

**Вітання Голови Комітету Верховної Ради України
з питань охорони здоров'я
О. В. Богомолець**

Вельмишановні друзі та колеги!

З нагоди знаменної дати — 60-річчя від дня заснування Інституту геронтології — хочу широко привітати весь колектив Інституту, а також всіх геронтологів нашої країни, всіх науковців, практичних лікарів, соціальних працівників, чия діяльність, напевно, особливо важлива в наші нелегкі часи і присвячена розвитку шляхів медичної і соціальної допомоги людям літнього віку, оптимізації лікування основних форм захворювань в старості, розробці шляхів подовження активного довголіття. Найважливіше сьогодні, щоб людина, досягши певного вікового рубіжу, не почувала себе виключеною з активного соціального життя, нікому не потрібною, а усвідомлювала, що її знання, життєвий досвід та мудрість вкрай потрібні нашому суспільству. Досвід поколінь — то є саме той фундамент, на якому можливо побудувати нові відносини в рамках нового інформаційного суспільства і яким ні в якому разі не можна нехтувати на нашому шляху боротьби за достойне місце України в сучасному світі.

Мені сьогодні особливо приємно вітати колектив інституту, враховуючи мою причетність до родини Богомольців. Олександр Олександрович Богомолець стояв біля витоків сучасної вітчизняної геронтології. Дуже символічним є те, що його ідеї про необхідність досліджень механізмів старіння як фундаменту для розробки стратегії патогенетичної терапії основних форм вікової патології, прикладом чого є впровадження в практику антиретиккулярної цитотоксичної терапії, сьогодні покладені в основу наукової і практичної діяльності Інституту геронтології. Поєднання біологічних, клінічних та соціальних аспектів дослідження проблеми старіння — це саме те, що формує унікальність цього закладу серед інших науково-медичних установ не тільки в Україні, а й значною мірою і в світі. І мені особисто дуже приємно, що праця Олександра Олександровича Богомольця "Продовження життя" певною мірою сформулювала кінцеву мету досліджень в сучасній геронтології, на яку і сьогодні орієнтуються українські вчені, що займаються розробкою проблеми старіння.

На жаль, мусимо визнати, що сьогодні старій людині нелегко, значно тяжче, ніж людям молодшим, і з економічної, і з соціальної, і з психологічної точок зору. Держава сьогодні не може забезпечити багатом з них гідну старість відповідно до їх заслуженого внеску в розвиток країни. Тому дуже важливо, щоб ми всі максимально зконцентрувалися на розробці тих напрямів, що не потребують для свого впровадження значних економічних витрат, але можуть суттєво вплинути на здоров'я і соціальний стан людей літнього віку. Це і пошук шляхів оптимізації стратегії і інструментів лікування основних форм вікових захворювань, це і розробка різних форм соціальної активності після ви-

ходу на пенсію, це і можливість використання трудового потенціалу людей старших вікових груп, і багато інших напрямів, завдяки реалізації яких літня людина не буде почуватися хворою, самотньою, витісненою за межі активного суспільного життя, а зможе в повній мірі усвідомити, що старість — це не завершення життя, а повноцінне його продовження.

На завершення хочу висловити впевненість, що 60 років — це і багато, і мало. Багато — з огляду на величезні здобутки інституту за цей період, на його внесок у вітчизняну і світову геронтологію. Мало — тому що я впевнена, що в подальші роки і десятиліття інститут чекають нові відкриття, нові досягнення, результати яких внесуть вагомий вклад не тільки у вітчизняну геронтологію і геріатрію, а й стануть важливим етапом розвитку української медичної науки в цілому, сприятимуть її гідному представництву в світі.

Бажаю всім співробітникам інституту щастя, здоров'я та нових творчих успіхів!

Голова

Комітету Верховної Ради України

з питань охорони здоров'я О. В. Богомолець

**Вітання президента Національної академії наук України
академіка Б. Є. Патона**

***Високоповажні Дирекція та члени Вченої Ради Інституту!
Шановні колеги!***

Президія НАН України щиро вітає весь колектив Інституту геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України із знаменною датою — 60-річчям від дня заснування інституту та не менш значущим ювілеєм — 110-річчям з дня народження видатного вітчизняного геронтолога і геріатра, багаторічного директора Інституту, академіка Дмитра Федоровича Чеботарьова.

Сьогодні геронтологія і геріатрія — одна з провідних дослідницьких областей у світовій біології і медицині і, водночас, один з найважливіших напрямів медико-соціального забезпечення у розвинених країнах. Широко відомий вклад у цю проблему вітчизняних науково-практичних медичних установ, які мають багатий досвід і визнання в розробці комплексної проблеми старіння. На всіх етапах становлення української геронтології наукові дослідження в цій галузі були тісно пов'язані з Академією наук України. Один з фундаторів вітчизняної геронтології О. О. Богомолец саме у часи свого керівництва Українською Академією наук розгорнув активну роботу по вивченню механізмів старіння та дослідження довголіття. Саме в Україні О. О. Богомольцем було проведено першу вітчизняну і одну з перших в світі конференцій по проблемі старіння, саме в Україні закладалися основи для подальшого становлення геронтології та формувалися кадри дослідників цієї проблеми.

Однією з найважливіших рис вітчизняної геронтології і, разом з тим, основою діяльності Інституту геронтології НАМН України, яка червоною ниткою простяглася крізь усі роки його діяльності — це націленість на дослідження фундаментальних механізмів старіння, на вивчення біології старіння як основи геронтології та геріатрії. Саме рівень фундаментальних досліджень завжди вирізняв Інститут геронтології, як і українську геронтологію в цілому, серед інших науково-дослідних закладів, і дозволяв йому гідно представляти вітчизняну науку на численних світових форумах, в тому числі і на 9-му Міжнародному конгресі геронтологів, що проходив на базі інституту в 1972 р.

Протягом своєї історії здобутки та надбання інституту нерозривно пов'язані з діяльністю таких вчених як М. М. Горєв, В. В. Фролькіс, Д. Ф. Чеботарьов, В. В. Безруков, Г. М. Бутенко, О. В. Коркушко, М. Б. Маньковський та інших, чий імена символізують тісне та ефективне співробітництво між Національною Академією наук України та Національною Академією медичних наук України. Особливо хотілося б наголосити на ролі академіка Д. Ф. Чеботарьова, як вченого, що тісно поєднав фундаментальні біологічні та клініко-фізіологічні підходи в розвитку проблеми старіння та заклавав основи сучасних досягнень клінічної геронтології як окремого напрямку досліджень.

Унікальною особливістю сучасної геронтології є гармонійне поєднання теоретичних досліджень з клінічними та соціально-гігієнічними. Сьогодні є беззаперечним, що належний рівень геріатричної клінічної практики, його відповідність сучасним стандартам може забезпечуватися тільки глибоким та всебічним вивченням фундаментальних механізмів старіння та розвитку вік-залежної патології, обґрунтуванням різних методів лікування літніх людей на основі знання їх фізіологічних особливостей. І в цьому слід відмітити досягнення вітчизняних геронтологів і геріатрів. Дослідження наукових і практичних центрів України в галузі клінічної вікової фізіології стали наріжним каменем формування принципів та схем лікування людей літнього віку в різних областях клінічної медицини.

З нагоди цієї знаменної дати хочу побажати всім співробітникам інституту плідної праці, цікавих дискусій та досягнення нових рубежів в одному з найважливіших напрямів сучасної науки, медицини і соціальної сфери.

Щасти Вам!

*Президент
Національної Академії
наук України,
академік НАН України Б. Є. Патон*

**Вітання Президента Національної Академії медичних наук України,
академіка НАМН України В. І. Цимбалюка**

***Високоповажна Дирекція Інституту!
Дорогі колеги!***

Президія Національної Академії медичних наук України сердечно вітає науковців, лікарів та всіх співробітників Інституту геронтології з нагоди визначних подій в житті медичної спільноти нашої країни — 60-річчям з дня заснування Інституту геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова та 110-річчям з дня народження видатного вітчизняного вченого, клініциста та організатора науки академіка Д. Ф. Чеботарьова.

Українська геронтологія має давні традиції, починаючи від І. І. Мечникова, О. О. Богомольця, І. І. Шмальгаузена, О. Н. Северцова, О. В. Нагорного. В 1938 р. Президент Академії наук України О. О. Богомолець організував в Києві першу в колишньому СРСР і одну з перших у світі Всесоюзну конференцію, присвячену генезису старості, що сприяло консолідації сил у зазначеній новій дослідницькій області і зробило Київ одним з провідних науково-координаційних центрів у цій галузі. З ім'ям академіка Дмитра Федоровича Чеботарьова пов'язане становлення сучасної організаційної структури вітчизняної геронтології і геріатрії, досягнення величезного авторитету Інституту в світовій науково-медичній спільноті, розвиток геріатрії як окремої галузі клінічної медицини.

З самого початку вітчизняної геронтології було сформовано три провідні напрями, які визначають її головну рису — комплексний підхід до вивчення проблеми старіння, який включає біологію старіння, клінічну фізіологію і геріатрію, соціальну геронтологію і герогігієну. Саме таке поєднання, відношення до геронтології як синтезу досліджень біологічних, медичних і соціальних аспектів стало основою подальших успіхів в розвитку проблеми старіння в Україні, відомих досягнень українських вчених в цій галузі.

Неоціненний внесок в розвиток геронтології і геріатрії в нашій країні зробили академіки Д. Ф. Чеботарьов, М. М. Горев, В. В. Фролькіс, О. В. Коркушко, професори М. Б. Маньковський, Ю. Г. Григоров та інші вчені, життя і творча діяльність яких тісно пов'язані з Інститутом геронтології, який під керівництвом академіка НАМНУ В. В. Безрукова відраховує вже друге півстоліття своєї біографії. За цей час Інститут виріс в потужний науковий центр, діяльність якого протікає в єдиному руслі розвитку української медичної науки, формуючи один з її найважливіших аспектів. З 1993 р. — з моменту створення Академії медичних наук України Інститут увійшов до складу її відділення теоретичної та профілактичної медицини.

Сьогодні перед вітчизняною геронтологією стоять нові складні завдання, зумовлені викликами часу. Це і подальше вивчення механізмів старіння, і розробка нових методів діагностики і лікування пацієнтів літнього віку, і наукове забезпечення відповідного рівня медичної і

медико-соціальної допомоги людям старших вікових груп, і багато інших. Це накладає особливу відповідальність на організацію наукової і практичної діяльності і Інституту геронтології, і всієї геронтологічної спільноти нашої країни.

Від імені Національної Академії медичних наук України хочу побажати всьому колективу інституту творчої наснаги, нових цікавих ідей і нових здобутків на благо вітчизняної науки і народу України.

Успіхів Вам!

*Президент
Національної Академії
медичних наук України,
академік НАМН України В. І. Цимбалюк*

Научное медицинское
общество геронтологов
и гериатров Украины

Том 27, приложение,
2018 г.

Научно-практический журнал
Основан в декабре 1990 г.

ПРОБЛЕМЫ СТАРЕНИЯ И ДОЛГО ЛЕТИЯ

Выходит 4 раза в год

Киев

.....

ИНСТИТУТУ GERONTOLOGII I NAMN UKRAINY — 60 лет

СОДЕРЖАНИЕ

Безруков В. В., Шатило В. Б. Per aspera... До 60-річчя ДУ "Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України" 9

Биология старения

Безруков В. В., Мурадян Х. К., Сыкало Н. В. Основные направления исследований лаборатории физиологии — 60-летний опыт изучения процесса старения..... 18

Устименко А. М., Кирик В. М., Родніченко А. Є., Лабунець І. Ф., Бутенко Г. М. Наукові здобутки лабораторії патофізіології та імунології 31

Квітницька-Рижова Т. Ю., Михальський С. А., Клименко П. П. Структурні та ультраструктурні основи старіння..... 41

Забуга О. Г., Вайсерман О. М. Обзор діяльності лабораторії молекулярної генетики (епігенетики) 33

Горбань Е. Н. Радиобиологические аспекты геронтологических исследований 64

Гериатрия

Коркушко О. В., Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова И. А. Обзор результатов исследований отдела клинической физиологии и патологии внутренних органов 88

Ена Л. М., Артеменко В. О., Ахаладзе Н. Г., Бевзюк Л. В., Мудрук И. В., Христофорова А. М., Ярош В. А. Отдел клинической и эпидемиологической кардиологии 116

Бачинська Н. Ю., Карабань І. М., Холін В. О., Копчак О. О. Нервова система, нейрокогнітивна діяльність і старіння 133

<i>Карабань И. Н., Карасевич Н. В., Бачинская Н. Ю., Рожкова З. З., Крижановский С. А. Возрастные особенности экстрапирамидной недостаточности при старении и паркинсонизме</i>	153
<i>Поворознюк В. В. Відділ клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату: від заснування до сьогодення</i>	166
<i>Купраш Л. П., Пантелеймонова Т. М., Шарабура Л. Б. Геріатричні лікарські засоби: обґрунтування, розробка, впровадження в практику</i>	185

Социальная геронтология и герогигиена

<i>Чайковська В. В., Вялых Т. Досягнення лабораторії соціальної геронтології за 30 років її існування</i>	196
<i>Поляков А. А., Прокопенко Н. А., Томаревская Е. С. Физиология и гигиена труда пожилого человека и профессионально-трудовая реабилитация работников старшего возраста</i>	214
<i>Фойгт Н. А. Основные направления и главные теоретические и практические результаты исследований лаборатории демографии старения за 60 лет</i>	233
<i>Кошель Н. М., Мехова Л. В., Писарук А. В. Огляд діяльності лабораторії математичного моделювання процесів старіння</i>	245
<i>Синеок Л. Л., Романенко М. С. Этапы становления лаборатории геродиететики</i>	260
<i>Издания Государственного учреждения "Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины" (1959–2017 гг.)</i>	270

Електронна версія журналу розмісна на сайті <http://geront.kiev.ua/psid/index.htm>

Адрес редакции и издателя:
Государственное учреждение
"Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины"
04114, Киев-114, ул. Вышгородская, 67. Тел.: (44) 254 1568, факс: (44) 432 9956
E-mail: ig@geront.kiev.ua

Сдано в набор _____ 2018. Подп. в печ. _____ 2018. Формат 70×100/16.
Офсетная печать. Усл. печ. л. _____. Уч.-изд. л. _____. Зак. _____.

Изготовлено в ООО «ГРУППА КОМПАНИЙ "ПЛАНЕТА"»
04074, г. Киев, ул. Шахтерская, 5

© Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 2018

PER ASPERA... ДО 60-річчя ДУ "ІНСТИТУТ GERONTOLOGII імені Д. Ф. ЧЕБОТАРЬОВА НАМН УКРАЇНИ"

В. В. Безруков, В. Б. Шатило

ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»

Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова Національної Академії медичних наук України" — одна з провідних вітчизняних науково-практичних медичних установ, що має багатий досвід і визнання в розробці комплексної проблеми старіння.

Організація Інституту в Києві не була випадковістю. Українська геронтологія має давні традиції, починаючи від І. І. Мечникова, О. О. Богомольця, І. І. Шмальгаузена, О. В. Нагорного. В 1938 р. Президент Академії наук України О. О. Богомолець організував у Києві першу в колишньому СРСР і одну з перших у світі конференцію, присвячену проблемам старіння і довголіття, що сприяло консолідації сил у новій дослідницькій області і зробило Київ одним з провідних науково-координаційних центрів у цій галузі.

Логіка подальшого розвитку медико-біологічної науки поставила на порядку денному необхідність організації спеціалізованого інституту, який мав комплексно вирішувати проблему старіння. В травні 1958 р. Міністром охорони здоров'я СРСР був підписаний Наказ про створення у Києві науково-дослідного інституту геронтології і експериментальної патології АМН СРСР (у 1964 р. перейменований в інститут геронтології), який згодом розташувався серед вікових дерев і блакитних озер на мальовничій Куренівці.

Фундатором і першим директором інституту був учень О. О. Богомольця, відомий патофізіолог, академік АМН СРСР Микола Миколайович ГОРЄВ. У цей час було закладено основу структури Інституту та його кадрового потенціалу, до керівництва підрозділами Інституту були запрошені провідні вчені, що відразу забезпечило високий рівень наукової та клінічної діяльності закладу.

З 1961 р. більше чверті століття інститутом керував академік АМН СРСР, Заслужений діяч науки і техніки України, Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки Дмитро Федорович ЧЕБОТАРЬОВ — клініцист широкого профілю, послідовник академіків М. Д. Стражеска та В. М. Іванова. З ім'ям визначного вченого та організатора науки пов'язані досягнення великого авторитету Інституту в світовій науково-медичній спільноті, становлення геріатрії як нового розділу медицини, розвиток клінічної фізіології у віковому аспекті, розробка форм організації медико-соціальної допомоги людям похилого віку та навчання медичних працівників основам геронтології та геріатрії.

З 1988 р. і по сьогодні директором Інституту є академік НАМН України, доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки Владислав Вікторович БЕЗРУКОВ, учень академіка В. В. Фролькіса і його послідовник, відомий фахівець у галузі експериментальної фізіології старіння і соціальних аспектів геронтології.

Велику роль у розвитку Інституту відіграли визначні вчені, яких вже нема серед нас — фізіологи В. В. Фролькіс, С. А. Танін, В. П. Замостян, біохімік Л. Н. Богацька, біолог С. І. Фудель-Осипова, імунолог П. Д. Марчук, морфологи М. К. Даль, О. С. Ступіна, молекулярні біологи Б. І. Гольдштейн, В. В. Герасимова, О. Я. Літошенко, демограф Н. М. Сачук, гігієністи М. К. Вітте, Ю. Г. Григоров, А. Л. Решетюк, неврологи М. Б. Маньковський, А. Я. Мінц, О. Б. Вайншток, О. М. Полюхов, клінічні фізіологи і терапевти К. Г. Саркісов, Л. О. Іванов, Д. М. Якименко, О. М. Коваленко, ендокринолог Н. В. Свечнікова, організатори охорони здоров'я З. Г. Ревуцька, О. О. Білий.

Створення Інституту було дуже своєчасним: в середині ХХ сторіччя демографічна ситуація все більше визначалася прогресуючим постарінням населення, що ставило перед суспільством проблему дослідження стану здоров'я людей старших вікових груп та їх потреб у різних видах медико-соціальної допомоги. Це, в свою чергу, спонукало дослідників до поглибленого вивчення біологічних та клінічних аспектів проблеми старіння.

Інститут став унікальним вже в момент створення, коли в програму його роботи на багато років наперед були закладені ідеї комплексного вивчення процесів старіння, визначені головні напрями діяльності.

В експерименті — дослідження фундаментальних механізмів старіння на різних рівнях життєдіяльності (від молекулярного та клітинного до цілісного організму), з'ясування ролі процесів регуляції й адаптації в цих механізмах, пошук шляхів збільшення тривалості життя.

В клініці — дослідження процесів старіння людини, зв'язку між старінням і патологією, вивчення особливостей патогенезу, діагностики, клініки, лікування та профілактики захворювань, які найбільш поширені в літньому віці.

В соціальній геронтології та герогігієні — дослідження старіння населення і пов'язаних з ним проблем, визначення ролі соціально-гігієнічних факторів в старінні і довголітті, розробка і впровадження різних форм медичного і медико-соціального обслуговування людей літнього віку.

У 1960–1980 рр. Інститут виріс в потужний науковий центр, зросла його роль як головного в країні по проблемам геронтології та геріатрії. Інститут був лідером у своїй галузі науки і медицини, координував розробки різних аспектів геронтології та геріатрії в республіках колишнього СРСР завдяки створеному Всесоюзному науковому медичному товариству та його регіональним осередкам, а також проблемним комісіям, які очолювали провідні вчені.

Знаменною подією в житті Інституту, всесвітнім визнанням його заслуг було проведення в Києві 2–7 липня 1972 р. 9-го Конгресу Між-

народної асоціації геронтологів, у якому взяли участь понад 3000 науковців із 43 країн світу, та обрання академіка Д. Ф. Чеботарьова Президентом Міжнародної асоціації геронтологів на період 1972–1976 рр.

З 1984 р. Інститут є Центром, що співпрацює з ВООЗ з питань здоров'я людей літнього віку, а також з міжнародними організаціями в галузі геронтології та геріатрії шляхом залучення фахівців інституту в якості експертів-радників (ООН, ВООЗ), участі представників інституту в засіданнях робочих груп, семінарах, нарадах (ООН, ВООЗ, ЮНЕСКО, МОП, UNFPA та ін.). На базі Інституту у 1979 р. та 1985 р. проведено два міжрегіональні семінари ООН з питань старіння, відбулося кілька семінарів ВООЗ з актуальних проблем старіння, проведено кілька десятків міжнародних наукових конференцій і симпозіумів. В цей період в Інституті геронтології побували з робочими візитами Генеральний директор ВООЗ К. Малер та директор Національного інституту старіння США професор Р. Батлер, директор Токійського Інституту геронтології та багато інших зарубіжних гостей. Наприкінці минулого — початку цього століття Інститут взяв участь у кількох Європейських геронтологічних проектах.

Інститут організував і провів унікальне багатоцентрове дослідження по вивченню феномену довголіття в Грузії (Абхазії), Азербайджані, Україні, що дозволило визначити біологічні та соціальні передумови активного довголіття, з'ясувати його механізми, отримати уявлення про спосіб життя, звички, режим харчування людей старше 90 років.

У 1972 р. на клінічній базі Інституту академік Д. Ф. Чеботарьов організував першу в країні кафедру геронтології і геріатрії в структурі Київського інституту удосконалення лікарів. Початковий склад викладачів кафедри був представлений співробітниками відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів інституту геронтології.

Важливий етап в розвитку Інституту почався 25 років тому — в 1993 р. — зі створенням Академії медичних наук України, коли Інститут увійшов до відділення з теоретичної та профілактичної медицини. З того часу Інститут залишається центром, що організовує та координує наукову та медико-соціальну діяльність з проблем геронтології та геріатрії в Україні. Принциповою рисою діяльності Інституту впродовж усіх років його існування є дослідження фундаментальних механізмів старіння, визначення ролі вікових змін функціональних систем організму як передумови розвитку вікової патології, на основі чого розробляються методи діагностики, лікування та профілактики захворювань в літньому віці. Предметом повсякденної діяльності інституту є розробка і впровадження різних форм медичного і медико-соціального обслуговування людей літнього віку.

Нині в Інституті працюють 515 співробітників — 343 у клінічних і 172 у наукових підрозділах. Науковий потенціал становлять 101 науковий співробітник, серед яких три академіки і один член-кореспондент НАМН України, 27 докторів і 35 кандидатів наук, 15 професорів. В клініці працюють 62 лікарі, більшість з них (80 %) є фахівцями вищої та першої кваліфікаційних категорій.

За роки існування Інститут підготував і видав ряд важливих керівництв по геронтології та геріатрії, у тому числі тритомне радянсько-німецьке керівництво, більше 250 монографій, підручників та посібників, науковці брали участь у підготовці багатьох розділів Великої медичної енциклопедії.

