>№32. Е.С. Миронова, Н.С. Линькова, О.М. Ивко, В.Х. Хавинсон</i> ТЕТРАПЕПТИД ЭПИТАЛОН (AEDG) СНИЖАЕТ ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ АПОПТОЗА И РЕПЛИКАТИВНОГО СТАРЕНИЯ В СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА.....	59
<i>№33. Моисеева Е.В.</i> ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ ЗС-ПАРАДИГМА И «СТУПЕНИ» ПРОДУКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ.	60

<i>№34. Моргунова Г.В., Клебанов А.А., Хохлов А.Н.</i> МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОСТАНОВКИ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЭФФЕКТА ОГРАНИЧЕНИЯ ПИТАНИЯ В РАМКАХ МОДЕЛИ «ХРОНОЛОГИЧЕСКОГО/СТАЦИОНАРНОГО» СТАРЕНИЯ КУЛЬТУР КЛЕТОК.....	61
<i>№35. Москалев А.А.</i> ГЕНЕТИКА СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ.	63
<i>№36. Новоселов В.М.</i> КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕКОРДА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЖАННЫ ЛУИЗЫ КАЛЬМАН (ФРАНЦИЯ).	64
<i>№37. Новоселов В.М.</i> КАК ВИДИТ ЭПИСТЕМОЛОГИЧЕСКУЮ ПРОБЛЕМУ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ ГЕРОНТОЛОГИИ КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА?.....	66
<i>№38. Новоселов В.М.</i> ВОПРОС ПРИЧИННОСТИ В НАУКЕ О СТАРЕНИИ.	68
<i>№39. Оловников А.М.</i> РАЗВИТИЕ И СТАРЕНИЕ ИДУТ ПО ПРОГРАММЕ, ДЛЯ РАБОТЫ КОТОРОЙ НЕОБХОДИМ КОНТРОЛЬ ВРЕМЕНИ.	70
<i>№40. Пастушкова Л.Х., Гончарова А.Г., Каширина Д.Н., Гончаров И.Н., Ларина И.М.</i> ПРОФИЛЬ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ИЗМЕНЕНИЙ БЕЛКОВОГО СОСТАВА МОЧИ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА.	72
<i>№41. Покусаяева Д.П.</i> ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА: ПЕРСПЕКТИВЫ ДЛЯ ГЕРИАТРИИ.	73
<i>№42. Покусаяева Д.П.</i> ДИНАМИКА ИНТЕГРАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ И УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА, ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ.	76
<i>№43. Рац А.С.</i> РАЦИОНАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ – ВАЖНЫЙ ФАКТОР ДОЛГОЛЕТИЯ.	78
<i>№44. Синюгин В.Ю.</i> ПРОДУКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ В РФ: ГОСУДАРСТВЕННОЕ УПРАВЛЕНИЕ И НОРМАТИВНЫЕ АСПЕКТЫ.	80
<i>№45. Спиридонов Е.А., Жданов Р.И.</i> ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, С УЧЕТОМ ИХ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ БИОРИТМОВ.	82
<i>№46. Спиридонов Е.А., Жданов Р.И.</i> ПРОГРАММА «ЭФФЕКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ» КАК ДОПОЛНЕНИЕ К ПРОГРАММАМ АКТИВНОГО И ПРОДУКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ.	84
<i>№47. Сухарева И.А., Русева А.Д.</i> ФАКТОРЫ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ.	85
<i>№48. Таранцова А.В.</i> ПРОФИЛАКТИКА СТАРЕНИЯ: ФАКТОРЫ ЗДОРОВОГО ДОЛГОЛЕТИЯ (К 10-ЛЕТИЮ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЦЕНТРОВ ЗДОРОВЬЯ В РОССИИ).	87
<i>№49. Тополянская С.В., Вакуленко О.Н., Елисеева Т.А., Дворецкий Л.И.</i> ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА У БОЛЬНЫХ ИБС СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА.	89
<i>№50. Тополянская С.В., Осиповская И.А., Вакуленко О.Н., Елисеева Т.А., Балясникова Н.А., Дворецкий Л.И.</i> КОМПОЗИЦИОННЫЙ СОСТАВ ТЕЛА У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....	90