Лише за останні 25 років (1993–2018), за період перебування Інституту у складі НАМН України, співробітники Інституту видали 88 монографій (16 за кордоном), 7 підручників (2 за кордоном), 19 посібників (3 за кордоном), 5 довідників, 14 атласів, 78 збірників матеріалів наукових конгресів, конференцій та симпозіумів. Отримано 15 авторських свідоцтв на винаходи та 108 деклараційних патентів, опубліковано 5133 статей у наукових фахових журналах (з них 850 за кордоном), 467 статей у збірниках наукових праць (146 за кордоном). Зроблено 5175 доповідей на наукових форумах (1392 за кордоном). Запропоновано для впровадження 485 наукових пропозицій, а 174 найбільш важливих нововведення включені до Бюлетеня НАМН. Інститут провів 6 Національних конгресів геронтологів і геріатрів, 10 Національних конгресів "Людина і Ліки", 168 наукових конференцій і симпозіумів, брав активну участь у проведенні 18 науково-медичних виставок.

За роки діяльності Інститут підготував 112 докторів і понад 430 кандидатів наук, 6 вчених стали членами НАМН та НАН України, академій інших країн. З 1997 р. на базі інституту постійно функціонує спеціалізована рада по захисту докторських і кандидатських дисертацій зі спеціальностей "нормальна фізіологія" та "біохімія".

Інститут видає фахові журнали "Проблемы старения и долголетия", "Проблеми остеології", "Боль. Суставы. Позвоночник", "Неврологічний журнал ім. Б. М. Маньковського".

Основними **напрямами діяльності клініки** інституту є діагностика, лікування, реабілітація хворих похилого і старечого віку із захворюваннями серцево-судинної (ІХС, гіпертонічна хвороба), дихальної (хронічне обструктивне захворювання легень), нервової системи (паркінсонізм, залишкові явища перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу, порушення мнестичних функцій та початкові стадії деменції), опорно-рухового апарату (остеопороз, остеохондроз, захворювання суглобів); розробка і впровадження в практику охорони здоров'я методів діагностики і профілактики прискореного старіння, розробка немедикаментозних методів лікування хворих похилого і старечого віку.

У восьми лікувальних відділеннях клініки функціонують 245 ліжок, у денному стаціонарі — 12. Щороку в клініці проходять лікування і реабілітацію близько 4000 хворих, в консультативній поліклініці допомога надається понад 15 тис. пацієнтам. За період існування Інституту в клінічних відділеннях проліковано близько 250 тис. хворих, в поліклініці консультативну допомогу отримали понад 850 тис. пацієнтів. В клініці впроваджено більше 520 нових методів діагностики, лікування і профілактики.

У 2014–2016 рр. у відділенні реабілітації хворих з порушенням мозкового кровообігу проводилось комплексне обстеження, лікування та реабілітація учасників АТО. Спільно з Центральним військовим госпі-

татом розроблена програма лікування воїнів, що знаходяться у вегетативному стані. Програма включає аналіз структури біоелектричної активності головного мозку, стану церебральної гемодинаміки, проведення курсу транскраніальної мікрополяризації.

На базі Інституту створені і проводять велику організаційну, педагогічну та лікувальну роботу Український науково-методичний геріатричний реабілітаційний центр, лікувально-консультативний центр "Геронтолог", Український науково-медичний центр з проблем остеопорозу, Державний навчально-методичний геріатричний центр. У складі Інституту створено геронтологічний інформаційно-консультативний центр, який надає інформаційну підтримку людям літнього віку і всім зацікавленим організаціям державного і недержавного рівня. Також активно працюють 6 асоціацій — Українська асоціація хворих на паркінсонізм, Асоціація з проблем хвороби Альцгеймера, Українська асоціація остеопорозу, Українська асоціація менопаузи, андропаузи та захворювань кісток і суглобів, Асоціація кардіоневрологів України, Українська асоціація "Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення".

Всі наукові відділи сектора клінічної геронтології та геріатрії беруть активну участь у міжнародних клінічних дослідженнях по розробці нових лікарських засобів для лікування захворювань серцево-судинної системи, центральної нервової системи, кістково-м'язової системи, хронічного обструктивного захворювання легень, порушень ліпідного та вуглеводного обміну на замовлення провідних фармакологічних компаній світу та українських виробників ліків.

Одним з провідних напрямів діяльності Інституту є підготовка проектів директивних документів, що стосуються проблем людей літнього віку. В 1998–2002 рр. в Україні виконувалась Державна програма "Здоров'я літніх людей", одним з розробників і головних виконавців якої був Інститут геронтології АМН України. Рекомендації Інституту покладені в основу при підготовці проектів Указу Президента України від 08.08.2000 р. "Про додаткові заходи щодо поліпшення медичної допомоги населенню України"; Закону України "Про соціальні послуги" (2003 р.); Закону України "Про реабілітацію інвалідів в Україні" (2005 р.); "Плану дій щодо поліпшення життєзабезпечення ветеранів війни на 2007–2010 роки", затвердженого розпорядженням Кабінету Міністрів України від 11.09.07 № 731-р.; Міжгалузевої комплексної програми "Здоров'я нації", п. 6 (2002–2011); Програми поліпшення медико-соціальної допомоги ветеранам війни на період 2007–2011 рр.; КМУ № 465 від 04.06.2014 р., Наказу Мінсоцполітики та МОЗ України № 317/353 "Про затвердження Порядку взаємодії суб'єктів при наданні соціальної послуги паліативного догляду вдома невиліковно хворим" від 23.05.2014 р.; Указу Президента України № 150 від 18.03.2015 р. "Про додаткові заходи щодо соціального захисту учасників антитерористичної операції"; Проекту концепції Державної програми (Національного плану дій) з питань старіння населення на 2017–2022 рр.

За роки діяльності Інституту склався високий творчий науковий потенціал, важливою ознакою була і залишається фундаментальна

спрямованість наукових досліджень. Глибоке осмислення їх результатів стало основою достатньо вагомих здобутків, які отримали визнання у науковому світі. Створені унікальні концепції та гіпотези, в сучасну геронтологію введені нові терміни і поняття.

У кожному з трьох головних напрямів наукових досліджень — біології старіння, клінічній геронтології та геріатрії, соціальній геронтології та герогігієні — отримані вагомі наукові здобутки.

Основні розробки у вивченні фундаментальних механізмів старіння і довголіття:

- адаптаційно-регуляторна теорія вікового розвитку (В. В. Фролькіс);
- концепція вітаукту (антистаріння) — процесів, які протидіють старінню (В. В. Фролькіс);
- принципи генно-регуляторної терапії (В. В. Фролькіс і його школа);
- концепція про існування в старості активного фактору, який пригнічує функції різних систем організму (Г. М. Бутенко);
- уявлення щодо ролі механізмів нейрогуморальної регуляції, гіпоталамуса, вікових змін імунної системи та метаболізму, внутрішньоклітинних регуляторів — інверторів, апоптозу, іонізуючого опромінення в процесах старіння (В. В. Фролькіс, В. В. Безруков, Г. М. Бутенко, О. К. Кульчицький, В. Г. Шевчук, Т. Ю. Квітницька-Рижова, Є. М. Горбань та ін.);
- балансова теорія старіння (В. П. Войтенко);
- положення про порушення з віком діяльності мітохондрій внаслідок змін регуляції їх функцій з боку ядра клітини (О. Я. Літошенко);
- нові засоби та методи експериментального подовження тривалості життя (В. В. Фролькіс, Х. К. Мурадян, В. В. Безруков, Т. О. Дубілей та ін.);
- концепція біологічного віку та методологія його визначення (М. К. Вітте, В. П. Войтенко, А. В. Токар, А. Я. Мінц, О. М. Полюхов);
- уявлення про співвідношення генетичних і середовищних факторів у формуванні довголіття (Д. Ф. Чеботарьов, В. В. Безруков, В. П. Войтенко, Ю. Г. Григоров, О. В. Коркушко, С. М. Кузнецова).

Основні розробки в галузі клінічної геронтології та геріатрії:

- концепція про роль вікових змін організму як передумови розвитку найбільш поширених захворювань внутрішніх органів, нервової системи, опорно-рухового апарату (Д. Ф. Чеботарьов, О. В. Коркушко, С. М. Кузнецова, М. Б. Маньковський, Є. П. Подрушняк, А. В. Токар, В. В. Поворознюк, І. М. Карабань, Н. Ю. Бачинська та ін.),
- методики визначення біологічного віку організму та парціального функціонального віку різних систем для діагностики прискореного старіння людини та визначення варіанту його розвитку, для прогнозу перебігу захворювань та очікуваної тривало-

- сті життя, для оцінки ефективності геропротекторних засобів (В. П. Войтенко, А. В. Токар, О. М. Полюхов, М. Г. Ахаладзе, А. Л. Решетюк, В. В. Поворознюк, А. В. Писарук, Ю. Т. Ярошенко, О. А. Поляков та ін.);
- засоби для профілактики прискореного старіння та корекції порушених при старінні функцій організму (О. В. Коркушко, В. І. Молотков, О. Г. Калиновська, В. В. Поворознюк, В. Б. Шатило, Н. Ю. Бачинська, Л. М. Єна, Ю. Т. Ярошенко, І. А. Антонюк-Щеглова, Е. О. Асанов та ін.),
 - удосконалено існуючі і розроблено нові методи діагностики, профілактики й лікування найбільш поширених захворювань людей літнього віку — ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, порушень ритму серця (Д. Ф. Чеботарьов, О. В. Коркушко, В. Ю. Жарінова, Л. М. Єна, А. В. Токар, Д. М. Котко, Ю. Т. Ярошенко, В. Б. Шатило та ін.), захворювань системи дихання (О. В. Коркушко, Л. О. Іванов, Е. О. Асанов, М. Д. Чеботарьов), шлунково-кишкового тракту (О. В. Коркушко, Д. М. Якименко, В. П. Терещенко та ін.), порушень мозкового кровообігу, хвороб Паркінсона та Альцгеймера (М. Б. Маньковський, С. М. Кузнецова, О. Б. Вайншток, І. М. Карабань, Н. Ю. Бачинська, В. В. Кузнецов та ін.), остеопорозу, остеохондрозу та остеоартрозу (Є. П. Подрушняк, В. В. Поворознюк, Н. В. Григор'єва, А. Д. Остапчук, О. В. Орлова та ін.).

Основні досягнення інституту в галузі соціальної геронтології і герогігієни:

- розроблена законодавча база з медико-соціального забезпечення людей похилого та старечого віку та створено науково-організаційну структуру соціального і медичного обслуговування людей похилого та старечого віку, у т.ч. розроблено методичні засади організації геріатричних кабінетів поліклінік, геріатричних відділень лікарень, геріатричних пансіонатів (Н. В. Вержиковська, В. В. Чайковська);
- проведені масштабні епідеміологічні соціально-демографічні обстеження, визначені демографічні особливості старіння в Україні, вивчено структуру, динаміку та регіональні особливості захворюваності та смертності населення старших вікових груп (Н. М. Сачук, Ю. В. Пакін, В. П. Мінаєва, Н. А. Фойгт);
- розроблені учбові програми та підручники по геронтології і геріатрії для навчання в інститутах удосконалення лікарів та у вищих медичних учбових закладах, а також для середнього і молодшого медичного персоналу;
- створений Центр додаткової професійної освіти з метою підготовки персоналу в сфері надання медико-соціальних послуг людям похилого віку (В. В. Чайковська);
- організована кафедра геронтології та геріатрії при Київському інституті удосконалення лікарів (тепер — кафедра терапії та геріатрії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика);

- науково обґрунтовано вік виходу на пенсію, визначені закономірності формування здоров'я і працездатності працюючого населення як провідного фактора адаптації трудових ресурсів до умов трансформації економічних відносин в Україні, розроблено і впроваджено методiku визначення залишкової працездатності людей старше 50 років (О. І. Стеженська, А. Л. Решетюк, О. А. Поляков та ін.);
- на підставі дослідження стану фактичного харчування розроблені принципи і норми здорового харчування для людей літнього віку, створено більше 20 нових функціональних продуктів харчування із заданими хімічними і біологічними властивостями для профілактики прискореного старіння і вік-залежної патології (Ю. Г. Григоров, Є. П. Подрушняк, В. В. Поворознюк, О. В. Орлова, Т. М. Семесько, Л. Л. Синєок та ін.).

Найбільш важливі наукові розробки Інституту відзначені Державними преміями УРСР та України.

1984 р.: за цикл праць "Дослідження механізму старіння функціональних систем організму як передумови розвитку патології нервової, серцево-судинної та опорно-рухової систем. Розробка та впровадження нових методів діагностики та лікування" (Чеботарьов Д. Ф., Горев М. М., Фролькіс В. В., Токар А. В., Маньковський М. Б., Коркушко О. В., Подрушняк Є. П., Западнюк В. Г., Войтенко В. П.).

1989 р.: за цикл робіт "Розробка наукових основ і технології біологічно активного молочного продукту "Геролакт" і бактеріальної закваски "Стрептосан", їх промислове виробництво та застосування з метою удосконалення структури харчування населення старшого віку" (Григоров Ю. Г., Орлова О. В.).

1997 р.: за цикл наукових праць "Біологія молочнокислих бактерій, розробка наукових принципів створення на їх основі препаратів і продуктів спрямованої дії для людини і тварин, організація промислового виробництва і впровадження в народне господарство" (Григоров Ю. Г., Коркушко О. В.).

1999 р.: за цикл праць "Імунобіологія тимуса (вилочкової залози), його роль у регуляції імуногенезу, одержання та можливості використання препаратів тимуса" (Бутенко Г. М.).

2003 р.: за цикл наукових праць "Дослідження фундаментальних механізмів дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань" (Безруков В. В., Фролькіс В. В., Коркушко О. В., Кульчицький О. К.).

Вагомі наукові розробки співробітників Інституту відзначені академічними преміями НАН України: імені О. О. Богомольця (Бутенко Г. М., Карабань І. М.), імені І. І. Мечникова (Фролькіс В. В., Мурадян Х. К.), імені М. Д. Стражеска (Чеботарьов Д. Ф., Коркушко О. В., Калиновська О. Г., Фролькіс В. В., Безруков В. В., Кульчицький О. К.); імені Д. Ф. Чеботарьова (Коркушко О. В., Шатило В. Б., Кузнецова С. М.,

Жарінова В. Ю., Ахаладзе М. Г., Мурадян Х. К., Кульчицький О. К.), а також премією імені С. П. Боткіна РАМН (Чеботарьов Д. Ф., Коркушко О. В., Калиновська О. Г.).

Провідні вчені Інституту нагороджені відзнаками Президента України — "Орденom князя Ярослава Мудрого" IV ступеня (В. В. Фролькіс), "Орденom князя Ярослава Мудрого" V ступеня (В. В. Фролькіс, В. В. Безруков), орденom "За Заслуги" III ступеня (Д. Ф. Чеботарьов), "Орденom княгині Ольги" III ступеня (С. М. Кузнецова).

Почесне звання "Заслужений діяч науки і техніки України" отримали 16 науковців Інституту, один співробітник — звання "Заслужений лікар України".

Міжнародні відзнаки — почесні медалі імені Ф. Верцара — присуджені всесвітньо відомим засновникам наукових шкіл: з клінічної геронтології академіку Д. Ф. Чеботарьову, з біології старіння академіку В. В. Фролькісу. У 2014 р. президент Української асоціації остеопорозу В. В. Поворознюк став першим лауреатом медалі Міжнародної асоціації остеопорозу (IOF) і Комітету національних товариств (CNS) за активну участь в поширенні місії IOF в світі. У 2016 р. вчений нагороджений Відзнакою Міжнародної асоціації клінічної денситометрії (ISCD) імені Дж. П. Білезикяна.

Враховуючи видатні заслуги академіка Д. Ф. Чеботарьова перед вітчизняною геронтологією, 15 січня 2010 року його ім'я присвоєно Інституту геронтології.

Таким чином, ДУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України" за роки існування став і залишається провідною науковою установою держави в галузі дослідження всіх аспектів старіння, яка координує експериментальні, клінічні і соціально-гігієнічні розробки в Україні. Співробітниками інституту встановлені молекулярні, мембранні та регуляторні механізми старіння; з'ясовані чинники, що його сповільнюють або прискорюють; розроблені унікальні методики визначення біологічного віку. В експерименті створені засоби для подовження тривалості життя. Науково обґрунтовані засади організації та надання медико-соціальної допомоги людям старшого віку. Розроблені дієві засоби попередження передчасного старіння та високоефективні методи діагностики, лікування і відновлення функцій організму при найбільш поширених захворюваннях людей літнього віку.

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

"Проблемы старения и долголетия", 2018, 27, прилож. — С. 18–30.

УДК 612.67:612.08

В. В. Безруков, Х. К. Мурадян, Н. В. Сыкало

*Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛАБОРАТОРИИ ФИЗИОЛОГИИ — 60-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ ПРОЦЕССА СТАРЕНИЯ

В статье представлены основные направления и некоторые результаты 60 лет исследовательской работы лаборатории физиологии. Среди них — выяснение роли изменений процессов регуляции и адаптации на различных уровнях (от клеточного до целостного организма), мембранно-геномного взаимодействия в механизмах старения и развития возрастной патологии в эксперименте, изучение механизмов антистарения (витаукта) и путей коррекции возрастных изменений обмена и функций. Большое внимание уделялось выяснению возрастных изменений функционирования различных органов и систем — центральной, периферической и вегетативной нервной систем, сердечно-сосудистой, эндокринной, мышечной. Изучались адренергические и холинергические медиаторные системы, обмен белка и нуклеиновых кислот, системы антиоксидантной защиты и стойкости к гипоксии, система оксида азота и эндотелиальная дисфункция при старении, стресс-возраст синдром. Важным направлением работы лаборатории был поиск путей и средств увеличения продолжительности жизни в эксперименте.

Ключевые слова: старение, продолжительность жизни, нейрогуморальные механизмы старения, генорегуляторная гипотеза старения.

Лаборатория физиологии ГУ "Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины" существует практически с момента организации института. Основателем, руководителем и генератором основных научных

идей лаборатории в течение более 40 лет был академик В. В. Фролькис. С 1999 г. до настоящего времени руководит лабораторией его ученик — академик НАМН Украины В. В. Безруков.

Основные направления исследований лаборатории физиологии были сосредоточены на выяснении фундаментальных механизмов старения, развития возрастной патологии, поиске путей и средств увеличения продолжительности жизни [48, 49, 50, 53].

Большое внимание уделялось исследованию молекулярных и клеточных механизмов возрастных изменений обмена и функций ЦНС, системы кровообращения, других органов и систем, изучению нейрогуморальных механизмов старения. Так, проведен анализ возрастных функциональных изменений центральных нервных структур, механизмов прямых и обратных связей. Основные выводы, полученные в результате этих исследований — ослабление нервного контроля метаболизма и функций клеток, органов и тканей в старости, изменение их реактивности в ответ на действие гуморальных факторов, связь этих сдвигов с изменением обмена медиаторов, гормонов, энергетических процессов, состоянием клеточных мембран. Доказано, что важнейшее значение в механизмах старения имеет сокращение надежности саморегуляции на разных уровнях жизнедеятельности организма.

Установлены характер и сущность возрастных изменений нейрогуморальной регуляции. Показано, что в процессе старения ослабевают как срочные (нервные/медиаторные) влияния на ткани, так и долгосрочные — типа аксоплазматического тока веществ по нервным волокнам. Все это, в конечном итоге, приводит к нарушению нервного контроля трофики тканей, что становится важным механизмом старения. Эти нарушения связаны со сдвигами в биосинтезе белка в нейронах, с изменениями в системах энергетического обеспечения и транспорта веществ, в синтезе медиаторов. В этих условиях повышение чувствительности клеток к ряду физиологически активных веществ имеет адаптивное значение, хотя реакционная способность — возможный диапазон реакции — с возрастом падает.

Возрастные изменения нейрогуморальной регуляции, порой разнонаправленные изменения различных путей нервного и гормонального контроля приводят к ограничению деятельности ряда исполнительных органов и к развитию в них вторичных нарушений обмена и функции. Одной из существенных закономерностей старения нервной системы является снижение способности к переработке информации, объективно выявляемое в виде падения лабильности. Это снижение лабильности, функциональной подвижности показано в нашем коллективе на примере падения спонтанной активности гигантских нейронов моллюсков, мотонейронов спинного мозга и корковых нейронов крыс и т. д. Иными словами, все звенья нервной системы переходят на более низкий уровень лабильности. Следует отметить, что это снижение лабильности в определенных ситуациях имеет и адаптивное значение, ограждая клетку и нервный центр от неадекватной их состоянию нагрузки в условиях недостаточной энергетической обеспеченности.

Показано, что в условиях целостного организма ведущими звеньями в механизмах старения оказываются неравномерные изменения функций различных центральных нервных структур, нейрогормональных связей, ослабление нервного трофического контроля функционального состояния тканей.

Установлено, что одним из важных механизмов старения целостного организма, у которого есть ЦНС, являются изменения в центральных звеньях регуляции обмена и функций [49]. Например, гипоталамус, которому принадлежит ведущее место в центральной регуляции вегетативных функций организма, стареет как сложная, структурно, метаболически и функционально неоднородная система [32]. В лаборатории физиологии получены данные о неравномерных изменениях возбудимости отдельных ядер гипоталамуса и повышении чувствительности их к действию ряда гуморальных факторов, в частности, эндогенных. Вследствие неодинакового изменения чувствительности гипоталамуса к различным гуморальным факторам развивается "гипоталамическая дезинформация" о состоянии внутренней среды организма, что становится одной из ведущих причин нарушения гомеостаза [31, 49], развития гипертензии и других видов патологии [9, 10, 42]. В экспериментах с длительной, на протяжении нескольких месяцев, электростимуляции эмоциогенных зон гипоталамуса обнаружены не только метаболические и функциональные сдвиги, но также изменения средней и максимальной продолжительности жизни в этих группах животных: уменьшение при стимуляции отрицательной эмоциогенной зоны гипоталамуса (вентромедиальных ядер [10]) и увеличение при стимуляции положительной эмоциогенной зоны (латерального гипоталамуса [2]).

Особое место в научных исследованиях лаборатории физиологии принадлежит старению сердечно-сосудистой системы, изучению молекулярных и клеточных механизмов возрастной патологии кровообращения [43, 50]. Установлено, что при старении снижается сократительная функция сердца, падает сердечный выброс, растет общее периферическое сопротивление сосудов, нарушается микроциркуляция, уменьшается число капилляров, ослабляется нейрогуморальный контроль над кровообращением, ослабляются рефлексы с механорецепторов сердца и сосудов, развивается циркуляторная гипоксия, которая, суммируясь с тканевой, становится важным вторичным механизмом старения. В то же время активируется ряд местных гуморальных систем, растет чувствительность ко многим гуморальным факторам, повышается чувствительность хеморецепторов сердца и сосудов.

Изменения функции сердца и сосудов возникают в результате комплекса молекулярно-клеточных сдвигов: при старении страдает электромеханическое сопряжение, нарушаются процессы генерации и транспорта энергии, изменяется сократительный аппарат кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Молекулярной основой изменения функции сердца и сосудов являются сдвиги на этапах транскрипции и трансляции генетической информации, в липидном составе мембран, снижение синтеза митохондриальных белков, регуляторных белков-инверторов, нарушение мембранно-геномных связей. В формировании

всех этих сдвигов в старости большую роль играет ослабление нейротрофического контроля, гормональной регуляции биосинтеза белка, процессов энергообеспечения клетки, изменение синтеза эндотелиальных факторов и чувствительности к ним [50].

Большое значение уделяется изучению местных механизмов регуляции сосудистого тонуса, а именно роли эндотелиального расслабляющего фактора — NO (ЭРФ-NO) в развитии вазоактивных реакций. Установлено, что при старении, а также при развитии возрастной патологии нарушения сосудистого тонуса во многом определяются повреждением эндотелия сосудов [27, 50]. Эндотелиальная дисфункция играет ведущую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому создание новых вазодилататоров, которые реализуют свои фармакодинамические эффекты путем синтеза ЭРФ-NO, является актуальным и перспективным. Исследования в этом направлении были проведены совместно с лабораторией гериатрической фармакологии [1, 11, 13, 14, 15, 18], были разработаны новые лекарственные средства (Кораргин, Мембратон), которые в настоящее время успешно применяются в кардиологии и гериатрии [3, 4, 22, 26].

В лаборатории физиологии совместно с лабораторией патофизиологии и иммунологии изучалось влияние введения стволовых клеток на адаптационные возможности организма взрослых и старых животных при действии повреждающих факторов. Клинические методы лечения, которые основываются на терапии стволовыми клетками, являются перспективным направлением в современной кардиологии и регенеративной медицине. Установлено, что у взрослых крыс, в отличие от старых, введение стволовых клеток костного мозга способствует существенному восстановлению эндотелийзависимых и эндотелийнезависимых вазодилаторных реакций и предупреждает развитие кардиомиопатий при моделировании сердечной недостаточности у животных обеих возрастных групп [19].

Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы, снижение ее надежности становятся основой развития возрастной патологии кровообращения. Они создают предпосылки для развития сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, коронарной недостаточности, атеросклероза.

В лаборатории физиологии впервые было показано, что липопротеины крови принимают участие в регуляции сосудистого тонуса не только опосредованно, являясь важным патогенетическим фактором развития атеросклероза, но и прямо влияя на сосуды и оказывая вазодилаторный эффект [52]. У старых животных вазодилаторное действие липопротеинов ослаблено по сравнению со взрослыми. Способность липопротеинов крови оказывать вазодилаторный эффект свидетельствует о том, что в условиях организма они могут быть одним из факторов регуляции сосудистого тонуса.

С использованием модели экспериментального атеросклероза был разработан метод двойной детоксикации с целью эффективного лечения хронических интоксикаций, атеросклероза и его осложнений [45,

53]. Показано также, что имплантация гена апо- A_1 человека старым крысам нормализует белково-липидную структуру липопротеинов и сохраняет их вазоактивные свойства на уровне взрослых животных [51].

Изучены возрастные особенности изменений сосудистой стенки и сократительной функции сердца при экспериментальном сахарном диабете. Выявлен ряд ранних кардиологических и вазомоторных проявлений инсулиновой недостаточности. Установлено, что при сахарном диабете формируются условия для повышения сосудистого тонуса у взрослых животных за счет усиления вазоконстрикторных реакций, а у старых — за счет ослабления вазодилаторных реакций вследствие повреждения эндотелия сосудов [15]. Установлено также, что изолированное сердце старых животных с диабетом более устойчиво к повреждающему действию ишемии/реперфузии по сравнению со взрослыми животными. Это связано с тем, что у старых крыс исходно существуют кардиопротекторные механизмы, которые являются общими для диабета и старения, и реализуются в брадикардии и уменьшении коронарного протока, что "экономизирует" деятельность сердца при неблагоприятных условиях. Следовательно, при моделировании сахарного диабета у взрослых и старых животных функциональное состояние миокарда и сосудистой стенки изменяется неоднозначно, что необходимо учитывать при создании новых подходов к лечению сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета у людей разного возраста.

Особенности нейрогуморальной регуляции в старости определяют возрастные отличия и выраженность проявления различных видов патологии при моделировании у животных разного возраста (например, рефлекторной, вазопрессинновой/питуитриновой, гипоталамической гипертонии, гипоталамической модели ишемии миокарда и др.).

На основе выяснения фундаментальных механизмов старения В. В. Фролькисом предложена и разработана его учениками и сотрудниками получившая широкую известность адаптационно-регуляторная теория возрастного развития [40, 44, 48, 49]. Согласно этой теории, возрастное развитие и продолжительность жизни определяются балансом двух процессов: наряду со старением — процессом разрушительным, в эволюции возник процесс антистарения, названный В. В. Фролькисом витауктом (лат. *vita* — жизнь, *auctu* — увеличивать) направленный на поддержание жизнеспособности организма, его адаптацию, на увеличение продолжительности жизни. Представления об антистарении получили широкое распространение, а в 1995 г. в США состоялся первый международный конгресс по этой проблеме.

Существенным компонентом адаптационно-регуляторной теории возрастного развития является генорегуляторная гипотеза старения [32, 37, 45, 53], которая рассматривает нарушения в регуляторной части генома как первичные механизмы старения. Гипотезой предусматривается, что возрастные нарушения генной регуляции могут привести не только к изменению соотношения синтезируемых белков, но и к экспрессии ранее не работавших генов, появлению ранее не синтезированных белков и, как результат, к старению и гибели клеток.

Генорегуляторные механизмы старения являются основой развития возрастной патологии — атеросклероза, рака, сахарного диабета, паркинсонизма, болезни Альцгеймера. В зависимости от экспрессии или репрессии тех или иных генов и будет развиваться тот или иной синдром старения, та или иная патология. На основе этих представлений была выдвинута идея генорегуляторной терапии, призванной предупреждать сдвиги, лежащие в основе развития возрастной патологии [38]. Установлено, что воздействие на процессы биосинтеза белка, на генетический аппарат ингибиторами процессов транскрипции и трансляции предупреждает развитие экспериментального атеросклероза.

Выяснены механизмы связи между биосинтезом белка и электрическими свойствами мембран клеток. В. В. Фролькисом выдвинута гипотеза о существовании особого класса внутриклеточных регуляторов состояния плазматической мембраны, названных им инверторами [39]. Получены косвенные свидетельства того, что синтез инверторов при старении страдает, и это может стать причиной нарушения функций клеточных мембран [50].

При изучении особенностей старения животных с различной видовой продолжительностью жизни (мыши, крысы, кролики, морские свинки, кошки, собаки и человек) [45] оказалось, что наряду с общими фундаментальными механизмами старения существуют значительные видовые особенности течения этого процесса, обуславливающие специфику его развития.

У всех видов животных старение развивается гетерохронно и гетеротопно. Однако чем стремительнее оно развивается, чем меньше видовая продолжительность жизни, тем резче выражена неравномерность, гетерохронность возрастных изменений и тем значительнее влияние сдвигов в одной системе на состояние других.

При вариантности отдельных проявлений старения у всех видов животных наступают сдвиги в регуляции генома, функции клеток, нейрогуморальной регуляции, которые и определяют развитие старения организма.

Существует еще одно доказательство видоспецифичности процесса старения — общность и различия в течении возрастной патологии у животных разных видов.

Таким образом, определенное соотношение хронобиологических, онтобиологических и видоспецифических проявлений определяет особенности развития старения у животных с разной видовой продолжительностью жизни.

Итак, существует общая направленность старения животных, находящихся на разных уровнях филогенеза, и видовая специфичность этого процесса. Все это обосновывает необходимость дальнейшего развития филоэтагенетического направления в геронтологии.

Любая живая система — клетка или сложный организм — стареет как саморегулирующаяся система, причем в ходе старения наступают изменения в способности воспринимать, перерабатывать и передавать соответствующую информацию. В свете адаптационно-регуляторной

теории возрастного развития, в старении организма важное значение имеют возрастные изменения в двух контурах саморегуляции: на клеточном уровне — генорегуляторной регуляции, на уровне целостного организма — нейрогуморальном.

Сейчас все признают неразрывную связь между старением и патологией. Эта связь определяется глубинными механизмами процессов старения, к которым, в первую очередь, относятся генорегуляторные, реализуемые в виде связи этих процессов на всех уровнях жизнедеятельности организма.

Обращает на себя внимание сходство многих проявлений старения и стресса. В нашем коллективе показана общность проявлений старения и стресса. Выдвинуто представление о стресс-возраст-синдроме, который характеризуется развитием комплекса специфических нейрогормональных сдвигов [31]. Характер этих сдвигов имеет индивидуальные особенности и меняется во времени. Одни из его компонентов имеют адаптивное, другие — дезадаптивное влияние на организм, способствуя развитию возрастной патологии.

В конечном итоге возрастные изменения нейрогуморальной регуляции сокращают надежность гомеостаза. В этих условиях стрессовые ситуации приводят к срыву гомеостаза, к развитию возрастной патологии. Важно и то, что один и тот же нейрогуморальный сдвиг, который в зрелости вызывает адаптивную реакцию, в старости может вызвать нарушения, повреждения, патологию. Эти изменения характерны и для самой системы нейрогуморальной регуляции. Нарушения гомеостаза во многом возникают из-за "дезинформации" нервных центров о состоянии на периферии, из-за неравномерного изменения различных каналов обратной связи.

Первичные механизмы старения, в соответствии с генорегуляторной гипотезой, связаны с изменением соотношения синтеза белков, с сокращением потенциальных возможностей белоксинтезирующей системы, с открытием ранее не работавших генов и появлением новых белков. Генорегуляторные механизмы старения и являются основой развития возрастной патологии, определяют единство и связь старения и болезней. Это обосновывает принципиальную перспективность не только генной терапии (лечение генами), но и генорегуляторной терапии — использование веществ, избирательно активирующих или подавляющих экспрессию различных генов.

Результаты проведенных исследований во многом определяют стратегию и тактику поиска средств, способствующих лечению возрастной патологии и увеличивающих продолжительность жизни [53]. В нашем коллективе был синтезирован ряд новых препаратов, в частности, новый класс антиаритмических средств, предложены ингибиторы вазопрессина для лечения коронарной недостаточности, артериальной гипертонии.

В опытах на животных показано, что ингибиторы биосинтеза белка за счет, вероятно, блокады синтеза пептидов, ведущих к гибели клеток, увеличивают продолжительность жизни. К увеличению продолжитель-

ности жизни приводят также энтеросорбция и введение индукторов микросомального окисления [45, 53]. Полученные экспериментальные данные служат обоснованием исследовательских направлений возрастной фармакологии и фармакотерапии.

Изучено и обосновано применение экспериментальных методов увеличения продолжительности жизни. Это калорийно ограниченная, но качественно полноценная диета, двигательная активность, ингибиторы биосинтеза белка, энтеросорбция, антиоксиданты, биологически активные вещества (гормоны, витамины, микроэлементы, модуляторы экспрессии генов, стабилизаторы мембран и другие геропротекторы) [45, 53]. Интересные данные получены о зависимости продолжительности жизни животных от устойчивости к гипоксии — чем больше устойчивость, тем больше индивидуальная продолжительность жизни [8, 47].

Стоит упомянуть еще один блок исследований, посвященных изучению влияния на животных разного возраста факторов космического полета — гипергравитации [7, 29], нейтронного облучения [6, 24]. Перспективным представляется углубленное изучение суточных ритмов различных видов поведения и метаболизма, отмеченное на примере метаболического гомеостаза, двигательного и пищевого поведения животных [21, 34].

Больше внимания стали уделять прикладным исследованиям, связанным с изучением возрастных особенностей проявления стресса, боли [16, 25], созданию и изучению действия комплексных, многокомпонентных лекарственных средств — нейрогерина [41], кораргина [12, 17, 22], мембратора [3, 4]; изучению действия на организм немедикаментозных методов воздействия — магнитное излучение, эмоционально-когнитивные тренировки [46]. В то же время продолжается изучение про- и антиоксидантной систем, например, экспрессии генов, отвечающих за синтез ферментов антиоксидантной системы [30, 35, 36, 55], разрабатываются новые экспериментальные подходы к увеличению продолжительности жизни с использованием искусственной атмосферы — сочетанное воздействие гипоксии и гиперкапнии, включение в состав атмосферы так называемых инертных газов [20, 33], создание новых геропротекторов. Обнадеживающие результаты с увеличением продолжительности жизни были получены при использовании препарата "Орион" [5, 28, 54], препарата из реликтовых микроорганизмов [23].

За все время существования в лаборатории было подготовлено и успешно защищено десятки докторских и сотни кандидатских диссертаций в области биологии и медицины, как среди сотрудников института, так и за его пределами.

Работы сотрудников лаборатории физиологии отмечены Государственными премиями Украины, премиями им. А. А. Богомольца, И. И. Мечникова, Н. Д. Стражеско, Д. Ф. Чеботарева НАН и НАМН Украины, Международной премией им. Ф. Верцара, премией Международной Ассоциации геронтологов, Почетными грамотами Президента

Украины и Президиума Верховной Рады, другими правительственными наградами.

Список использованной литературы

1. Бадова Т. А., Безруков В. В., Коркач Ю. П., Коцюрuba А. В. Возрастные особенности влияния ишемического preconditionирования изолированного сердца крыс на метаболизм NO // Пробл. старения и долголетия. — 2006. — **15**, № 4. — С. 291–300.
2. Безруков В. В., Дубилей Т. А., Рушкевич Ю. Е. Эмоциогенные зоны гипоталамуса: возможные механизмы влияния на продолжительность жизни / В кн.: Українська школа ендокринології. 56-та наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 17–18 травня 2012 р., Харків. — С. 5–21.
3. Безруков В. В., Купраш Л. П., Сикало Н. В. та ін. Вплив комбінованого препарату Мембратон на реактивність судинної стінки старих шурів // Пробл. старения и долголетия. — 2017. — **26**, № 1–2. — С. 21–27.
4. Безруков В. В., Купраш Л. П., Сикало Н. В. та ін. Вплив комбінованого препарату Мембратон на функцію ізольованого серця старих шурів // Пробл. старения и долголетия. — 2017. — № 3–4.
5. Безруков В. В., Михальский С. А., Бондарь В. Н. и др. Влияние препарата Орион на ультраструктуру нейронов и глии, а также на утилизацию клеточного мусора в головном ганглии старых дрозофил // Пробл. старения и долголетия. — 2012. — **21**, прилож. — С. 9–10.
6. Безруков В. В., Мурадян Х. К., Утко Н. А. и др. Влияние нейтронного облучения на скорость газообмена и активность ключевых ферментов антиоксидантной системы печени мышей // Космічна наука і технологія. — 2003. — **9**, № 2/3. — С. 90–98.
7. Безруков В. В., Мурадян Х. К., Тимченко А. Н. и др. Возрастные особенности влияния гипергравитации на интенсивность газообмена и терморегуляцию у крыс // Доповіді НАН України. — 2004. — № 9. — С. 176–182.
8. Безруков В. В., Парамонова Г. И., Рушкевич Ю. Е. и др. Некоторые физиологические показатели и продолжительность жизни у крыс с различной устойчивостью к гипоксии // Пробл. старения и долголетия. — 2012. — **21**, № 4. — С. 431–443.
9. Безруков В. В., Рушкевич Ю. Е., Дубилей Т. О. Гіпоталамічні та стовбурові механізми формування артеріальної гіпертензії при старінні // Фізіол. журнал. — 2000. — **46**, № 2. — С. 41–47.
10. Безруков В. В., Рушкевич Ю. Е., Дубилей Т. А., Михальский С. А. Изменения эмоциогенных зон гипоталамуса и особенности развития некоторых форм экспериментальной патологии у старых крыс // Архив клинич. и эксперим. медицины. — 2002. — **11**, № 1. — С. 86–91.
11. Безруков В. В., Сикало Н. В. Вікові особливості дії нітровоазодилаторів на серцево-судинну систему // Вісник фармакології та фармацевції. — 2003. — № 10. — С. 2–5.
12. Безруков В. В., Сикало Н. В., Берук О. В. Вплив гіпоксантину рибозиду та L-аргініну на реактивність судинної стінки та функцію міокарда дорослих і старих шурів // Кровообіг та гемостаз. — 2005. — № 2. — С. 81–85.
13. Безруков В. В., Сикало Н. В., Берук О. В. Вплив L-аргініну та інозину на функцію міокарда дорослих і старих шурів при ішемії та реперфузії // Фізіол. журнал. — 2006. — **52**, № 2. — С. 171–172.
14. Безруков В. В., Сикало Н. В., Кульчицький О. К., Ніжанковська О. В. Вікові особливості порушень функції ендотелію та їх фармакологічна корекція

- (експериментальне дослідження) // Журн. АМН України. — 2005. — **11**, № 1. — С. 128–135.
15. Безруков В. В., Сикало Н. В., Мігован С. А. Зміни реактивності судинної стінки дорослих і старих щурів при дії ендотелійзалежного та ендотелій-незалежного вазодилататорів при розвитку експериментального цукрового діабету // Пробл. старения и долголетия. — 2008. — **17**, № 3. — С. 261–270.
 16. Безруков В. В., Сикало Н. В., Парамонова Г. І. Вікові особливості реактивності ізольованих сегментів грудної аорти щурів при хронічному болю // Пробл. старения и долголетия. — 2015. — **24**, № 3–4. — С. 250–256.
 17. Безруков В. В., Сыкало Н. В., Берук О. В. Влияние Кораргина на тонус сосудистой стенки и функцию миокарда у крыс разного возраста // Пробл. старения и долголетия. — 2010. — **19**, № 3. — С. 222.
 18. Безруков В. В., Сыкало Н. В., Берук О. В., Купраш Л. П. Влияние L-аргинина и инозина на функцию миокарда крыс разного возраста при ишемии и реперфузии // Пробл. старения и долголетия. — 2007. — **16**, № 2. — С. 113–121.
 19. Безруков В. В., Сыкало Н. В., Парамонова Г. И. и др. Влияние трансплантации стволовых клеток на реактивность сосудистой стенки и кардиомиопатию, вызванную изопротеренолом // Таврический медико-биологический вестник. — 2012. — **15**, № 3. — С. 304.
 20. Безруков В. В., Тимченко А. Н., Мурадян Х. К. Искусственная атмосфера и продолжение жизни: реалии и перспективы // Наука и инновация — 2009. — **78**, № 8. — С. 28–31.
 21. Безруков В. В., Толстун Д. А. Влияние естественного и аномального режима освещения на уровень газообмена и спонтанную двигательную активность у мышей разного возраста // Пробл. старения и долголетия. — 2012. — **21**, № 3. — С. 298–304.
 22. Безруков В. В., Чекман И. С., Купраш Л. П. и др. Экспериментальное изучение кардиопротекторной активности Кораргина // Пробл. старения и долголетия. — 2005. — **14**, прилож. — С. 7–8.
 23. Брушков А. В., Безруков В. В., Грива Г. И. и др. Влияние реликтового микроорганизма *V. sp.* на особенности развития, уровень газообмена, двигательную активность, устойчивость к стрессам и смертность у дрозофил // Успехи геронтологии. — 2011. — **24**, № 2. — С. 198–206.
 24. Бутенко Г. М., Пишель И. Н., Родниченко А. Е. и др. Влияние нейтронного облучения на количество ядросодержащих клеток, колониеобразующую способность и апоптоз в костном мозге мышей линии C57BL/6 // Доповіді НАН України. — 2003. — № 10. — С. 165–171.
 25. Лабунец И. Ф., Родниченко А. Е., Парамонова Г. И. и др. Возрастные особенности иммунных реакций при развитии хронического болевого синдрома у животных // Пробл. старения и долголетия. — 2016. — **25**, № 3. — С. 35–42.
 26. Лікарські засоби, що застосовуються при серцево-судинних захворюваннях у людей різного віку. Довідник / Під ред. В. В. Безрукова, Л. П. Купраш. — Київ, 2009. — 148 с.
 27. Мойбенко О. О., Сагач В. Ф., Ткаченко М. М. та ін. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основа патогенетичного лікування її захворювань // Фізіол. журнал. — 2004. — **50**, № 1. — С. 11–30.
 28. Мурадян Х. К., Бондарь В. Н., Безруков В. В. и др. Влияние препарата Орион на выживаемость *Drosophila melanogaster* в стрессорных условиях и продолжительность жизни // Журн. НАМН України. — 2009. — **15**, № 2. — С. 246–262.

29. Мурадян Х. К., Тимченко А. Н., Утко Н. А. и др. Терморегуляция, дыхательный коэффициент и активность ключевых ферментов антиоксидантной системы в печени и миокарде крыс при остром гипергравитационном стрессе // Космическая наука и технология. — 2004. — **10**, № 1. — С. 99–104.
30. Мурадян Х. К., Утко Н. А., Мозжухина Т. Г. и др. Коррелятивные взаимоотношения между скоростью потребления кислорода, температурой тела и активностью ключевых ферментов печени *Mus musculus* // Журн. Эволюционной биохимии и физиологии. — 2004. — **40**, № 1. — С. 51–54.
31. Старение мозга / Под ред. В. В. Фролькиса. — Л.: Наука, 1991. — 277 с.
32. Старение и физиологические системы организма. — Киев, 1969. — С. 36–46.
33. Тимченко А. Н., Толстун Д. А., Безруков В. В., Мурадян Х. К. Гиперкапническая атмосфера как средство снижения скорости окислительных процессов, предотвращения избыточного метаболизма и продления жизни // Пробл. старения и долголетия. — 2012. — **21**, приложение. — С. 43–44.
34. Толстун Д. А., Безруков В. В., Мурадян Х. К. Сумерки и рассвет — критические периоды циркадных ритмов у мышей линии СВА разного возраста // Пробл. старения и долголетия. — 2015. — **24**, № 3–4. — С. 239–249.
35. Утко Н. О., Пишель І. М., Безруков В. В., Мурадян Х. К. Швидкість газообміну, терморегуляція та активність антиоксидантних ферментів при старінні мишей лінії C57B1/6 // Фізіол. журнал. — 2008. — **54**, № 2. — С. 75–81.
36. Утко Н. А., Пишель І. Н., Устименко А. А. и др. Экспрессия супероксиддисмутазы и каталазы в печени молодых и старых мышей // Доповіді НАН України. — 2005. — № 11. — С. 160–164.
37. Фролькис В. В. Адаптационно-регуляторная теория возрастного развития // Известия АН Украины. Серия «Биология». — 1992. — № 4. — С. 631–634.
38. Фролькис В. В. Генорегуляторные механизмы старения — основа развития возрастной патологии // Физиол. журн. — 1990. — **36**, № 5. — С. 3–11.
39. Фролькис В. В. Инверторы — синтезируемые геном внутриклеточные регуляторы плазматической мембраны // Доклады АН России. — 1992. — **324**, № 1. — С. 229–233.
40. Фролькис В. В. Регулирование, приспособление и старение. — Л.: Наука, 1970. — 432 с.
41. Фролькис В. В., Безверха І. С., Заїка М. У. та ін. Комбінований лікарський засіб "Нейрогерін" для профілактики та лікування порушень функціонального стану мозку при старінні, який містить пірацетам та ніцерголін. Патент на винахід. // Офіційний бюлетень "Промислова власність". — 2005. — № 1 (від 17.01.2005).
42. Фролькис В. В., Безруков В. В., Верхратский Н. С. и др. Роль возрастных изменений гипоталамуса в формировании артериальной гипертензии в старости // Пробл. старения и долголетия. — 2002. — **11**, № 3. — С. 350–351.
43. Фролькис В. В., Безруков В. В., Шевчук В. Г. Кровообращение и старение. — Л.: Наука, 1984. — 216 с.
44. Фролькис В. В., Мурадян Х. К. Старение, эволюция и продление жизни. — Киев: Наукова думка, 1992. — 335 с.
45. Фролькис В. В., Мурадян Х. К. Экспериментальные пути продления жизни. — Л.: Наука, 1988. — 248 с.
46. Холин В. А., Безруков В. В. Влияние сочетанной эмоционально-когнитивной стимуляции на состояние эмоциональной сферы старых крыс // Пробл. старения и долголетия. — 2016. — **25**, № 3. — С. 426–433.
47. Холин В. А., Парамонова Г. И., Безруков В. В. Возрастные особенности поведения в водном лабиринте животных с различной устойчивостью к гипоксии // Фізіол. журн. — 2010. — **56**, № 2. — С. 221.