№51. <i>Тополянская С.В., Осиповская И.А., Вакуленко О.Н., Елисеева Т.А., Санина А.И., Дворецкий Л.И.</i> МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.	92
№52. <i>Турьянская Ю.В., Мелкозерова Н.Ю., Аретинский В.Б.</i> ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА, СТРАДАЮЩИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.	94
№53. <i>Фазлеева Е.В., Двоеносов В.Г., Фазлеев А.Н.</i> НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ.	95
№54. <i>Фёдоров А.А.</i> БИОМАРКЁРЫ СТАРЕНИЯ И ЭСТЕТИКА: ЧТО МОЖЕТ РАССКАЗАТЬ КОЖА КЛИНИЦИСТУ.	97
№55. <i>Д. А. Федоров</i> NOS3-intron-4-VNTR НЕ ТОЛЬКО АССОЦИИРОВАН С ДОЛГОЛЕТИЕМ У МУЖЧИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ, НО ТАКЖЕ АССОЦИИРОВАН С ДИАБЕТОМ, БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ, ПОЧЕЧНЫМИ И НЕКОТОРЫМИ ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РАЗНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ.	96
№56. <i>Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Пендина А.А., Ефимова О.А., Кольцова А.С., Крапивин М. И., Тихонов А.В., Петрова Л.И., Петровская-Каминская А.В., Баранов В.С.</i> ДИПЕПТИД ВИЛОН МОДУЛИРУЕТ ДЛИНУ ТЕЛОМЕР В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА.	100
№57. <i>Хавинсон В.Х.</i> ПЕПТИДНЫЕ ГЕРОПРОТЕКТОРЫ: ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЖИВОЙ МАТЕРИИ.	101
№58. <i>Халявкин А.В.</i> ЭВОЛЮЦИЯ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ДИНАМИКУ СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ.	103
№59. <i>Халявкин А.В.</i> О РЕАЛЬНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ СИСТЕМНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ СТАРЕНИЯ И ГРАНИЦАМИ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ.	105
№60. <i>Хохлов А.Н.</i> ЧТО ОБЩЕГО У НЕЙРОНОВ, КАРДИОМИОЦИТОВ, ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ КЛЕТОК И НЕПЕРЕСЕВАЕМЫХ КУЛЬТУР КЛЕТОК С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ГЕРОНТОЛОГА.....	107
№61. <i>Чигринец С.В., Брюхин Г.В.</i> ТРИКЛОЗАН И ФРАГМЕНТАЦИЯ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ.	109
№62. <i>Шубернецкая О.С., Соловьёва А.С., Аронов Д.А., Моисеева Е.В., Киреев И.И., Оловников А.М.</i> О ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМОЙ ДИНАМИКЕ СОДЕРЖАНИЯ СВОБОДНЫХ КОНЦОВ ДНК В МОЗГЕ МЫШЦЕЙ ЛИНИЙ СВРВ и ВLRV/ВYRV.	110
№63. <i>Элбахнарави А.С., Валеева Э.Р., Элсайед И.М., Рахимов И.И.</i> ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТРАВ НА ПРОФИЛАКТИКУ ОСТЕОПОРОЗА.	112
№64. <i>Юсипова Ю.Х.</i> МОДЕЛЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО СТАРЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ (ТОЧНАЯ) МЕДИЦИНА НА СЛУЖБЕ ДОЛГОЛЕТИЯ – ОБЗОР ПЕРСОНАЛЬНЫХ БИОМАРКЕРОВ И РИСКОВ РАЗВИТИЯ ВОЗРАСТ ЗАВИСИМЫХ ПАТОЛОГИЙ НА ПРИМЕРЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ.	113
№65. <i>Яковлев М.Ю.</i> КИШЕЧНАЯ МИКРОФЛОРА: ИММУНИТЕТ – ВОСПАЛЕНИЕ – СТАРЕНИЕ.....	115

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

Жданов Ренад Ибрагимович
Мамаев Валерий Борисови,
ответственные редакторы

Продуктивное долголетие: проблемы и прогнозы.

Труды Всероссийского форума
с международным участием
«Продуктивное долголетие: доказательная
медицина и трансдисциплинарный синтез»

Сдано в набор 01.10.2019. Подписано в печать 09.10.2019. Формат
70X100/8.

Бумага офсетная №1. Усл. печ. листов 7,44.

Тираж 500 экз.

Заказ №

Редакция E-mail: rias.mggu@gmail.com

ООО «Астра-полиграфия»

127282, г. Москва, улица Полярная, 33б, стр.1



17-18 октября, 2019

ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

**ПРОДУКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ:
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА
И ТРАНСДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
СИНТЕЗ**

ЭКСП●КОН