48. *Frolkis V. V.* Mechanismen des Alterns. — Berlin: Akademie-Verlag, 1975. — 447 s.
49. *Frolkis V. V., Bezrukov V. V.* Aging of the Central Nervous System. — Basel, Paris, Munchen, New York, London, Sydney: S. Karger, 1979. — 131 p.
50. *Frolkis V. V., Bezrukov V. V., Kulchitsky O. K.* The aging cardiovascular system. Physiology and Pathology. — Springer Publ. Co., 1996. — 238 p.
51. *Frolkis V. V., Kulchitsky O. K., Kordjum V. A.* et al. Effect of implantation of human apo-A1 gene on apoprotein composition and vasoactive properties of high-density lipoprotein in rat at different ages // *Mech. Aging Develop.* — 1998. — **108**, № 3. — P. 213–219.
52. *Frolkis V. V., Kulchitsky O. K., Novikova S. N.* et al. Blood lipoproteins and their effect on contractility of vessels in rats of different age // *Mech. Aging Develop.* — 1997. — **97**, № 3. — P. 207–214.
53. *Frolkis V. V., Muradian Kh. K.* Life span prolongation. — Boston, London: CRC Press, 1991. — 448 p.
54. *Muradian Kh., Bondar V., Bezrukov V.* et al. Orion: a glimpse of hope in life span extension? // *Rejuvenation Res.* — 2010. — **13**, № 2–3. — P. 359–361.
55. *Utko N., Muradian Kh., Bezrukov V.* Could expression or activity of key antioxidant enzymes determine ageing rate and longevity? / GEHA Early Stage Researchers Training Meeting. June 28, 2007. Nensky Institute of Experimental Biology PAS, Warsaw, Poland. СТР, P. 7.

Надійшла 2.08.2018

ОСНОВНІ НАПРЯМИ ДОСЛІДЖЕНЬ ЛАБОРАТОРІЇ ФІЗІОЛОГІЇ — 60-РІЧНИЙ ДОСВІД ВИВЧЕННЯ ПРОЦЕСУ СТАРІННЯ

В. В. Безруков, Х. К. Мурадян, Н. В. Сикало

Державна установа "Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України", 04114 Київ

У статті наведені основні напрями і деякі результати 60 років дослідницької роботи лабораторії фізіології. Серед них — з'ясування ролі змін процесів регуляції та адаптації на різних рівнях (від клітинного до цілісного організму), мембрано-геномної взаємодії у механізмах старіння та розвитку вікової патології в експерименті; вивчення механізмів антистаріння (вітаукту) і шляхів корекції вікових змін обміну та функцій. Велика увага приділялась з'ясуванню вікових змін функціонування різних органів і систем — центральної, периферичної, автономної нервової систем, серцево-судинної, ендокринної та м'язової. Вивчені вікові особливості функціонування адренергічної та холінергічної медіаторних систем (зокрема, обмін медіаторів, чутливість до дії гуморальних та нервових факторів), обміну білка та нуклеїнових кислот, системи антиоксидантного захисту та стійкості до гіпоксії, системи оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції при старінні, формування стрес-вік синдрому. Важливим напрямом роботи лабораторії був пошук шляхів та засобів збільшення тривалості життя в експерименті.

MAIN DIRECTIONS OF RESEARCH OF THE LABORATORY OF PHYSIOLOGY — 60 YEARS EXPERIENCE OF AGING PROCESS STUDY

V. V. Bezrukov, Kh. K. Muradyan, N. V. Sykalo

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

In the article the main directions and some results of 60 years of research work of the laboratory of physiology are presented. Among them is the elucidation of the role of changes in the regulation and adaptation processes at various levels (from the cellular to the whole organism), membrane-genomic interaction in the mechanisms of aging and the development of age pathology in the experiment, the study of the mechanisms of anti-aging (vitaukta) and ways of correcting age-related changes in metabolism and functions. Much attention was paid to elucidating the age-related changes in the functioning of various organs and systems — central, peripheral and autonomic nervous systems, cardiovascular, endocrine, and muscular. Adrenergic and cholinergic mediator systems, protein and nucleic acid exchange, antioxidant defense and hypoxia resistance systems, nitric oxide system and endothelial dysfunction in aging, stress-age syndrome were studied. An important direction of the work of the laboratory was the search for ways and means to increase the life expectancy in the experiment.

Сведения об авторах

Лаборатория физиологии

В. В. Безруков — директор института, зав. лабораторией, акад. НАМН Украины
(vvb1940@ukr.net)

Х. К. Мурадян — гл.н.с., д.б.н.

Н. В. Сикало — в.н.с., к.б.н.

**А. М. Устименко, В. М. Кирик, А. Є. Родніченко, І. Ф. Лабунець,
Г. М. Бутенко**

*Дердавеа установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова
НАМН України", 04114 Київ*

НАУКОВІ ЗДОБУТКИ ЛАБОРАТОРІЇ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ

В огляді коротко представлені історія створення лабораторії патофізіології та імунології, а також основні напрямки її роботи та найбільш вагомі здобутки. На розроблених оригінальних модельних системах (гетерохронні химери, гетерохронний парабіоз) показана роль імунологічних механізмів в патогенезі основних форм обумовленої віком патології — атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, гіпертонії, паркінсонізму, хвороби Альцгеймера та ін. Показана закономірність взаємодії функціонування центральної та периферичної ланок імунної системи людини і тварин із чинниками зовнішнього середовища (фотоперіод), встановлена роль епіфіза в реалізації ритмічних змін функцій імунної системи та механізмів впливу його факторів на імуноендокринні взаємодії в різному віці, визначено функціональний взаємозв'язок між імунною та кістковою системами завдяки спільним регуляторним молекулам, а також вікові особливості реакції імунної системи тварин на хронічний больовий стрес. Встановлено позитивну залежність між показниками *T*-клітинного імунітету та щільністю кісткової тканини, а також розширено існуючі уявлення стосовно впливу макрофагів лімфоїдних органів на вікові зміни *T*-лімфоцитів. Показано, що функціонування трансплантованих гемопоетичних стовбурових клітин та зміни більшості імунологічних показників в основному визначаються віком реципієнта та пов'язані з ним особливостями диференціювання трансплантованих клітин, і в меншій мірі — ступенем їх зрілості та походженням.

Ключові слова: старіння, імунна система, тимус, стовбурові клітини.

Лабораторію патофізіології та імунології було створено у 1976 р. після об'єднання 2-х лабораторій Інституту геронтології: патологічної фізіо-

логії (перший керівник — перший директор інституту академік М. М. Горєв) та імунології (перший керівник — доктор мед. наук, проф. П. Д. Марчук). Основні наукові розробки вказаних лабораторій були присвячені проблемам фізіології та патології кровообігу при старінні, а також дослідженню ролі різних відділів нервової системи, ендокринних залоз і алергії в розвитку гіпертонії.

Новостворену лабораторію, у 1976 р., очолив доктор медичних наук, професор Геннадій Михайлович Бутенко. Під його керівництвом сфера наукових інтересів співробітників лабораторії була зосереджена проблемах біології старіння та імуногеронтології. Основні напрями досліджень були спрямовані на з'ясування причин, механізмів і наслідків змін в імунній системі при старінні [16] та ряду інших фундаментальних проблем геронтології.

В експериментальних і клінічних дослідженнях наукового колективу провідне місце займає пошук і розробка засобів корекції вікових порушень стану імунної системи, зокрема імунного дефіциту і аутоімунності. Для вивчення механізмів виникнення вікових змін в системах та органах при старінні були розроблені оригінальні модельні системи (гетерохронні химери, гетерохронний парабіоз [18]) і підходи до оцінки імунного статусу літніх людей; показана роль імунологічних механізмів у патогенезі основних форм зумовленої віком патології — атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, гіпертонії, паркінсонізму, хвороби Альцгеймера та ін. Проведені дослідження дозволили висунути гіпотезу про існування активного чинника, який виникає в старому організмі і негативно впливає на функціонування різних фізіологічних систем. Винятком з цього правила є тільки стовбурові клітини, які набувають рис того організму, в який вони були внесені, незалежно від віку донора [17].

Припускають, що відновлення вихідного стану імунної системи або корекція наявних порушень можуть бути досягнуті за рахунок заміщення втрачених або функціонально ослаблених імунокомпетентних клітин. Як відомо, їх попередниками є гемопоетичні стовбурові клітини (ГСК), вміст в тканинах та функціональна активність яких з віком можуть зменшуватись [21]. Співробітниками лабораторії були встановлені додаткові механізми функціонування трансплантованих ГСК різного походження. Зокрема, показано особливості впливу ГСК кісткового мозку та фетальної печінки на імунологічні процеси в різні вікові періоди в умовах радіаційного пошкодження та в інтактному організмі та визначені особливості відновлювальної дії ГСК, залежно від ступеня їх зрілості та віку реципієнта. Було встановлено, що в ранні періоди після опромінення та трансплантації ГСК в центральних органах імунної системи відбуваються процеси перерозподілу субпопуляцій лімфоїдних клітин, зумовлені, ймовірно, заселенням вільних ніш, а у віддалені періоди після трансплантації більшість показників повертаються до вихідних значень [22]. Отримано докази розселення та диференціювання трансплантованих субпопуляцій ГСК, мічених зеленим флуоресцентним білком [21, 23]. Підтверджено, що більшість власних стовбуро-

вих клітин у кістковому мозку реципієнта перебуває в неактивному стані, тому відносна кількість клітин, які володіють високим потенціалом проліферації та диференціації, в донорському матеріалі є вищою і при розселенні саме такі клітини з більшою ймовірністю можуть займати вільні ніші. Але при цьому продукція диференційованих нащадків донорських клітин підпорядковується загальному функціональному стану організму реципієнта, який визначається зокрема і віком, тому її інтенсивність є менш вираженою, ніж дозволяє потенціал клітин [22]. Потрібно враховувати, що саме в ранні періоди (3–4 тижня) починають диференціюватись короткоживучі ГСК, тому і окремі ефекти трансплантації клітин на функціональні показники імунної системи були достатньо вираженими в цей період. Загалом, показано, що зміни більшості імунологічних показників у мишей-реципієнтів гемопоетичних стовбурових клітин в основному визначаються віком реципієнта та пов'язаними з ним особливостями диференціювання трансплантованих клітин, і в меншій мірі — ступенем їх зрілості та походженням. Одержані дані є складовою для встановлення механізмів розвитку і старіння організму та дозволяють оцінити оптимальні варіанти та умови виділення і трансплантації ГСК з метою більш ефективного відновлювального або корегуючого впливу на імунну систему в різні вікові періоди [27].

В експериментальних і клініко-імунологічних дослідженнях з вивчення особливостей циркадіанних та циркануальних ритмів функцій імунної системи у людини і тварин різного віку, в яких були визначені закономірності взаємодії функціонування центральної та периферичної ланок імунної системи людини і тварин із чинниками зовнішнього середовища (фотоперіод), встановлена роль епіфіза в реалізації ритмічних змін функцій імунної системи та механізмів впливу його факторів на імуноендокринні взаємодії в різному віці [9]. Так, показано, що у тварин при старінні зміни циркадіанного та циркануального ритмів ендокринної функції тимуса характеризуються, відповідно, зменшенням нічного піку рівня в крові тимічного сироваткового фактора (ТСФ)/тимуліну і зміщенням його сезонної акрофази [3]. Виявлено зв'язок між функціонуванням тимуса та ритмічністю змін клітин мікрооточення кісткового мозку (стромальні клітини-попередники, *T*-лімфоцити, макрофаги) і селезінки [28], а також вплив мелатоніну на сезонний баланс клітинного складу кісткового мозку (в першу чергу клітини мікрооточення) за участі тимуса [27]. Встановлено, що в старому організмі вплив мелатоніну на біоритми кісткового мозку забезпечується через зміни переважно числа кровотворних клітин-попередників; участь тимуса у такому впливі менше вираж[11]. Вперше виявлено можливість синхронізуючого впливу пептидів епіфіза на ритмічність функції тимуса та клітинного складу кісткового мозку дорослих мишей, роль якого в старому організмі посилюється [2, 6].

Показано існування у дорослих мишей реципрокних зв'язків між мелатонінутворюючою функцією епіфіза і ендокринною функцією тимуса та порушення цих зв'язків при старінні [6].

У здорових людей виявлено зв'язок вікових змін циркадіанних і циркануальних ритмів ендокринної функції тимуса та значень показників стану клітинної та гуморальної ланок імунної системи. Встановлено патогенетичне значення вікового десинхронозу мелатонінутворюючої функції епіфіза для формування вікових порушень ритмічності ендокринної функції тимуса, що відбувається за участі гормонів гіпофізарно-надниркової системи і статевих залоз [5, 12].

Показано існування статевих особливостей вікових змін біоритмів функцій епіфіза, гіпофізарно-надниркової системи та тимуса у здорових людей, які формуються у чоловіків раніше і більш виражені, ніж у жінок [4, 24]. У похилому віці зростає вагомість пептидів епіфіза у синхронізуючому впливі епіфіза на тимус [8, 25]. З'ясовано, що вікові зміни ритмічності функцій тимуса, імунної системи та надниркових залоз поглиблюються при найбільш поширених захворюваннях, асоційованих із віком (серцево-судинні та онкологічні), і в значній мірі залежать від порушення мелатонінутворюючої функції епіфіза [7, 9, 26].

Таким чином, загальні риси особливостей імуноендокринних взаємодій у тварин і людини доводять загальнобіологічне значення факторів епіфіза для забезпечення ритмічності функціонування тимуса в дорослому організмі; ендокринна функція тимуса не згасає повністю в старому організмі людини і тварин та здатна реагувати на впливи факторів епіфіза різної природи.

Ще одним з наукових напрямів було визначення вікових особливостей реакції імунної системи тварин на хронічний больовий стрес. В дослідях у дорослих і старих мишей досліджено вплив хронічного (невропатичного) болю, змодельованого шляхом перев'язки сідничного нерва, на функціональний стан центральної та периферичної ланок імунної системи. Було показано, що при старінні знижується рівень тимічного гормону тимуліну в крові, маса та абсолютна кількість клітин тимуса, фагоцитарна активність перитонеальних макрофагів, а також рівень антитіл у крові тварин, імунізованих еритроцитами барана. Реакція імунної системи на хронічну/невропатичну біль має вікові особливості. Так, у старих мишей після травми нерва, на відміну від дорослих, значення показників або не змінювалися (рівень у крові тимуліну), або змінювалися в меншій (зниження маси і абсолютної кількості клітин тимуса) чи у більшій мірі (зниження рівня антитіл у крові), а також мали іншу спрямованість (підвищення активності макрофагів). Таким чином, у старих тварин характер імунних реакцій на хронічну (невропатичну) біль змінюється, що може пояснюватись віковими порушеннями внутрішньосистемних взаємодій [10].

Відомо, що функціональний взаємозв'язок між імунною та кістковою системами відбивається в спільності регуляторних молекул, які впливають на клітини обох систем. Зокрема, важливу роль тимуса в формуванні структурно-функціональних порушень кісткової тканини було показано в дослідженнях на моделі неонатальної тимектомії мишей лінії *СВА/Са* [15]. Було показано, що видалення тимуса лише у новонароджених мишей згодом, у зрілому віці, призводить до зниження

щільності стегнової кістки у тварин обох статей та кількісного дисбалансу між стромальними (КУК-Ф) і гемопоетичними (КУК-ГМ) клітинами-попередниками кісткового мозку. На фоні тимектомії в трьох-добовому віці відбувається зниження функціональної активності остеобластів і підвищення функціональної активності остеокластів, що, в свою чергу, призводить до посилення процесу резорбції і порушення процесу формування кістки. Крім того, визначена різниця у відновлюючій дії молодого та старого тимуса на функціональні показники стану кісткової тканини після трансплантації під капсулу нирки тимектованим тваринам: вірогідний відновлюючий ефект має молодий тимус 5-добового донора, в той же час старий тимус 24-місячного донора теж володіє відновлюючими властивостями, але в меншій мірі. Доведено, що не дивлячись на інволютивні процеси, які відбуваються в тимусі з віком, він зберігає ту частину своєї гормональної функції, яка полягає у синтезі біологічно активних речовин, що стабілізують дію головних учасників ремоделювання кістки — остеобластів, і, як наслідок, приводять до підвищення її щільності [14].

На підставі комплексного дослідження вікових змін функціонального стану імунної та ендокринної систем отримані нові дані щодо особливостей їх взаємодії з процесами ремоделювання кісткової тканини. В результаті виділено ключові показники змін стану імунної системи при старінні та на моделі недостатності статевих гормонів (оваріоектомія) у молодих тварин. Вперше була встановлена позитивна залежність між показниками *T*-клітинного імунітету та щільністю кісткової тканини у старих тварин, що свідчить про можливість їх взаємного впливу. Встановлено, що абсолютна кількість *T*-клітин у крові та рівень аутоантитіл (до ДНК і тиреоглобуліну) можуть слугувати критеріями стану кісткової тканини, а їх високі показники є факторами ризику виникнення переломів у жінок, які перебувають у постменопаузальному періоді життя [30]. Крім того, визначені генетичні маркери, які мають прогностичну значимість для хворих на остеопороз. Вперше в Україні було доведено існування зв'язку між наявністю генотипу *bb/bBXX* генів рецепторів вітаміну *D* (*Bsml*) та естрогену *1α* (*XbaI*) і підвищеним ризиком виникнення переломів кісток у пацієнток у постменопаузі, а також встановлено зв'язок між наявністю генотипу *AA* гену *Il-10* (-1092 *A/G*) і зниженою щільністю кісткової тканини [31].

Дослідження впливу індукторів інтерферогенезу на адаптивну імунну відповідь у мишей ліній *C57Bl/6* та *BALB/c* різного віку показало ефект імунологічного імпринтингу: курсове введення імуотропних препаратів у препубертатному віці мали наслідки в більш пізні вікові періоди. Отримані результати свідчать про те, що раннє та інтенсивне застосування імуномодуляторів може мати непередбачувані віддалені наслідки, а висновок про терапевтичний ефект імуномодуляторів треба робити обережно та виважено. Це є обґрунтуванням необхідності не тільки вибору препаратів в залежності від віку, статі, генетичних особливостей, але і потребує розробки спеціальних диференційованих схем їх застосування [32].

Вперше на моделі гетерохронного парабіозу було продемонстровано розвиток дисфункції периферичної *T*-клітинної ланки імунної системи, що проявляється у зниженні імунорегуляторного індексу у 2 рази та підвищенні відносної кількості *T*-лімфоцитів з фенотипом клітин імунологічної пам'яті у 1,7–2 рази. При цьому було продемонстровано відсутність негативного впливу гетерохронного парабіозу на макроскопічні показники тимуса та субпопуляційний склад тимоцитів молодих гетерохронних парабіонтів. Вперше на моделі прискореного старіння виявлено, що важливими механізмами вікових порушень у функціонуванні периферичних *T*-лімфоцитів є негативні зміни коstimуляторних властивостей аутологічних антигенпрезентуючих клітин. На моделі співкультивування макрофагів селезінки парабіонтів і молодих інтактних тварин вперше показано негативний вплив аутологічних антигенпрезентуючих клітин молодих гетерохронних парабіонтів на експресію білків, що є компонентами активаційних сигнальних каскадів *T*-лімфоцитів. Отримані дані демонструють важливість ролі макрофагів селезінки у розвитку вікових змін *T*-клітинної ланки імунної системи, що може бути використано при подальшій розробці підходів корекції вікових змін проліферативної активності *T*-клітин на моделі *in vitro* шляхом співкультивування *T*-лімфоцитів старих тварин з макрофагами селезінки сингенних молодих тварин [29, 32, 33].

Розширено існуючі уявлення стосовно впливу макрофагів лімфоїдних органів на вікові зміни *T*-лімфоцитів. На моделі гетерохронного парабіозу показано, що макрофаги старих тварин характеризуються посиленою міграцією в селезінку і лімфоїдні вузли. Збільшення відносної кількості макрофагів у лімфовузлах асоціюється зі збільшенням у їх складі частки *T*-лімфоцитів з фенотипом регуляторних клітин. Міграція макрофагів старих тварин у селезінку супроводжується зменшенням відносної кількості регуляторних *T*-клітин. Результати дослідження експериментально обґрунтовують можливість застосування клітинної терапії з використанням мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин тимуса для протизапальної метаболічної поляризації тканинних макрофагів [1, 19, 20].

Співробітники лабораторії проходили стажування або продовжили свою роботу в провідних науково-дослідних інститутах Європи, США, беруть участь у виконанні спільних міжнародних дослідницьких проєктів, постійно підвищують свою кваліфікацію та професійний рівень на тренінгах та наукових школах, регулярно представляють результати роботи на вітчизняних та міжнародних наукових конференціях.

Лабораторія акредитована для проведення експериментальних та клінічних лабораторних досліджень, а також для проведення доклінічних випробувань фармакологічних засобів на тваринах.

Керівник лабораторії академік Г. М. Бутенко став одним із засновників розвитку в Україні нового напрямку регенеративної медицини та клітинних технологій, очоливши в 2007 році ДУ "Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України".

Список використаної літератури

1. Довгий Р. С., Шитіков Д. В., Пішель І. М. та ін. Функціональний стан та метаболічна поляризація макрофагів селезінки старих імунізованих мишей // Пробл. старения и долголетия. — 2015. — **24**, № 2. — С. 144–152.
2. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б. и др. Влияние пептидных препаратов эпифиза на биоритмы организма у старых животных. Пинеальная железа: пути коррекции при старении. — СПб.: Наука, 2006. — 202 с.
3. Лабунец И. Ф. Возрастные особенности ритмических колебаний эндокринной функции тимуса у животных // Журн. АМН України. — 2000. — **6**, № 4. — С. 783–791.
4. Лабунец И. Ф. Половые особенности возрастных изменений цирканнуальных ритмов функций эпифиза, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и тимуса у здоровых людей // Успехи геронтологии. — 2013. — **26**, № 1. — С. 97–104.
5. Лабунец И. Ф. Эпифиз и ритмы функций иммунной системы при старении. Экспериментальное исследование. — Saarbrücken: Lap Lambert Academic Publishing, 2012. — 133 p.
6. Лабунец И. Ф., Бутенко Г. М., Драгунова В. А. и др. Пептидные факторы эпифиза и ритмы функций тимуса и костного мозга у животных при старении // Успехи геронтологии. — 2004. — № 13. — С. 81–89.
7. Лабунец И. Ф., Бутенко Г. М., Коркушко О. В., Шатило В. Б. Влияние эпителина на ритмичность функционирования иммунной и эндокринной систем у больных хронической ишемической болезнью сердца // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2007. — **143**, № 4. — С. 451–454.
8. Лабунец И. Ф., Бутенко Г. М., Магдич Л. В. и др. Влияние эпителина на циркадианные взаимоотношения эндокринной функции тимуса и мелатонинобразующей функции эпифиза у пожилых людей // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2004. — **137**, № 5. — С. 578–580.
9. Лабунец И. Ф., Гриневич Ю. А. Биологические ритмы функций иммунной системы и возможности их регуляции у больных со злокачественными новообразованиями (обзор литературы и результаты собственных исследований) // Клиническая онкология. — 2014. — **2**, № 14. — С. 46–52.
10. Лабунец И. Ф., Родниченко А. Е., Парамонова Г. И. и др. Возрастные особенности иммунных реакций при развитии хронического болевого синдрома у животных // Журнал НАМН України. — 2016. — **22**, № 3–4. — С. 298–306.
11. Лабунец І. Ф. Циркануальний ритм клітинного складу кісткового мозку у тварин при старінні: роль чинників епіфіза // Фізіол. журн. — 2007. — **53**, № 6. — С. 52–59.
12. Лабунець І. Ф., Магдич Л. В., Шатило В. Б. Ендокринні механізми впливу чинників епіфіза на циркадіанний ритм функції тимуса у людей похилого віку // Ендокринологія. — 2004. — **9**, № 2. — С. 191–198.
13. Родніченко А. Є., Андріанова Л. Ф., Бутенко Г. М. Особливості імунної відповіді у мишей різних генотипів та віддалені наслідки застосування імунотропних препаратів у ранньому віці // Пробл. старения и долголетия. — 2009. — **18**, № 3. — С. 280–294.
14. Устименко А. М. Влияние трансплантации молодого и старого тимусов неонатально тимэктомизированным мышам линии СВА/Са на плотность бедренной кости // Пробл. старения и долголетия. — 2005. — **14**, № 4. — С. 342–347.
15. Устименко А. Н., Пашиян Л. Н., Родниченко А. Е. и др. Влияние тимектомии в неонатальном возрасте на плотность бедренной кости у мышей

- линии СВА/Са // *Досягнення біології та медицини*. — 2005. — **6**, № 2. — С. 66–69.
16. *Butenko G. M.* Active mechanisms of dysfunction in the process of aging // *Vestn. Akad. Med. Nauk SSSR*. — 1990. — **2**. — P. 10–23.
 17. *Butenko G. M., Gubrii I. B.* Mechanism of immune response inhibition during parabiosis of animals of different ages // *Biull. Eksp. Biol. Med.* — 1981. — **92**. — P. 318–319.
 18. *Butenko G. M., Gubrii I. B.* Primary immune response in parabionts of different ages // *Biull. Eksp. Biol. Med.* — 1980. — **89**. — P. 435–437.
 19. *Dovhyi R. S., Nikolsky I. S., Skivka L. M.* Age-related changes of arginase activity and nitric oxide level in phagocytes and their modulation by thymic mesenchymal stromal cells // *Studia Biologica*. — 2017. — **11**, № 2. — P. 13–22.
 20. *Dovhyi R. S., Nikolsky I. S., Skivka L. M.* The effect of thymic mesenchymal stromal cells on arginase activity and nitric oxide produced by macrophages of young and aged mice // *Ukr. Biochem. J.* — 2017. — **3**. — P. 25–30.
 21. *Kyryk V. M.* Phenotyping and sorting of murine bone marrow haematopoietic stem cells using flow cytometry // *Biotechnologia Acta*. — 2014. — **7**, № 6. — P. 51–56.
 22. *Kyryk V., Kuchuk O., Rodnichenko A., Butenko G.* Proliferative activity of murine bone marrow cells after transplantation of mononuclear cells or sorted hematopoietic stem cells from bone marrow and fetal liver // *World Cord Blood Congress III "Cord blood transplantation and immunobiology of haematopoietic stem cell transplant"*, Rome. — 2011. — P. 172.
 23. *Kyryk V., Rodnichenko A., Kuchuk O.* Proliferative activity of bone marrow cells in mice after transplantation of mononuclear cells fraction or Lin(-)Sca-1(+)-c-kit(+) hematopoietic stem cells from bone marrow and fetal liver // *Журн. АМН України*. — 2010. — **16**. — P. 196–197.
 24. *Labunets I. F.* The peculiarities of age-related changes in the cellular composition of bone marrow, pineal melatonin-forming function, and thymus endocrine function in mice of different strains // *Adv. Gerontol.* — 2014. — **4**, № 2. — P. 134–139.
 25. *Labunets I. F., Butenko G. M., Magdich L. V.* et al. Effect of epithalamin on circadian relationship between the endocrine function of the thymus and melatonin-producing function of the pineal gland in elderly people // *Bul. Exp. Biol. Med.* — 2004. — **137**, № 5. — P. 507–509.
 26. *Labunets I. F., Grinevich Yu. A.* Activity of the pineal gland, thymus and hipophisial-adrenal system in oncological patients // *Exp. Oncol.* — 2003. — **25**, № 2. — P. 138–142.
 27. *Labunets I. F., Rodnichenko A. E., Butenko G. M.* The influence of pineal factors on the bone marrow cell profile in animals of different ages during changes of the thymus functional condition // *Adv. Gerontol.* — 2011. — **1**, № 4. — P. 304–309.
 28. *Labunets I. F., Rodnichenko A. E., Magdich L. V., Butenko G. M.* The thymus and adaptive changes in cellular composition of bone marrow in animals of different ages // *Adv. Gerontol.* — 2012. — **1**, № 1. — P. 27–34.
 29. *Pishel I., Dubiley T., Rodnichenko A.* et al. The Immune System in Heterochronic Parabiosis: Pilot Study // *Abstract of the 2nd Ukraine-Israel Symposium on the Biology of Aging*, Kiev, Ukraine — 2008. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.geront.kiev.ua/news-2010/Ukraine-Israel-Symposium.htm>.
 30. *Pishel' I., Hryhor'ieva N., Rodnichenko A.* et al. Increase in T-cell level in the peripheral blood of women with fractures in anamnesis during postmenopause period // *Lik. Sprava*. — 2007. — **1**. — **P. 41-7.**

31. *Pishel I., Leonov Yu., Yevtushenko O., Butenko G.* The Association of A-1082→G Polymorphism of IL-10 and (A-308→G) Polymorphism of TNFα Genes with Bone Density in Elderly Women // *Int. J. Phys. Pathophys.* — 2010. — **1**, № 4. — P. 315–327.
32. *Pishel I., Shytikov D., Orlova T., Peregudov A. et al.* Accelerated aging versus rejuvenation of the immune system in heterochronic parabiosis // *Rejuvenation Res.* — 2012. — **15**, № 2. — P. 239–248.
33. *Shytikov D. W., Shkumat M. S., Yankova T. M. et al.* Splenic Niche Cells from Young Heterochronic Parabionts Have Decreased. Capability to Amplify T-cell Proliferation in Vitro // *Am. J. Hum. Biol.* — 2015. — **3**, № 2. — P. 46–54.

Надійшла 21.04.2018

НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ЛАБОРАТОРИИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

**А. Н. Устименко, В. М. Кирик, А. Е. Родниченко,
И. Ф. Лабунец, Г. М. Бутенко**

Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев

В обзоре кратко представлена история создания лаборатории патофизиологии и иммунологии, а также основные направления ее работы и наиболее значимые достижения. На разработанных оригинальных модельных системах (гетерохронные химеры, гетерохронный парабиоз) показана роль иммунологических механизмов в патогенезе основных форм обусловленной возрастом патологии — атеросклероза, ишемической болезни сердца, гипертонии, паркинсонизма, болезни Альцгеймера и др. Показана закономерность взаимодействия функционирования центрального и периферического звена иммунной системы человека и животных с факторами внешней среды (фотопериод), установлена роль эпифиза в реализации ритмических изменений функций иммунной системы и механизмов воздействия его факторов на иммуноэндокринные взаимодействия в разном возрасте, определена функциональная взаимосвязь между иммунной и костной системами благодаря совместным регуляторным молекулам, а также возрастные особенности реакции иммунной системы животных на хронический болевой стресс. Выявлена положительная зависимость между показателями Т-клеточного иммунитета и плотностью костной ткани, а также расширены существующие представления о влиянии макрофагов лимфоидных органов на возрастные изменения Т-лимфоцитов. Показано, что функционирование трансплантированных гемопоэтических стволовых клеток и изменение большинства иммунологических показателей в основном определяются возрастом реципиента и связанными с ним особенностями дифференцировки трансплантирован-

ных клеток и в меньшей степени — их зрелостью и происхождением.

SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS OF LABORATORY OF PATHOPHYSIOLOGY AND IMMUNOLOGY

A. N. Ustymenko, V. M. Kyryk, A. E. Rodnichenko,
I. F. Labunets, G. M. Butenko

State institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

The review briefly presents the history of the creation of the laboratory of pathophysiology and immunology, as well as the main directions of its work and the most significant achievements. The role of immunological mechanisms in the pathogenesis of the major forms of age-related pathology — atherosclerosis, coronary heart disease, hypertension, parkinsonism, Alzheimer's disease, and others — has been shown on the developed original model systems (heterochronous chimeras, heterochronous parabiosis). The regularity of the interaction of the functioning of the human and animal immune system central and peripheral parts with the factors of the external environment (photoperiod) is shown. The role of the epiphysis in the implementation of the rhythmic changes in the immune system functions and the mechanisms of the influence of its factors on immunoendocrine interactions at different ages has been determined. The functional relationship between the immune and bone systems due to common regulatory molecules, as well as age-specific features of the response of the animal's immune system to chronic pain has been identified. A positive relationship between T-cell immunity and bone density has been established, and existing views on the influence of macrophages of lymphoid organs on age-related changes in T-lymphocytes have been extended. It has been shown that the functioning of transplanted hematopoietic stem cells and changes in most immunological parameters are mainly determined by the age of the recipient and the related features of the differentiation of transplanted cells, and to a lesser degree, their degree of maturity and origin.

Відомості про авторів

Лабораторія патофізіології та імунології

Г. М. Бутенко — зав. лабораторією, акад. НАМН України

І. Ф. Лабунець — ст. н. с., д. м. н.

В. М. Кирик — пров. н. с., к. м. н. (biomedpost@gmail.com)

А. М. Устименко — пров. н. с., к. б. н.

А. Є. Родніченко — ст. н. с., к. б. н.

Т. Ю. Квітницька-Рижова, С. А. Михальський, П. П. Клименко

*Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова
НАМН України", 04114 Київ*

СТРУКТУРНІ ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ОСНОВИ СТАРІННЯ

Дослідження лабораторії морфології та цитології присвячені вивченню структурних механізмів клітинного старіння як основи вікових змін різних органів і систем, а також розвитку вік-залежної патології. Встановлення структурних механізмів старіння — на органному, тканинному, клітинному та субклітинному рівнях — вважається одним із фундаментальних напрямів геронтології, що створює необхідне підґрунтя для будь-яких подальших розробок (вивчення морфогенезу різних патологічних станів у різному віці, пошук нових підходів для їх корекції, встановлення вікових особливостей клітинної відповіді на різні експериментальні впливи). За допомогою комплексу класичних та сучасних методів досліджень (світлова та електронна мікроскопія, імуногістохімія, ультрацитохімія, морфометрія та інші) проводиться детальний аналіз морфо-функціональних змін клітин різного типу серцево-судинної, нервової, ендокринної, імунної, травної, дихальної систем та їх мікроциркуляторного русла при старінні, а також за умов моделювання різних функціональних навантажень та вік-залежної патології (цукровий діабет I та II типів, метаболічний синдром, ожиріння, кардіоміопатії, енцефалопатії) та при різних варіантах її корекції (застосування геропротекторів, калорійно обмеженого раціону, нових лікарських засобів, фармакологічних препаратів, генної терапії, стовбурових клітин тощо). Розроблено принципи об'єктивної морфо-функціональної оцінки характеру та ступеня вираженості деструктивних та адаптаційних змін клітинних органел та клітин різних популяцій при старінні, експериментальній патології та її корекції.

Ключові слова: старіння, морфо-функціональні зміни, структура, ультраструктура.

Лабораторію було засновано в 1959 р. Спочатку вона мала назву "Лабораторія патоморфології", а в 1964 р. була перейменована в "Лабораторію морфології та цитології". Першим керівником був відомий патологоанатом професор М. К. Даль (1959–1961 рр.). Наступними керівниками були професори Н. О. Левкова (1961–1965 рр.), О. С. Ступіна (1965–1990 рр.) та Т. Ю. Квітницька-Рижова (від 1990 р. по теперішній час). У різні часи в лабораторії працювали висококваліфіковані морфологи — доктори мед. наук Є. І. Суслов, В. М. Шапошников, кандидати мед. наук Н. О. Межиборська, О. А. Давиденко, О. К. Терман та інші. Зараз в лабораторії працюють: доктор мед. наук С. П. Луговський, кандидати біологічних наук, провідні наукові співробітники С. А. Михальський і П. П. Клименко та старші наукові співробітники С. П. Малишева і Г. В. Хаблак.

З особливою вдячністю хочеться згадати професора Олександру Семенівну Ступіну, відомого патоморфолога, яка не тільки керувала лабораторією протягом майже 25 років, але й присвятила їй біля 50 років свого життя, працюючи (після виходу на пенсію) на посаді провідного наукового співробітника — наукового консультанта (1990–2013 рр.). Олександра Семенівна не дожила кількох місяців до свого 90-річчя, але до кінця залишалась "у строю", беручи активну участь у науковій діяльності рідної лабораторії.

Одним з яскравих співробітників, що все своє творче життя (35 років) присвятила роботі в лабораторії морфології та цитології, була к.м.н. Надія Олексіївна Межиборська. Вона прийшла в Інститут геронтології після закінчення КМІ ім. О. О. Богомольця в 1964 р. і працювала старшим науковим співробітником лабораторії (аж до виходу на пенсію), очоливши нейроморфологічні дослідження.

Основним напрямом досліджень протягом усього періоду існування лабораторії залишалось системне вивчення структурних та ультраструктурних механізмів клітинного старіння як основи вікових змін різних органів і систем, а також розвитку вік-залежної патології. Встановлення структурних механізмів старіння — на органному, тканинному, клітинному та субклітинному рівнях, вважається одним із фундаментальних напрямів геронтології, що створює необхідне підґрунтя для будь-яких подальших розробок (вивчення морфогенезу різних патологічних станів у різному віці, пошук нових підходів для їх корекції, вікові особливості клітинної відповіді на різні експериментальні впливи).

Дослідження проводили класичними гістологічними методами. Згодом основним методичним підходом була обрана електронна мікроскопія. Протягом декількох років лабораторія була методичним центром електронної мікроскопії, де надавалась консультативна допомога фахівцям різних наукових установ України. В останні роки в роботу колективу широко впроваджені сучасні методи ультрацитохімії, імуноморфології, TUNEL-метод визначення апоптозу та інші [18, 19, 23, 29, 30, 54].

За допомогою комплексу класичних та сучасних методів досліджень (світлова та електронна мікроскопія, імуногістохімія, ультрацитохімія, морфометрія тощо) в лабораторії проводиться детальний аналіз морфо-

функціональних змін клітин різного типу серцево-судинної, нервової, ендокринної, імунної, травної і дихальної систем та їх мікроциркуляторного русла при старінні, а також за умов моделювання вік-залежної патології (цукровий діабет (ЦД) I та II типів, метаболічний синдром, ожиріння, кардіоміопатії, енцефалопатії) та при різних варіантах її корекції (застосування геропротекторів, калорійно обмеженого раціону, нових лікарських засобів, генної терапії, стовбурових клітин тощо) [1–7, 12–17, 20, 21, 26, 34–38].

Однією з характерних рис наукових підходів лабораторії є функціональна спрямованість морфологічних досліджень, їх доказовість та поєднання якісного і кількісного аналізу. Розроблено принципи об'єктивної морфо-функціональної оцінки характеру та ступеня вираженості деструктивних і адаптаційних змін клітинних органел (насамперед, енергопродукуючих та білоксинтезуючих) в клітинах різних популяцій (що становлять основну функціональну одиницю органа, його сполучнотканинну строму, або формують гісто-гематичні бар'єри). Це дозволяє на основі низки конкретних структурних та ультраструктурних проявів виявити характер вікових змін та надати їм не тільки якісну, але й кількісну оцінку, оцінити в такий спосіб вираженість реактивних перебудов при функціональних навантаженнях та патологічних впливах, а також встановити ефективність різноманітних лікувальних засобів у різному віці.

Взагалі розробка принципів об'єктивізації результатів морфологічних досліджень, які б поєднували якісний та кількісний аналіз, завжди була пріоритетним напрямом наукової роботи лабораторії. Один із варіантів таких підходів був заснований на математичній теорії нечітких множин і реалізований через відповідну комп'ютерну програму [11]. Було розроблено оригінальний метод оцінки вікових структурних змін клітин різних типів, тканин та органів на основі математичного апарату, створеного на базі теорії нечітких множин [10].

Ще одним базовим науковим підходом можна вважати поєднання морфо-функціональних досліджень різних систем організму з детальним аналізом вікових та реактивних змін їх мікроциркуляторного русла та гісто-гематичних бар'єрів (у тому числі гемато-енцефалічного та гемато-лікворного) [29, 30]. За допомогою ультрацитохімічних методів встановлено вікове зниження активності ряду ферментів, що беруть участь в трансапілярному обміні. Це призводить (разом із цілим комплексом ультраструктурних перебудов усіх компонентів бар'єрів) до перикапілярного набряку, фіброзу та інших проявів порушення процесів проникності, що лежить в основі поглиблення деструкції і посилення клітинної загибелі при старінні та сприяє розвитку вікової патології. Крім того, встановлені суттєві відмінності цих процесів, що пов'язані зі структурними особливостями та типом капілярів, а також із функціональними відмінностями певних локусів органу (наприклад, різні відділи мозку, різні ядра гіпоталамуса, міокард лівого шлуночка та передсердь, кіркова і мозкова речовина тимуса тощо) [22–25, 27, 28].

Вивчаючи тонкі механізми старіння клітин різного типу, різної тканинної приналежності, із різною мітотичною активністю та функціональ-

ною значущістю, на всіх етапах роботи лабораторії особлива увага приділялась нейроморфологічним дослідженням [42, 48–50, 55, 56, 58]. Вони включали вивчення особливостей старіння різних ядер переднього, середнього та заднього гіпоталамуса, сенсомоторної кори, стінки шлуночків та їх судинних сплетінь, а також гемато-енцефалічного та гемато-лікворного бар'єрів мозку. При цьому основним методологічним принципом вивчення старіння мозку залишалось дослідження характеру вікових чи реактивних змін нейрон-глія-капілярних взаємовідносин. Гетерогенність структурних проявів старіння різних відділів мозку знаходить своє відображення в нерівномірних змінах клітин, які належать до різних регуляторних систем, що призводить до порушення інтегративної діяльності мозку і лежить в основі виникнення вікової патології нервової системи.

Логічним продовженням нейроморфологічної тематики лабораторії стало вивчення морфо-функціональних змін гіпокампа при експериментальній черепно-мозковій травмі (ЧМТ) та її корекції за допомогою генної терапії з використанням гена *APOE3* у тварин різного віку [1–7, 34–38, 45–47]. При ЧМТ відбувалось порушення архітекτονіки гіпокампа, зниження кількості нейронів і зміна якісного складу їх популяції (зростання гіперхромних та вакуолізованих форм за рахунок зниження кількості незмінених), гліоз, 4-кратне збільшення числа мікрогліоцитів, деструктивно-дистрофічні зміни усіх структур нейропілу. Всі ці зміни були виражені у старих тварин значно сильніше і мали подекуди незворотний характер. Використання генної терапії скоротило ЧМТ-індуковану загибель нейронів і поліпшило їх якісний склад, зменшило аксональне ушкодження та деструкцію мієліну, гліоз і мікрогліальну реакцію, перикапілярний набряк та накопичення ліпофусцину, нормалізувало нейрон-гліальну взаємодію, а також сприяло виживанню старих тварин. Аналогічні дослідження були проведені і щодо сенсомоторної кори мозку [39, 41].

При вивченні структурних основ старіння, а також патогенезу вік-залежних захворювань, в останні роки особлива увага приділялася проблемі апоптозу. Застосування класичного *TUNEL*-методу у поєднанні зі світловою та електронною мікроскопією підтвердило наявність апоптотичного механізму загибелі клітин внутрішніх органів експериментальних тварин при стрептозотонин-індукованому ЦД та її істотне зростання при старінні [15, 29]. Існування чіткої кореляції між ступенем деструктивних змін органу (виявлених за допомогою шкали об'єктивної морфо-функціональної оцінки) і величиною апоптотичного індексу свідчить про те, що оцінка інтенсивності апоптозу при ЦД і деяких варіантах його корекції в різному віці може слугувати об'єктивним критерієм вираженості процесів старіння, тяжкості захворювання, ступеня ушкодження органів, а також ефективності різних підходів при лікуванні цієї патології в різні вікові періоди [26].

Встановлено, що коригуючі впливи при експериментальній патології мають різну ефективність у різному віці [2, 13, 15, 16, 20, 21]. При ЦД, а також при моделюванні кардіоміопатії (введення ізопротеронолу), відзначено високий ступінь ефективності застосування генної

терапії, а також стовбурових клітин у молодих тварин і незначний ефект, чи навіть його відсутність, — у старих. Усе це свідчить про необхідність враховувати віковий фактор при розробці стратегії лікування вік-залежних захворювань.

При виконанні наукової тематики лабораторія морфології та цитології традиційно співпрацює з колегами з інших наукових установ. Так, численні дослідження із генної терапії стрептозотоцин-індукованого ЦД в різному віці були виконані сумісно із О. К. Топоровою, старшим науковим співробітником відділу регуляторних механізмів клітини (керівник — академік НАМН України В. А. Кордюм) Інституту молекулярної біології та генетики НАН України, де і була створена відповідна плазмідна [12–16, 26, 53]. Масштабні дослідження вікових морфо-функціональних змін різних відділів мозку при експериментальній черепно-мозковій травмі та її корекції за допомогою генної терапії були виконані сумісно із д.м.н. В. В. Білошицьким, провідним науковим співробітником ДУ "Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України" [1–7, 34–38, 45–47]. Дослідження вікових структурних і ультраструктурних особливостей мікроциркуляторного русла кон'юнктиви ока при старінні і цукровому діабеті були виконані сумісно зі співробітниками кафедри очних хвороб (керівник — член-кор. НАМН України Г. Д. Жабоедов) Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, які надавали біопсійний матеріал бульбарної кон'юнктиви ока від пацієнтів 20–89 років, хворих на цукровий діабет та тих, хто не мав цієї патології [17–19]. Дослідження впливу стовбурових клітин на структурні характеристики міокарда молодих і старих тварин при моделюванні серцевої недостатності проводились сумісно зі співробітниками лабораторій фізіології (керівник — академік НАМН України В. В. Безруков) та імунології (керівник — академік НАМН України Г. М. Бутенко) Інституту геронтології [20, 21, 52].

Протягом багатьох років співробітники лабораторії морфології та цитології співпрацюють з колективами ряду підрозділів експериментального відділу Інституту геронтології та інших установ НАН та НАМН України, виконуючи морфологічні дослідження в рамках різноманітної пошукової наукової тематики, що знайшло відображення в низці статей та патентів [9, 32, 51, 59–62]. Масштабна та довгострокова творча співпраця в галузі розробки та вивчення нових лікарських засобів відбувалась із лабораторією геріатричної фармакології нашого Інституту (керівник — д.м.н. Л. П. Купраш). Проводились морфологічні дослідження, необхідні для впровадження нових препаратів, встановлення механізму їх дії та оптимальних режимів дозування.

В лабораторії виконані та захищені понад 30 кандидатських та 3 докторські дисертації (Є. І. Суслов, В. М. Шапошніков та Т. Ю. Квітницька-Рижова). На завершені наукові розробки отримано 8 патентів на винахід, видано 9 монографій та наукових посібників. Протягом багатьох років лабораторія була консультативним центром із питань електронної мікроскопії. Проводиться велика робота з підготовки кадрів гістологів та цитологів. В лабораторії постійно працюють студенти

Київського національного університету ім. Тараса Шевченка, проходячи виробничу практику, виконуючи курсові та дипломні роботи.

Перспективи. Планується продовжити дослідження тонких механізмів клітинного старіння при деяких експериментальних впливах та моделюванні вік-залежної патології, а також обґрунтування нових підходів до її лікування у різному віці. Будуть застосовані методи світлової, електронної мікроскопії, цитохімії та імуноморфології в поєднанні з детальним морфометричним аналізом. Велика увага буде приділятися вивченню вікових особливостей клітинної загибелі, а також можливостей репаративних, гіперпластичних та адаптаційно-компенсаторних процесів.

Оскільки в минулі роки основна увага приділялась вивченню вікових особливостей морфогенезу стрептозотоцин-індукованого цукрового діабету, що в більшій мірі корелює із проявами ЦД I типу, в цьому році розпочаті дослідження морфо-функціональних змін різних органів при моделюванні інсулінорезистентності, спричиненої аліментарним ожирінням. Саме дисліпідемія, що виникає при цьому, є одним із головних патогенетичних факторів ЦД II типу та пов'язаного з ним метаболічного синдрому. До того ж, будуть встановлені основні кількісні та якісні маркери патоморфологічних змін ряду органів, характерних для експериментального ЦД I і II типів у тварин різного віку.

Планується провести розгорнуту морфо-функціональну оцінку ефективності у експериментальних тварин різного віку застосування препаратів із нового класу малополярних мінорних ліпідів, що були розроблені в Інституті біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, які здатні чинити компенсаторну та адаптогенну дію за умов ЦД II типу. Такі дослідження можуть сприяти встановленню механізмів розвитку мікроангіопатій, кардіоміопатій, нефропатій та нейропатій в різному віці при ЦД I та II типів, що може бути корисним при розробці нових підходів до їх фармакологічної корекції.

Список використаної літератури

1. Білошицький В. В., Квітницька-Рижова Т. Ю., Михальський С. А. та ін. Спосіб оцінки ефективності лікування черепно-мозкової травми в експерименті: Патент 28764 Україна, МПК A61B 5/11. Заявка № u200707892; заявл. 12.07.2007; опубл. 25.12.2007 // Бюл. № 21.
2. Белошицкий В. В., Михальский С. А., Квитницкая-Рыжова Т. Ю. и др. Влияние генной терапии с использованием *apoE3* на структурные и функциональные проявления вторичных повреждений гиппокампа при черепно-мозговой травме в эксперименте // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. — 2015. — **79**, № 2. — С. 21–32.
3. Білошицький В. В., Михальський С. А., Квітницька-Рижова Т. Ю. Вплив ліпосомальної трансфекції клітин головного мозку геном apoE3 на пошкодження аксонів, викликане експериментальною черепно-мозковою травмою // Укр. нейрохірург. журн. — 2011. — **55**, № 3. — С. 43–48.
4. Білошицький В. В., Михальський С. А., Квітницька-Рижова Т. Ю. Структурні зміни мітохондрій клітин гіпокампа при експериментальній черепно-мозковій травмі та генній терапії з використанням гена *apoE3* // Вісник морфології. — 2011. — **17**, № 2. — С. 238–244.

5. Білошицький В. В., Михальський С. А., Квітницька-Рижова Т. Ю. та ін. Спосіб лікування черепно-мозкової травми за допомогою ліпосомної трансфекції тканини головного мозку геном апоЕ3: Патент 49173 Україна, МПК А61В 17/00, А61В 5/11. Заявка № u200909600; заявл. 18.09.2009; опубл. 26.04.2010 // Бюл. № 8.
6. Білошицький В. В., Михальський С. А., Квітницька-Рижова Т. Ю. та ін. Можливості генної терапії пошкоджень головного мозку і функціонального дефіциту при черепно-мозковій травмі в експерименті // Журн. НАМН України. — 2012. — **18**, № 2. — С. 171–185.
7. Білошицький В. В., Михальський С. А., Квітницька-Рижова Т. Ю. та ін. Структурно-функціональна характеристика пошкодження нейронів гіпокампа при експериментальній черепно-мозковій травмі і генній терапії з використанням гена апоЕ3 // Укр. нейрохірург. журн. — 2012. — **58**, № 2. — С. 37–43.
8. Бутенко Г. М., Квитницькая-Рыжова Т. Ю., Малышева С. П. Возрастные морфо-функциональные изменения тимуса при пинеалэктомии // Журн. АМН України. — 2005. — **11**, № 4. — С. 797–807.
9. Дубілей Т. О., Тушинська Т. В., Клименко П. П. та ін. Спосіб лікування цукрового діабету I типу: Патент 57798 Україна, МПК А61В 31/05. Заявка № u201010656; заявл. 03.09.2010; опубл. 10.03.2011 // Бюл. № 5.
10. Квитницькая-Рыжова Т. Ю., Бутенко А. Г., Михальський С. А. и др. Оценка возрастных структурных изменений клеток и тканей с помощью математического аппарата, созданного на базе теории нечетких множеств // Пробл. старения и долголетия. — 2007. — **16**, № 4. — С. 321–332.
11. Квитницькая-Рыжова Т. Ю., Гостев В. И., Бутенко А. Г. Принципы объективизации данных морфологических исследований, основанные на теории нечетких множеств // Журнал АМН України. — 2002. — **8**, № 2. — С. 375–384.
12. Квитницькая-Рыжова Т. Ю., Луговской С. П., Клименко П. П. и др. Влияние генной терапии на морфо-функциональные особенности поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете // Пробл. старения и долголетия. — 2015. — **24**, № 3–4. — С. 226–238.
13. Квитницькая-Рыжова Т. Ю., Луговской С. П., Клименко П. П. и др. Влияние генной терапии на морфологические показатели поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете у мышей разного возраста // Пробл. старения и долголетия. — 2016. — **25**, № 3. — С. 434–449.
14. Квитницькая-Рыжова Т. Ю., Луговской С. П., Клименко П. П. и др. Влияние генной терапии на морфо-функциональные характеристики ряда органов при экспериментальном сахарном диабете // Вісник пробл. біол. мед. — 2016. — **2**, вип. 2. — С. 137–142.
15. Квитницькая-Рыжова Т. Ю., Луговской С. П., Клименко П. П. и др. Изменения структуры различных органов и выраженности апоптоза у мышей разного возраста при моделировании сахарного диабета и его коррекции // Пробл. старения и долголетия. — 2017. — **26**, № 3–4.
16. Квитницькая-Рыжова Т. Ю., Луговской С. П., Клименко П. П. и др. Влияние генной терапии *PEI-pDNA* комплексом, несущим ген препроинсулина человека, на структурные и ультраструктурные характеристики ряда органов при экспериментальном сахарном диабете у мышей разного возраста // Клітинна та органна трансплантологія. — 2018. — **6**, № 1. — С. 38–47.
17. Квитницькая-Рыжова Т. Ю., Клименко П. П. Структурные и ультраструктурные особенности микроциркуляторного русла конъюнктивы глаза при старении и сахарном диабете // Журн. АМН України. — 2006. — **12**, № 2. — С. 378–391.

18. *Квитницкая-Рыжова Т. Ю., Клименко П. П.* Возрастные изменения микроциркуляторного русла конъюнктивы глаза при старении и сахарном диабете (электронномикроскопическое, цитохимическое и морфометрическое исследование) // Таврический мед.-биол. вестник. — 2006. — **9**, № 3. — С. 82–87.
19. *Квітницька-Рижова Т. Ю., Клименко П. П., Жабойдов Г. Д.* та ін. Вікові зміни мікроциркуляторного русла і активності лужної фосфатази у бульбарній кон'юнктиві ока хворих на цукровий діабет // Галицький лікарський вісник. — 2003. — **10**, № 2. — С. 106–110.
20. *Квитницкая-Рыжова Т. Ю., Клименко П. П., Хаблак Г. В.* и др. Структурные изменения миокарда при моделировании кардиомиопатии и ее коррекции с помощью стволовых клеток у животных разного возраста // Світ медицини та біології. — 2014. — № 4. — С. 130–134.
21. *Квитницкая-Рыжова Т. Ю., Клименко П. П., Хаблак Г. В.* и др. Возрастные морфо-функциональные особенности миокарда при экспериментальной кардиомиопатии и ее коррекции с помощью стволовых клеток // Клиническая геронтология. — 2014. — № 9–10. — С. 84–85.
22. *Квитницкая-Рыжова Т. Ю., Малишева С. П., Благодарова Е. В.* Структурные и ультраструктурные особенности тимуса при старении // Пробл. старения и долголетия. — 2004. — **13**, № 1. — С. 28–37.
23. *Квитницкая-Рыжова Т. Ю., Михальский С. А.* Возрастные особенности распределения S100-иммунопозитивных глиоцитов в вентромедиальном ядре и латеральной области гипоталамуса у крыс // Пробл. старения и долголетия. — 2003. — **12**, № 1. — С. 3–10.
24. *Квітницька-Рижова Т. Ю., Михальський С. А.* Вікові особливості структурних змін емоціогенних зон гіпоталамуса щурів після емоційно-болювого стресу // Пробл. старения и долголетия. — 2004. — **13**, № 2. — С. 127–138.
25. *Квітницька-Рижова Т. Ю., Михальський С. А.* Структурно-функціональні особливості вентромедіального ядра та латеральної ділянки гіпоталамуса при старінні та стресі // Запорожский мед. журн. — 2005. — № 3. — С. 35–38.
26. *Квітницька-Рижова Т. Ю., Михальський С. А., Луговський С. П.* та ін. Спосіб оцінки морфо-функціонального стану панкреатичних островців при експериментальному цукровому діабеті та його корекції у різному віці : Патент 126003 Україна, МПК G09B 23/28, G01N 1/30, G01N 21/00, G01N 21/27, G01N 33/50. Заявка № u201801575; заявл. 16.02.2018; опубл. 25.05.2018 // Бюл. № 10.
27. *Квитницкая-Рыжова Т. Ю., Ступина А. С., Хаблак Г. В.* Структурные и ультраструктурные особенности секреторных кардиомиоцитов предсердий у крыс разного возраста // Пробл. старения и долголетия. — 2003. — **12**, № 4. — С. 349–355.
28. *Квитницкая-Рыжова Т. Ю., Ступина А. С., Хаблак Г. В.* Структурные особенности реакции секреторных и сократительных кардиомиоцитов на введение вазопрессина крысам разного возраста // Пробл. старения и долголетия. — 2005. — **14**, № 4. — С. 323–331.
29. *Квитницкая-Рыжова Т. Ю., Ступина А. С., Хаблак Г. В.* и др. Возрастные особенности проявления апоптоза в гисто-гематических барьерах различных органов при экспериментальном сахарном диабете // Пробл. старения и долголетия. — 2010. — **19**, № 4. — С. 329–338.
30. *Квитницкая-Рыжова Т. Ю., Хаблак Г. В., Ступина А. С.* и др. Возрастные ультраструктурные и ультрацитохимические особенности гисто-гематических барьеров различных органов при экспериментальном сахарном

- диабете // Пробл. старения и долголетия. — 2011. — **20**, № 3. — С. 302–310.
31. Костилев М. В., Онщенко В. Ф., Клименко П. П. та ін. Трансплантація мононуклеарних стовбурових клітин пуповидної крові в комплексі лікування синдрому хронічної серцевої недостатності. — Київ: Агат-Принт, 2017. — 160 с.
32. Леонов Ю. І., Шкумат М. С., Клименко П. П. та ін. Вплив експресії гена, що кодує інсуліноподібний фактор росту, на загоєння ран шкіри у мишей зі стрептозотоцин-індукованим діабетом // Цитологія і генетика. — 2015. — **49**, № 1. — С. 26–34.
33. Луговський С. П., Комаров М. А., Клименко П. П. та ін. Спосіб виявлення внутрішньоклітинного свинцю в органах експериментальних тварин: Патент 62175А Україна, МПК G01N21/8. Заявка № 2003010195; заявл. 08.01.2003; опубл. 15.12.2003 // Бюл. № 12.
34. Михальський С. А., Білошицький В. В., Квитницька-Рижова Т. Ю. и др. Влияние трансфекции гаполипротеина Е человека на структуру гиппокампа и когнитивные нарушения после черепно-мозговой травмы у крыс разного возраста // Пробл. старения и долголетия. — 2008. — **17**, № 2. — С. 249–258.
35. Михальський С. А., Білошицький В. В., Квітницька-Рижова Т. Ю. Реакція мікроглії при експериментальній черепно-мозковій травмі та генній терапії з використанням гену апоЕ3 // Вісник пробл. біол. мед. — 2011. — **2**, вип. 2. — С. 106–109.
36. Михальський С. А., Білошицький В. В., Квітницька-Рижова Т. Ю. Черепно-мозкова травма як модель прискореного старіння // Пробл. старения и долголетия. — 2012. — **21**, № 3. — С. 286–297.
37. Михальський С. А., Білошицький В. В., Квітницька-Рижова Т. Ю. Спосіб генної терапії експериментальної черепно-мозкової травми та оцінки її ефективності у тварин різного віку: Патент 102843 Україна, МПК А61К 48/00, А61В 17/00, G09В 23/28. Заявка № u201504143; заявл. 28.04.2015; опубл. 25.11.2015 // Бюл. № 22.
38. Михальський С. А., Квітницька-Рижова Т. Ю., Білошицький В. В. Дослідження апоптозу клітин мозку щурів різного віку при черепно-мозковій травмі і генній терапії // Пробл. старения и долголетия. — 2011. — **20**, № 4. — С. 371–380.
39. Михальський С. А., Савіцька Д. В., Білошицький В. В. та ін. Морфологічні зміни в сенсомоторній корі та гіпокампі щурів різного віку після черепно-мозкової травми і геннотерапевтичної корекції // Світ медицини та біології. — 2014. — № 4. — С. 120–126.
40. Парналей І. О., Яворовський О. П., Луговський С. П. та ін. Атеросклероз у практиці лікаря-профпатолога: навчальний посібник. — Київ: ВД "Авіцена", 2016. — 152 с.
41. Савіцька Д. В., Михальський С. А., Білошицький В. В. та ін. Структурні та морфометричні показники реакції сенсомоторної кори щурів різного віку після черепно-мозкової травми і генної терапії // Укр. біофармацевт. журн. — 2013. — № 4. — С. 112–118.
42. Фролькис В. В., Безруков В. В., Богацкая Л. Н. и др. Старение мозга. — Л.: Наука, 1991. — 278 с.
43. Хмельницкий О. К., Ступина А. С. Функциональная морфология эндокринной системы при атеросклерозе и старении. — Л.: Медицина, 1989. — 248 с.
44. Bezrukov V., Kvitniiskaya-Ryzhova T., Mikhalskiy S. et al. Gene therapy effects on structural changes in various organs of young and old mice with diabetes // Innovation in Aging. — 2017. — **1**, suppl. 1. — P. 897.

45. Biloshytsky V., Mikhalsky S., Kvitnitskaya-Ryzhova T. Yu. et al. The effect of cationic liposome-mediated APOE3 in vivo gene transfer on hippocampal morphology and cognitive status following traumatic brain injury in rats// Hum. Gene Ther. — 2008. — **19**, № 10. — P. 1126.
46. Biloshytsky V., Mikhalsky S., Kvitnitskaya-Ryzhova T. Yu. et al. APOE3 gene therapy for hippocampal structural changes and cognitive dysfunction after traumatic brain injury in rats // Acta Neurochirurgica. The European J. Neurosurg. — 2011. — **153**, № 9. — P. 1880.
47. Biloshytsky V., Mikhalsky S., Kvitnitskaya-Ryzhova T. Yu. et al. Apolipoprotein E properties as the base of developments in therapeutics for traumatic brain injury // J. Neurotrauma. — 2014. — **31**/ — Doi:10.1089/neu.2014/9937/— P. A-11.
48. Frolkis V. V. Kvitnitskaya-Ryzhova T. Yu., Dubiley T. A. Vasopressin, hypothalamo-neurohypophyseal system and aging // Arch. Gerontol. Geriatr. — 1999. — **29**, № 3. — P. 193–214.
49. Frolkis V. V. Kvitnitskaya-Ryzhova T. Yu., Martynenko O. A. Aging of neurons in the mollusc *Lymnea stagnalis* small parietal ganglion: a morpho-functional comparison in the same neuron // Exp. Gerontol. — 1995. — **30**, № 5. — P. 533–544.
50. Frolkis V. V., Pogady J., Hegyi L. et al. Procesy starnutia mozgu // Bratislava: Asklepios, 1994. — 228 p.
51. Krupodorova T., Klymenko P., Barshteyn V. et al. Effects of Ganoderma lucidum (Curtis) P. Karst and Crinipellis schevchenkovi Buchalo aqueous extracts on skin wound healing // J. Phytopharmacol. — 2015. — **4**, № 4. — P. 97–201.
52. Kvitnitskaia-Ryzhova T. Yu., Klimenko P., Khablak G. et al. Age-related morpho-functional peculiarities of myocardium under experimental cardiomyopathy and its correction with stem cells. — 13th Internat. conf. "High medical technologies in XXI century". Spain, Benidorm. — 2014. — P. 38.
53. Kvitnitskaia-Ryzhova T. Yu., Lugovskoy S. P., Klimenko P. et al. Morpho-functional features of different organs at experimental diabetes mellitus: its correction by gene therapy. — 14th Internat. conf. "High medical technologies in XXI century?". Spain, Benidorm. — 2015. — P. 48–49.
54. Kvitnitskaia-Ryzhova T. Yu., Malysheva S. P., Glukhovskiy P. V. Age-related ultracytochemical peculiarities of alkaline phosphatase and Ca²⁺-ATPase activity in blood-thymus barrier // J. Med. Biol. Sci. — 2008. — **2**, Iss. 1. 1342 pdf. — 6 p.
55. Kvitnitskaia-Ryzhova T. Yu., Mikhalsky S. A. The effects of aging and stress on the morpho-functional peculiarities of the different hypothalamic nuclei // Gerontology. — 2001. — **47**, Suppl.1. — P. 148.
56. Kvitnitskaia-Ryzhova T. Yu., Mikhalsky S. A., Biloshytsky V. V. et al. Possibilities of gene therapy for cerebral damage and for functional deficiency in craniocerebral trauma in rats of various age // 12th Internat. conf. "High medical technologies in XXI century". — Spain, Benidorm. — 2013. — P. 34.
57. Kvitnitskaia-Ryzhova T. Yu., Mikhalsky S. A., Hablak G. et al. Disorders of histohematic barrier in various organs at experimental diabetes in mice of different age // Scandinavian Society for the Study of Diabetes. Biomedical Centre Uppsala, SWEDEN. — 2014. — P. 57.
58. Kvitnitskaia-Ryzhova T. Yu., Shinkai T., Ooka H., Ohtsubo K. Immunocytochemical demonstration of prolactin interaction with choroid plexus in aging and acute hyperprolactinemia // Mech. Ageing Dev. — 1994. — **76**, № 1. — P. 65–72.
59. Lykhmus O., Voytenko L., Mykhalskiy S. et al. α7 nicotinic acetylcholine receptor-specific antibody induces inflammation and amyloid β42 accumulation

- in the mouse brain to impair memory // PLOS One. — 2015. — **10**, № 3. — doi: 10.1371/journal.pone.0122706.
60. *Shkumat M., Klymenko P., Leonov Y.* et al. Prolonged inflammatory cytokine expression during the late phase of wound healing in the diabetic K14/mIGF1 transgenic mice // J. Med. Biol. Sci. — 2013. — **6**, № 1. — P. 1–12.
61. *Svitina H., Kyryk V., Klymenko P.* et al. Placenta-derived multipotent cells have no effect on the size and number of DMH-induced colon tumors in rats // Exp. Therap. Med. — 2017. — **14**, № 3. — P. 2135–2147.
62. *Svitina H., Skrypkinska I., Klymenko P.* et al. Transplantation of placenta-derived multipotent cells in rats with dimethylhydrazine-induced colon cancer decreases survival rate // Exp. Therap. Med. — 2018. — **15**, № 4. — P. 5034–5042.

Одержано 25.06.2018

СТРУКТУРНЫЕ И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ СТАРЕНИЯ

Т. Ю. Квитницкая-Рыжова, С. А. Михальский,
П. П. Клименко

Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев

Исследования лаборатории морфологии и цитологии посвящены изучению структурных механизмов клеточного старения как основы возрастных изменений различных органов и систем, а также развития возраст-зависимой патологии. Выяснение структурных механизмов старения — на органном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях — считается одним из фундаментальных направлений геронтологии, что создает необходимую основу для любых дальнейших разработок (изучения морфогенеза различных патологических состояний в разном возрасте, поиск новых подходов для их коррекции, выявление возрастных особенностей клеточного ответа на различные экспериментальные воздействия). С помощью комплекса классических и современных методов исследований (световая и электронная микроскопия, иммуногистохимия, ультрацитохимия, морфометрия и другие) проводится детальный анализ морфо-функциональных изменений клеток разного типа сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, иммунной, пищеварительной, дыхательной систем и их микроциркуляторного русла при старении, а также в условиях моделирования различных функциональных нагрузок и возраст-зависимой патологии (сахарный диабет I и II типов, метаболический синдром, ожирение, кардиомиопатии, энцефалопатии) и при различных вариантах ее коррекции (применение геропротекторов, калорийно ограниченного рациона, новых лекарственных средств, фармакологических препаратов, генной терапии, стволовых клеток и т. д.). Разработаны принципы объективной морфо-функциональной оценки характера и степени

выраженности деструктивных и адаптационных изменений клеточных органелл и клеток различных популяций при старении, экспериментальной патологии и ее коррекции.

STRUCTURAL AND ULTRASTRUCTURAL BASIS OF AGING

T. Yu. Kvitnitskaya-Ryzhova, S. A. Mikhalsky, P. P. Klymenko

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Studies of the laboratory of morphology and cytology are devoted to the study of the structural mechanisms of cell aging as the basis for the age-related changes in various organs and systems, as well as the development of age-dependent pathology. The establishment of structural mechanisms of aging — at the organ, tissue, cellular and subcellular levels — is considered one of the fundamental directions of gerontology, which creates the necessary basis for any further developments (studies of the morphogenesis of various pathological states at different ages, the search for new approaches for their correction, the establishment of age characteristics of cellular response to various experimental effects). A detailed analysis of morpho-functional changes in cells of various types of cardiovascular, nervous, endocrine, immune, digestive, respiratory systems and their microcirculatory bed is carried out with the help of a complex of classical and modern methods of research (light and electron microscopy, immunohistochemistry, ultracytochemistry, morphometry and others) at aging, and also in conditions of modeling of various functional loads and age-dependent pathology (diabetes mellitus type I and II, metabolic syndrome, obesity, cardiomyopathy, encephalopathy) and different variants of, its correction (application of geroprotectors, calorie restricted diet, new drugs, pharmaceutical products, gene therapy, stem cells, etc.). The principles of objective morpho-functional evaluation of the nature and severity of destructive and adaptive changes in cellular organelles and cells of different populations in aging, experimental pathology and its correction are developed.

Відомості про авторів

Лабораторія морфології та цитології

Т. Ю. Квітницька-Рижова — зав. лабораторії, д.б.н., професор (morphology@geront.kiev.ua)

С. А. Михальський — п.н.с., к.б.н.

П. П. Клименко — п.н.с., к.б.н.

О. Г. Забуга, О. М. Вайсерман

*Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова
НАМН України", 04114 Київ*

ОГЛЯД ДІЯЛЬНОСТІ ЛАБОРАТОРІЇ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ГЕНЕТИКИ (ЕПІГЕНЕТИКИ)

У 1958 р. в Інституті геронтології доктор біол. наук професор Б. І. Гольдштейн заснував лабораторію молекулярної генетики, керівником якої він був до 1967 р. У період 1967–76 рр. нею завідувала канд. біол. наук В. В. Герасимова, а від 1976 р. до 2010 р. керівником був доктор біол. наук О. Я. Літошенко. У 2010 р. на базі лабораторії молекулярної генетики була створена лабораторія епігенетики, завідувачем якої є О. М. Вайсерман. Основним напрямом досліджень цього підрозділу стало вивчення епігенетичних процесів, а головним завданням — пошук функціональних взаємозв'язків між генетичними та епігенетичними факторами, які беруть участь у контролі тривалості життя. Нещодавно у лабораторії розпочато широкомасштабне дослідження довжини теломер у людей різного віку. Планується також здійснити подібне дослідження у пацієнтів із проявами метаболічного синдрому, ожирінням та діабетом 2 типу.

Ключові слова: тривалість життя, епігенетика, теломери.

У 1958 році в Інституті геронтології доктор біол. наук, професор Борис Ілліч Гольдштейн заснував лабораторію молекулярної генетики і став її першим керівником. Професор Б. І. Гольдштейн вивчав нуклеїнові кислоти, роль заліза й аскорбінової кислоти в їх біосинтезі, вплив змін структури та біосинтезу нуклеїнових кислот на розвиток механізмів старіння. Результати досліджень того періоду діяльності лабораторії відображено у наукових виданнях, серед яких: "О старении молекулярных структур клетки"; "Возрастные изменения молекулярных структур клетки" [5, 6].

У період з 1967 до 1976 року лабораторією завідувала канд. біол. наук Валентина Василівна Герасимова, а від 1976 р. до 2010 р. керівником був доктор біол. наук Олександр Якович Літошенко. У ці роки в лабораторії досліджували вікові зміни структурних та функціональних параметрів ядерного і мітохондріального геномів клітин різних органів лабораторних

тварин [19]. Основними методами досліджень були диференційне центрифугування, ізоляція ДНК, електрофорез та денситометрія. Було встановлено, що при старінні в ядрах відбувається структурна реорганізація хроматину, зумовлена зростанням кількості та міцності зв'язків ДНК із білками [22]. Це призводить до перерозподілу транскрипційно активної та репресованої фракцій хроматину і, відповідно, послідовностей ряду генів (аденозиндезамінази, альбуміну та с-тус), які входять до складу цих фракцій, внаслідок чого змінюється рівень їх експресії. З віком в ядерному геномі накопичуються мтДНК-подібні послідовності. В мітохондріях клітин старих тварин збільшується кількість дефектних молекул мтДНК і зменшується рівень її експресії. Внаслідок цього порушується збірка повноцінних ферментних комплексів окислювального фосфорилування і зменшується рівень забезпеченості клітин енергією. Останні результати стали підставою для висунення мітохондріальної теорії старіння. В останні роки керування лабораторією О. Я. Літошенко основним напрямом досліджень лабораторії було вивчення ролі вікових особливостей функціонального стану мітохондрій у перебігу процесу генетично запрограмованої загибелі клітин. Встановлено, що мітохондрії або екстраговані міжмембранні мітохондріальні компоненти у безклітинній системі здатні безпосередньо викликати фрагментацію ядерної ДНК за апоптозним механізмом. Цей вплив мітохондрій посилюється з віком тварин. Мітохондрії клітин печінки старих тварин, в яких вже мають місце зміни респіраторної функції порівняно із мітохондріями дорослих тварин, характеризуються більшою чутливістю до додаткових порушень дихальної функції і, незалежно від місця дії пошкоджуючих факторів, більшою апоптоз-індукуючою здатністю.

У 2010 р. лабораторію було реорганізовано у лабораторію епігенетики, а її керівником призначено доктора мед. наук О. М. Вайсермана. Основними напрямками досліджень у цей час стало вивчення впливу умов раннього розвитку на вікові процеси і тривалість життя *Drosophila melanogaster*, а також визначення генетичних та епігенетичних детермінант вікзалежних захворювань у людини. Головним завданням лабораторії є пошук функціональних взаємозв'язків між різними генетичними факторами, які беруть участь у контролі тривалості життя, а також вивчення генетичних та метаболічних каскадів і систем регуляції старіння, що надасть можливість впливати на такі механізми з метою подовження життя людини [23, 25].

Упродовж 2011–2013 рр. у лабораторії проводилися дослідження впливу інгібіторів деацетилаз гістонів на життєздатність та тривалість життя *Drosophila melanogaster*. Метою роботи було вивчення інгібіторів деацетилаз гістонів у якості потенційних геропротекторів на модельному організмі — *D. melanogaster*. Актуальність дослідження пов'язана з тим, що деацетилази гістонів, які впливають на експресію генів, завдяки модифікації (деацетилюванню) гістонів і, внаслідок цього, змін конформації хроматину, відіграють значну роль в епігенетичних процесах. Застосування інгібіторів деацетилаз гістонів є одним із важливих напрямів сучасних медико-біологічних досліджень. У дослідженнях, здійснених під час виконання цієї теми на *D. melanogaster*, вивчено геропротекторний потенціал одного з інгібіторів деацетилаз гістонів — бутирату натрію (БН). Зокрема,

у 2011 р. було показано, що додавання БН на стадії розвитку в харчову суміш плодових мушок призводить до статистично значущого скорочення тривалості їх розвитку ($P < 0,001$), а при низьких концентраціях речовини (10 і 20 ммоль/л) — до підвищення виживаності на передімагінальних стадіях [3]. У свою чергу, виявлено, що додавання БН протягом усього життя комах (личинкова та імагінальна стадії) спричиняє істотний вплив на тривалість життя (ТЖ) самців ($P < 0,001$) і самиць ($P < 0,001$). Апостеріорні співставлення продемонстрували, що середня ТЖ самців і самиць достовірно збільшується у порівнянні з контролем при додаванні до харчового субстрату БН в концентраціях 10 ммоль/л (*Tukey HSD post hoc test for unequal n*: $P < 0,05$) і 20 ммоль/л ($P < 0,01$). Також виявлено, що додавання БН до харчового субстрату дрозофіл тільки на стадії імаго також приводить до статистично значущих змін ТЖ самців ($P < 0,001$) і самиць ($P < 0,001$) (рис. 1). Зокрема, збільшення середньої ТЖ самців виявлено при додаванні БН у концентрації 20 ммоль/л ($P < 0,001$) і 40 ммоль/л ($P < 0,05$). у самиць подовження життя не виявлено в жодній з експериментальних груп. Важливо відзначити, що високі концентрації БН істотно скорочували середню ТЖ мушок обох статей ($P < 0,001$).

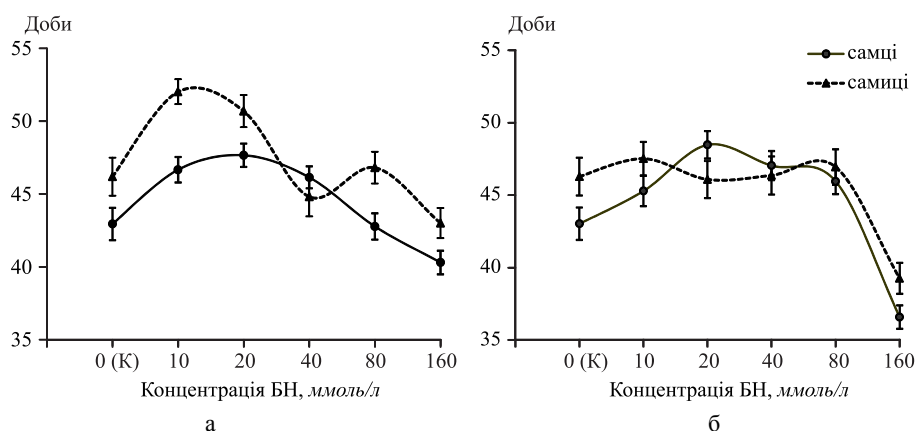


Рис. 1. Середня тривалість життя *D. melanogaster*, яким у поживний субстрат додавали бутират натрію (БН) протягом всього життя (а), або тільки на стадії імаго (б).

У рамках теми на *D. melanogaster* вивчались властивості інгібітора деацетилаз гістонів — БН в якості потенційного геропротектора [28]. Показано, що додавання БН до харчового субстрату на стадії розвитку статистично значимо впливало на середню ТЖ лише самців. Достовірним було збільшення СТЖ самців при застосуванні препарату у концентрації 20 ммоль/л (табл. 1). Максимальна ТЖ була достовірно більша у самців, які отримували БН у дозах 10, 20 і 40 ммоль/л. У самиць відмінностей від контролю за показником СТЖ у жодній з груп виявлено не було, а МТЖ достовірно перевищувала відповідний показник контролю лише в групі, що одержувала препарат в найменшій концентрації — 10 ммоль/л. Отже були визначені відстрочені ефекти дії БН.

Таблиця 1

Середня і максимальна тривалість життя (СТЖ та МТЖ) дорослих особин *Drosophila melanogaster*, які розвивались у харчовому середовищі, що містило різні концентрації бутирата натрію (БН), $M \pm m$

БН, ммоль/л	Самці				Самиці			
	СТЖ		МТЖ		СТЖ		МТЖ	
	n	добы	n	добы	n	добы	n	добы
Контроль	161	41,3 ± 0,5	16	49,3 ± 1,0	150	46,1 ± 0,7	15	57,8 ± 0,6
10	161	44,1 ± 0,8	16	(57,1 ± 0,6)*	150	49,0 ± 0,7	15	(62,2 ± 0,7)*
20	162	(44,8 ± 0,9)*	16	(58,7 ± 0,6)*	150	46,8 ± 0,7	15	57,6 ± 0,4
40	161	43,8 ± 0,7	16	(57,2 ± 0,6)*	150	48,4 ± 0,8	15	59,4 ± 0,2
80	156	40,5 ± 0,7	16	52,6 ± 1,0	150	48,4 ± 0,8	15	59,0 ± 0,2

Примітки: n — розмір вибірки. * — $P < 0,05$ порівняно з контролем.

За допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) було виявлено, що у плодових мушок, які проходили стадію розвитку у субстраті з додаванням 20 ммоль/л БН та були позбавлені їжі на стадії імаго, підвищувався рівень транскрипції гена *Sir2*, який відіграє важливу роль при збільшенні тривалості життя і за умов обмеження харчування [26]. Одержані при виконанні цієї теми результати були використані при розробці об'єкту права інтелектуальної власності "Спосіб подовження тривалості життя *Drosophila melanogaster* завдяки застосуванню інгібіторів деацетилаз гістонів".

Загалом, отримані упродовж трьох років дані свідчать на користь висловленої нами раніше гіпотези, відповідно до якої експериментальне продовження життя за допомогою потенційних геропротекторів є наслідком ефекту парадоксального стимулювання (гормезису), а гормезис, у свою чергу, може бути наслідком індукції епігенетичних змін [24, 29]. Подібні зміни можуть мати адаптивний характер і приводити не тільки до збільшення резистентності організму до індукованого стресу, а й до активізації механізмів саморегуляції, що протистоять вікзалежному зниженню життєздатності і спрямовані на її стабілізацію і подовження життя (процесу вітаукту — в термінології, запропонованої В. В. Фролькісом). Оскільки БН є ефективним індуктором епігенетичних змін, можна припустити, що його використання в якості агента, який продовжує життя (геропротектора) може виявитися досить перспективним. Очікується, що отримані результати можуть стати джерелом наступних більш глибоких досліджень, які дозволять отримати детальнішу інформацію щодо чинників та механізмів, що впливають на експресію генів.

Другим напрямом досліджень упродовж 2011–2013 рр. у лабораторії були роботи по темі "Вплив обмеження харчування на різних етапах онтогенезу на життєздатність і тривалість життя *Drosophila melanogaster*", передумовою якої стало невизначеність питання про вплив дієтичної рестрикції упродовж ранніх стадій розвитку організму на ТЖ дорослої особини [21]. Принцип роботи полягав у вирощуванні плодових мушок у поживному субстраті, що містив білкові та вуглеводні компоненти у концентраціях 90–100 % порівняно зі стандартним — 100 %. У результаті, за умов розвитку дрозофіл у харчовому субстраті з вмістом харчових компонентів (ХК)

менше 50 %, було виявлено істотне збільшення тривалості розвитку, а при розвитку за концентрацій ХК 10 % і 20 % від норми — значне збільшення смертності мушок на передімагінальних стадіях. Важливо, що у дорослих самців, які розвивалися при концентрації ХК 50 % і 60 %, було продемонстровано збільшення середньої ТЖ на 11 % ($P < 0,01$), а максимальної ТЖ — в усіх групах із обмеженням харчування [1, 4, 25].

Аналізуючи основні результати цієї роботи, було висловлено припущення, що збільшення тривалості життя внаслідок обмеження харчування впродовж розвитку може бути пов'язане із довгостроковими змінами епігенетичної регуляції асоційованих зі старінням генів: інсулінового рецептора — *InR*, що є гомологом інсулінового та *IGF-1* рецепторів у ссавців і відіграє ключову роль у процесах росту і проліферації, а також сіртуїну 2 — *Sir2*, який кодує *NAD(+)*-залежну деацетилазу гістонів та є одним з основних регуляторів генетичної експресії. А тому, важливою частиною даної серії досліджень стало визначення рівнів експресії цих двох генів, які мають відношення до реалізації ефектів, спричинених обмеженням харчування. Так, за допомогою ПЛР було виявлено, що за умов 50 % обмеження харчування на стадії розвитку істотні зміни транскрипційної активності генів *InR* та *Sir2* відбуваються саме на личинковій стадії, а в імаго цих дрозодфіл, наявне збільшення середньої тривалості життя, навіть при утриманні за нормальних умов [27]. Можна припустити, що виявлені на фізіологічному рівні ефекти від дієтичної рестрикції пов'язані з індукцією на стадії розвитку модифікації епігенотипу *D. melanogaster*. Крім того, висловлено припущення, що обмеження харчування на стадії розвитку — це свого роду помірний стрес, який може приводити до виникнення в організмі явища гормезису ("парадоксального стимулювання"). Цей ефект може зберігатися тривалий час і приводити до подовження життя. Результати цього дослідження використані при розробці об'єкту права інтелектуальної власності "Спосіб подовження тривалості життя за допомогою кількісного обмеження харчового раціону на стадії розвитку".

Упродовж 2014–2016 рр. у лабораторії епігенетики проводили серію досліджень, поліморфізму генів *GBA*, *LRRK2*, *PARK2*, *SNCA* та *PINK1* при хворобі Паркінсона [9, 11]. У межах цієї теми досліджували концентрацію ліпідів різних фракцій у плазмі крові пацієнтів із хворобою Паркінсона (ХП), у результаті чого у них було виявлено достовірне зниження концентрації тригліцеридів, ліпопротеїнів низької густини та загального холестерину [10]. Зважаючи на це, було висловлено припущення, що ліпідний обмін має важливе значення у патогенезі захворювання.

У 2014 р. було проведено генотипування пацієнтів із ХП за генами біотрансформації ксенобіотиків *GSTM1* та *CYP1A1* [8]. Встановлено, що в українській популяції наявна асоціація спорадичної форми ХП з дельтаційним поліморфізмом г *GSTM1*, та відсутня асоціація з поліморфізмом A4889G г *CYP1A1* (табл. 2).

Наступного року було проведено генотипування мутацій генів *LRRK2*, *GBA* и *SNCA* у хворих на ХП, які проживають у різних регіонах України, у результаті чого показано, що у таких пацієнтів частота, з якою зустрічається генотип g.40734202GA г *LRRK2*, становить 1,85 %,

c.1226AG по гену *GBA* — 2,31 % і *c.483TC* — 1,85 %, на відміну від здорових людей, де не зафіксовано даних генотипів. У свою чергу, в усіх обстежених не виявлено мутації *c.209G > A* у гені *SNCA* [12].

Таблиця 2
Частота виявлення алелів генів *CYP1A1* та *GSTM1* в українській популяції та пацієнтів з хворобою Паркінсона (вік 63–65 років), чоловіки (%)

Ген	Поліморфізм	Алелі	Контроль	Пацієнти з хворобою Паркінсона
<i>CYP1A1</i>	A4889G	AA	173 (86,5)	149 (84,7)
		AG	24 (12,0)	21 (12,0)
		GG	3 (1,5)	6 (3,3)
<i>GSTM1</i>	+/, 0/0	+/+	135 (67,5)	96 (55,5)
		0/0	65 (32,5)	80 (44,5)

У 2016 р. показано, що довжина теломер у клітинах букального епітелію є істотно меншою у пацієнтів із ХП, ніж у контрольної групи. У клітинах крові довжина теломер не відрізнялась. Разом із тим, виявлена достовірна кореляція ($r = 0,55$; $P < 0,01$) між довжиною теломер у клітинах крові і букального епітелію пацієнтів із ХП, чого не було зафіксовано у контролі (рис. 2). Таке явище може свідчити про подібність механізмів ерозії теломер у клітинах різних тканин при нейродегенеративних процесах. Зважаючи на отримані дані, було висловлено припущення, що вкорочення теломер у клітинах букального епітелію є наслідком оксидативного стресу і може бути використано в якості мааркера ХП на ранніх етапах захворювання [17]. Результати даного дослідження підводять нас до нового розуміння різних патологій, а також до розробки майбутніх діагностичних і терапевтичних стратегій.

За результатами цієї роботи до впровадження було запропоновано нововведення, яке належить до галузі медичної генетики, неврології та геріатрії і може знайти практичне застосування в оцінці генетичного ризику осіб різних вікових груп, профілактичних та лікувальних заходів. Загалом, нововведення полягає у визначенні генотипу людини методом ПЛР для подальшої оцінки ризику розвитку ХП.

Важливо зазначити, що від 2015 р. у лабораторії проводиться дослідження генетичних та епігенетичних маркерів хвороби Альцгеймера. Того ж року розпочато широкомасштабне дослідження довжини теломер у людей різного віку, результати якого були опубліковані у наукових виданнях [7, 13, 15]. Планується також здійснити подібне дослідження у пацієнтів з проявами метаболічного синдрому, ожирінням та діабетом 2 типу.

У період 2017–2019 рр., спільно із лабораторією математичного моделювання процесів старіння, виконується робота "Вплив швидкості розвитку на темп старіння та тривалість життя *Drosophila melanogaster* (епігенетичне програмування темпу життя)", в якій досліджується тривалість життя та параметри життєздатності *D. melanogaster* при утриманні їх за умов високої щільності на личинкових стадіях розвитку. У 2017 р. реалізовано перший фрагмент теми: "Вивчення впливу щільно-

сті популяції під час розвитку *Drosophila melanogaster* на тривалість розвитку, репродуктивну активність, тривалість життя та експресію генів" [2]. Підставою для проведення даного дослідження стали відомості, що тривалість життя тварин різних видів помітно корелює із темпом та тривалістю їх розвитку. Минулого року у рамках теми було проведено дослідження зв'язку тривалості розвитку *D. melanogaster* зі швидкістю старіння і ТЖ, результатом чого стало виявлення різноспрямованої залежності середньої і максимальної ТЖ від тривалості розвитку (рис. 3). На підставі одержаних результатів припустили, що розвиток плодових мушок за умов підвищеної личинкової щільності (якщо цей розвиток не занадто тривалий) може індукувати гормезисну відповідь, яка сприяє подовженню життя у *D. melanogaster*.

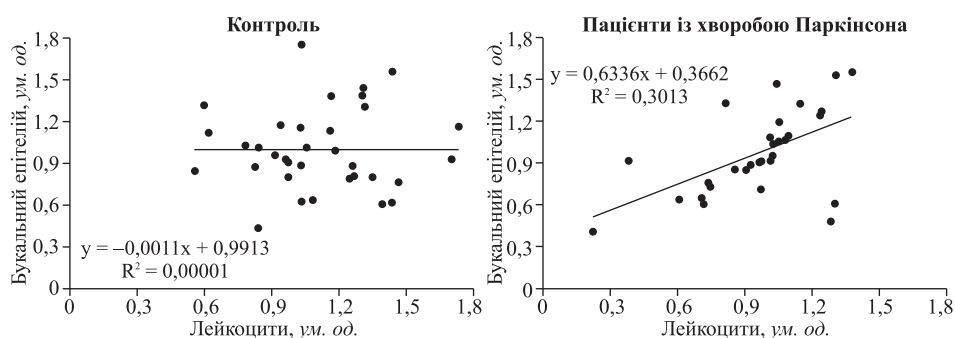


Рис. 2. Кореляція між довжиною теломер у лейкоцитах і букальному епітелію у пацієнтів із хворобою Паркінсона.

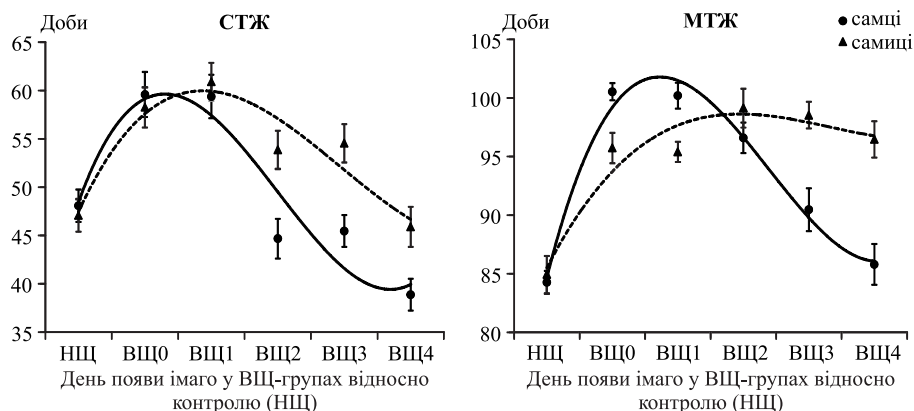


Рис. 3. Середня тривалість життя (СТЖ) і максимальна тривалість життя (МТЖ) *D. melanogaster*, вирощених в умовах нормальної (НЩ) та високої (ВЩ0–ВЩ4) личинкової щільності. У групах ВЩ0–ВЩ4 цифра означає день виуплення імаго відносно виуплення плодових мушок, які на стадії розвитку перебували в умовах нормальної щільності личинок (НЩ).

Перспективи досліджень

Перспективи досліджень лабораторії пов'язані з застосуванням сучасних методичних підходів. Перш за все, це стосується визначення довжини теломер і активності теломерази у людей з різними вікзалежними захворюваннями. Вже опрацьована методична база для визначення цих показників за допомогою ПЛР та її апробовано при вивченні довжини теломер у людей із різними проявами метаболічного синдрому та діабетом 2 типу [14, 18], а також у довгожителів України. У подальшому планується визначення генетичних поліморфізмів, пов'язаних із різними вікзалежними захворюваннями, а також повногеномний аналіз таких асоціацій. Будуть продовжені і поширені дослідження складу мікробіому у людей з різними патологічними проявами, які мають відношення до віку, зокрема, в осіб із надлишковою масою тіла. Подібні дослідження вже розпочаті [16], планується їх продовження на більших досліджуваних групах і з урахуванням багатьох факторів, зокрема, грибової та вірусної природи. Також планується здійснення досліджень, пов'язаних із використанням клітинних культур, зокрема, для скринінгу на них речовин із потенційними геропротекторними властивостями. Крім того, перспективним напрямом досліджень лабораторії є застосування сучасних методів мікроскопічного дослідження, зокрема, раманівської мікроскопії.

До великих проєктів, у яких планує брати участь лабораторія, належить дослідження з визначення довгострокових наслідків Голодомору 1932-33 рр. в Україні. Вже виявлено, що люди, які народилися під час Голодомору, мають підвищену схильність до захворювання на діабет 2 типу [20]. У майбутньому планується визначення епігенетичних змін, асоційованих із цими патологічними процесами.

Список використаної літератури

1. Вайсерман А. М., Забуга О. Г., Бажинова А. И. и др. Влияние ограничения питательных веществ на различных этапах онтогенеза на жизнеспособность и продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* // Пробл. старения и долголетия. — 2012. — **21**, № 4. — С. 470–477.
2. Вайсерман А. М., Забуга О. Г., Писарук А. В. и др. Влияние повышенной плотности популяции на личиночной стадии развития на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* // Пробл. старения и долголетия. — 2017. — **26**, № 1–2. — С. 34–42.
3. Вайсерман А. М., Коляда А. К., Кошель Н. М. и др. Влияние ингибитора деацетилаз гистонов бутирата натрия на жизнеспособность и продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* // Успехи геронтологии. — 2012. — **25**, № 1. — С. 126–131.
4. Вайсерман А. М., Федоренко Е. А., Кошель Н. М. и др. Влияние ограничения компонентов рациона питания в период стадии развития на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* // Пробл. старения и долголетия. — 2011. — **20**, № 4. — С. 361–370.
5. Гольдштейн Б. И. Возрастные изменения молекулярных структур клетки. — В кн.: Основы геронтологии. — М., Медицина, 1969. — С. 38–49.
6. Гольдштейн Б. И. О строении молекулярных структур клетки. — К., 1965. — 7 с.

7. Дюков Е. В., Бачинская Н. Ю., Холин В. А. и др. Генетические и эпигенетические детерминанты болезни Альцгеймера // Успехи геронтологии. — 2015. — **28**, № 2. — С. 299–306.
8. Коляда О. К., Вайсерман О. М., Карабань І. М. Асоціація поліморфізмів генів *CYP1A1* і *GSTM1* з ризиком розвитку хвороби Паркінсона в українській популяції // Пробл. старения и долголетия. — 2013. — **22**, № 3. — С. 288–293.
9. Коляда О. К., Вайсерман О. М., Карабань І. М. Генетичні основи хвороби Паркінсона // Журн. НАМН України. — 2013. — **19**, № 1. — С. 65–74.
10. Коляда О. К., Вайсерман О. М., Наумчук Н. С. та ін. Генетичні та біохімічні маркери стану ліпідного обміну при хворобі Паркінсона // Пробл. старения и долголетия. — 2014. — **23**, № 1. — С. 44–51.
11. Коляда А. К., Плетнева Т. В., Соседко А. С. и др. Генетические факторы риска развития болезни Паркинсона в Украине // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина. — 2015. — **6**, № 1. — С. 45–50.
12. Коляда А. К., Соседко А. С., Чивликлий М. А. и др. Мутации генов *LRKK2*, *GBA* и *SNCA*, ассоциированных с болезнью Паркинсона у жителей Украины // Пробл. старения и долголетия. — 2015. — **24**, № 1. — С. 14–20.
13. Красненков Д. С., Коляда А. К., Ахаладзе Н. Г. и др. Длина теломер в клетках крови у жителей Киевской области разного возраста // Пробл. старения и долголетия. — 2015. — **23**, № 3. — С. 254–261.
14. Khalangot M., Krasnienkov D., Vaiserman A. et al. Leukocyte telomere length is inversely associated with post-load but not with fasting plasma glucose levels // Exp. Biol. Med. (Maywood). — 2017. — **242**, № 7. — P. 700–708.
15. Koliada A. K., Krasnienkov D. S., Vaiserman A. M. Telomeric aging: mitotic clock or stress indicator? // Front. Genet. — 2015. — **6**. — P. 82.
16. Koliada A., Syzenko G., Moseiko V. et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population // BMC Microbiol. — 2017. — **17**, № 1. — P. 120.
17. Kolyada A. K., Vaiserman A. M., Krasnienkov D. S., Karaban' I. N. Studies of telomere length in patients with Parkinson's disease // Neurosci. Behav. Physiol. — 2016. — **46**, № 3. — P. 344–347.
18. Krasnienkov D. S., Khalangot M. D., Kravchenko V. I. et al. Hyperglycemia attenuates the association between telomere length and age in Ukrainian population // Exp. Gerontol. — 2018. — **110**. — P. 247–252.
19. Litoshenko A. Ya., Levitsky E. L. Replication of total and mitochondrial DNA in rat liver with aging // Exp. Gerontol. — 1981. — **16**, № 3. — P. 213–218.
20. Lumey L. H., Khalangot M. D., Vaiserman A. M. Association between type 2 diabetes and prenatal exposure to the Ukraine famine of 1932-33: a retrospective cohort study // Lancet Diabetes Endocrinol. — 2015. — **3**, № 10. — P. 787–794.
21. Lumey L. H., Vaiserman A. M. Early life nutrition and adult health and development: lessons from changing dietary patterns, famines, and experimental studies. — In: Early Life Nutrition and Adult Health and Development. Lessons from Changing Diets, Famines, and Experimental Studies / Eds. L. H. Lumey, A. M. Vaiserman. — Hauppauge, New York: USA Nova Science Publishers, 2013. — P. 1–4.
22. Mozzhukhina T. G., Chabanny V. N., Levitsky E. L., Litoshenko A. Ya. Age-related changes of supranucleosomal structures and DNA-synthesizing properties of rat liver chromatin // Gerontology. — 1991. — **37**, № 4. — P. 181–186.
23. Vaiserman A. M. Early-life origin of adult disease: Evidence from natural experiments. Experimental Gerontology. — 2011. — **46**. — P. 189–192.
24. Vaiserman A. Hormesis: a kind of epigenetic phenomenon? // J. Nutrition, Health & Aging. — 2013. — **17**, № 1. — P. 43.

25. Vaiserman A. M. Early-life Epigenetic Programming of Human Disease and Aging. In: Epigenetics in Human Disease / Ed. T. Tollefsbol. — New York: Acad. Press, 2012. — P. 545–567.
26. Vaiserman A. M., Kolyada A. K., Koshel N. M. et al. Effect of histone deacetylase inhibitor sodium butyrate on viability and life span in *Drosophila melanogaster* // Adv. Gerontol. — 2013. — 3, № 1. — P. 30–34.
27. Vaiserman A. M., Koliada A. K., Zabuga O. G. Effect of dietary restriction during development on the level of expression of longevity-associated genes in *Drosophila melanogaster* // Adv. Gerontol. — 2014. — 4, № 3. — P. 193–196.
28. Vaiserman A. M., Koshel N. M., Zabuga O. G. et al. Geroprotective potential of sodium butyrate in *Drosophila melanogaster*: long-term effects // Adv. Gerontol. — 2013. — 3, № 4. — P. 297–301.
29. Vaiserman A. M., Pasiukova E. G. Life extension in *Drosophila* by histone deacetylase inhibitors. In: Life Extension. Lessons from *Drosophila* / Eds. A. Vaiserman, A. Moskalev. — Switzerland: Springer, 2015. — P. 245–264.

Надійшла 12.06.2018

ОБЗОР ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЛАБОРАТОРИИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ (ЭПИГЕНЕТИКИ)

О. Г. Забуга, А. М. Вайсерман

Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев

В 1958 году в Институте геронтологии доктор биол. наук, профессор Б. И. Гольдштейн основал лабораторию молекулярной генетики, руководителем которой он был до 1967 года. В период 1967–1976 годов ней заведовала канд. биол. наук В. В. Герасимова, а с 1976 до 2010 — бессменным руководителем был доктор биол. наук А. Я. Литошенко. В 2010 году на базе лаборатории молекулярной генетики была создана лаборатория эпигенетики, заведующим которой является А. М. Вайсерман. Основным направлением исследований этого подразделения стало изучение эпигенетических процессов, а главной задачей — поиск функциональных взаимосвязей между генетическими и эпигенетическими факторами, участвующих в контроле продолжительности жизни. Недавно в лаборатории начато широкомасштабное исследование длины теломер у людей разного возраста. Планируется также осуществить подобное исследование у пациентов с проявлениями метаболического синдрома, ожирением и диабетом 2 типа.

**REVIEW OF THE ACTIVITIES OF THE LABORATORY
OF MOLECULAR GENETICS (EPIGENETICS)****O. G. Zabuga, A. M. Vaiserman**State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

In 1958 professor D.Sc. B. I. Goldstein established a laboratory of molecular genetics in the Institute of Gerontology. He was the head of that unit until 1967. During the period of 1967–1976, Ph.D. V. V. Gerasimov was in charge of it, and from 1976 to 2010 — the permanent leader was the D.Sc. O. Ya. Litoshenko. In 2010, on the basis of the laboratory of molecular genetics, the epigenetics laboratory was established and headed by A. M. Vaiserman. The main research focus in this unit is an investigation of the epigenetic processes, and the main task is revealing of the functional interactions between genetic and epigenetic factors involved in controlling life expectancy. Recently, a large-scale study of the telomeres length in people of all ages has been launched in the laboratory. It is also planned to carry out a similar study in patients with metabolic syndrome, obesity and type 2 diabetes.

Відомості про авторів**Лабораторія епігенетики**

О. М. Вайсерман — зав. лабораторії, д.м.н., професор;

О. Г. Забуга — с.н.с., к.б.н. (narelem12@gmail.com)

Е. Н. Горбань

*Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Лаборатория радиобиологии была создана в Институте геронтологии в 1993 г. Исследования лаборатории сосредоточены на изучении возрастных особенностей негативных последствий воздействия на организм ионизирующего излучения (ИИ) и поиска методов их предупреждения или коррекции. Используется широкий диапазон методов моделирования патологии и методических подходов для регистрации результатов воздействия ИИ на организм. В экспериментах на животных исследованы возрастные особенности функционирования некоторых органов эндокринной системы в условиях воздействия ИИ, особенности изменений адаптационных реакций организма на сочетанное воздействие ИИ и стресса нерадиационной природы, различные проявления метаболического синдрома и т.д. Исследована возможность предотвращения или коррекции радиоиндуцированных нарушений с помощью средств различной природы — микроволнового электромагнитного излучения низкой интенсивности, препарата сине-зеленой водоросли спирулины, различных технологий гипоксического воздействия, препаратов "Кораргин" и "Кверцетин", биологически активной добавки "Цыгапан", синтетического донора оксида азота тионитрозильного комплекса железа. Установлена возможность коррекции ряда радиоиндуцированных изменений функции некоторых органов эндокринной системы, ряда проявлений метаболического синдрома, изменений сосудистой реактивности, уровней эндотелиальных факторов регуляции сосудистого тонуса, изменений уровня экспрессии мРНК субъединиц транскрипционных факторов *HIF* в ткани сердца, функционального состояния нервной системы и др. Исследованы возрастные особенности указанных радиопротекторных эффектов. Результаты исследований обобщены в научных изданиях отечественных, ближнего и дальнего зарубежья (более 450 публикаций), материалах научных форумов различных уровней, в нескольких патентах.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, радиоиндуцированные нарушения, радиопротекция, возрастные особенности.

25 лет назад, в 1993 г. в Институте геронтологии НАМН Украины было создано новое структурное подразделение — лаборатория радиобиологии. Основное направление работ лаборатории — изучение возрастных особенностей негативных последствий воздействия на организм ионизирующего излучения (ИИ) и экспериментальная апробация методов коррекции выявленных нарушений с учетом возрастных особенностей.

Общепринятой является парадигма феноменологического сходства проявлений старения и радиационного поражения на различных уровнях организации: молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном, системном и организменном, проявляющегося в снижении диапазона функциональных возможностей, адаптационного потенциала и увеличении вероятности гибели организма [73]. В условиях действия неблагоприятных факторов окружающей среды, в частности, влияния ИИ, существенно ускоряется темп старения организма. Нарушения, возникающие в процессе естественного старения и радиационно-обусловленного поражения, во многом, схожи друг с другом и могут маскировать и усиливать друг друга. Большинство авторов считают, что влияние ИИ заметно ускоряет процесс старения, не меняя его общие закономерности. Однако при этом есть ряд принципиальных отличий в механизмах развития указанных нарушений и особенностях их влияния на темп старения организма [1, 67].

Многие признаки и скорость старения организма после лучевого воздействия в значительной мере определяются величиной дозы облучения. В больших дозах ИИ приводит к сокращению продолжительности жизни (ПЖ), в малых и фракционированных дозах — нередко увеличивает среднюю ПЖ экспериментальных животных на 10–12 %. Малые дозы стимулируют практически все физиологические процессы (проявления радиационного гормезиса) [65, 91]. Однако, данные о влиянии низких доз радиации на ПЖ человека и долгоживущих экспериментальных животных крайне разрозненны и малочисленны, что не позволяет делать однозначных выводов: в целом сравнительно небольшой пролонгирующий эффект в большинстве экспериментов, а также сложные взаимоотношения между механизмами естественного и радиационно-обусловленного старения не позволяют причислить малые дозы ИИ к группе средств продления жизни.

Установлено, что биологический возраст лиц, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС, существенно опережает популяционный [2, 6].

В современных схемах патогенеза радиационного воздействия, роль ключевого звена, фактора, который непосредственно приводит к повреждению мембранных клеточных структур, повышению проницаемости мембран лизосом и выходу лизосомальных ферментов, развитию поражений сердца, сосудов, слизистой оболочки пищеварительного тракта, головного мозга и других органов отводится активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3, 4]. В последующую цепь событий постепенно вплетается дезинтеграция регуляторных механизмов в виде синдромов вегетативной дисфункции, хронической усталости, которые сопровождаются изменениями деятельности главных регуляторных сис-

тем — нервной, эндокринной, иммунной. В дальнейшем формируется ряд системных синдромов с регуляторно-метаболическими нарушениями — синдромы инсулинорезистентности (ИР), лептинорезистентности, энергетического дефицита и др., которые, собственно, и создают патофизиологическую основу для развития системных и органических заболеваний.

Метаболические последствия аварии на ЧАЭС, обнаружены у ее ликвидаторов и среди населения, проживающего на загрязненной радионуклидами территории, повышают риск возникновения метаболического синдрома (МС) [64, 68]. Поэтому большое значение имеют исследования возрастных особенностей развития МС после воздействия ИИ.

Важную роль в стрессорных и адаптационных реакциях организма на действие повреждающих факторов играет система оксида азота (NO). Повышение напряжения NO-продуцирующих систем способствует формированию адаптационных реакций при различных экстремальных воздействиях и может быть основой адаптационной устойчивости к гипоксии, ишемии миокарда, теплового шока [94, 95]. Адаптационная реакция NO-продуцирующих систем на действие ИИ исследована недостаточно.

В организме животных отсутствуют специфические рецепторы для восприятия энергии ИИ, поэтому принято считать, что индукция ответа живой системы на радиационное воздействие, в первую очередь, опосредована активацией процессов ПОЛ, и, таким образом, свободные радикалы и другие активные формы кислорода (АФК), которые образуются при воздействии ИИ на организм, рассматриваются как первичные медиаторы радиационного стресса [3, 4].

Материалы и методы. Исследования лаборатории базировались на использовании широкого диапазона методов моделирования патологии и методических подходов для регистрации результатов воздействия ИИ на организм. Эксперименты проводились преимущественно на взрослых и старых крысах.

Были использованы: различные модели хронического ситуационного стресса, холодового стресса (содержание животных в камере с температурой +4 °С на протяжении 14 сут), моделирование гипотиреоза (скармливание животным мерказолила на протяжении 15 сут) и гипертиреоза (курсовое скармливание тироксина); воздействие ИИ: однократное и хроническое рентгеновское облучение (R-облучение) в широком диапазоне доз, низких или сублетальных. При однократном R-облучении использованы дозы 5–7 Гр, при хроническом R-облучении продолжительностью 8 и 15 мес суммарные дозы составляли, соответственно, 8,45 и 15,84 Гр. Хроническое внутреннее облучение осуществляли добавлением в корм животных на протяжении 30 сут соли цезия-137, суммарная доза облучения — 0,35 сГр. Низкоинтенсивное электромагнитное облучение миллиметрового диапазона (НЭМИ ММД) осуществляли с помощью генератора "Гармония-КВЧ-БОС" (частота колебаний 53,6 ГГц). С целью исследования возможных радиопротекторных

эффектов гипоксического воздействия (ГВ) были использованы две модели. Первая из них: животных подвергали однократному *R*-облучению в сублетальных дозах (5–7 Гр) в гипоксических условиях (ГУ) — дыхание воздушной смесью с содержанием 10–12 об. % O_2 в течение 1 мин до облучения и в течение 10 мин в процессе облучения. Вторая модель: проведение интервальной гипоксической тренировки (ИГТ), предшествующей облучению (дыхание воздушной смесью, содержащей 10–12 об. % O_2 в течение 2 ч ежедневно, 5 дней в неделю, в течение 2-х или 4-х недель). Через 1 сут после окончания ИГТ животных подвергали однократному *R*-облучению в дозе 5 Гр. Животных брали в острый опыт через 2–30 сут после облучения.

Результаты экспериментальных исследований и клинических наблюдений последних лет свидетельствуют, что для профилактики проявлений МС в условиях естественного старения и коррекции "постчернобыльских" нарушений метаболизма необходимо комплексное воздействие на организм, включая восстановление нарушенного клеточного метаболизма, активацию синтеза энергоемких соединений, снижение концентрации свободных радикалов, гидроперекисей и перекисей. Именно препараты-адаптогены соответствуют таким требованиям: они являются многокомпонентными и содержат соединения, которые оказывают многогранное положительное влияние.

Для регистрации результатов воздействия ИИ на организм использованы разнообразные методы — физиологические, биохимические, радиоиммунологические, культуры тканей, молекулярно-биологические и др. Это, в частности, радиоиммунологические методы определения уровней гормонов в крови: 11-оксикортикостероидов (11-ОКС), инсулина (Инс), тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3), тиротропина; биохимические методы определения в крови концентраций 11-ОКС, глюкозы, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), исследование толерантности организма к глюкозе, пробы с сахарной нагрузкой, оценка инсулинорезистентности (ИР) по расчетным индексам *HOMA*, *QUICKI* и *Matsuda*, оценка показателей системы ПОЛ и системы антиоксидантной защиты (АО-защиты) в крови, тканях печени и сердца по уровню малонового диальдегида (МДА), уровням супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (Кат), глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР) активностей, определение уровней холестерина (ХС) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП); уровней стабильных метаболитов (СМ) оксида азота (NO) — нитрит анионов (NO_2^-) и нитрат анионов (NO_3^-) в крови, тканях печени, сердца и аорты, исследование реактивности изолированных сегментов грудной аорты (СГА) и мезентериальной артерии, сужающихся под действием норадреналина (НА) и расширяющихся под действием ацетилхолина (АХ), нитропруссид натрия (НПН) и Инс, оценка экспрессии мРНК *HIF-1 α* и *HIF-3 α* в ткани сердца, органная культура щитовидной железы (ЩЖ) новорожденных поросят, инкубация изолированных надпочечников (НП) крыс и регистрация их базального и АКГТ-стимулированного стероидогенеза, измерение мембранного потенциала (МП) адренокортикоцитов

(АКЦ) пучковой зоны коры изолированных НП; некоторые показатели функциональной активности ЦНС (поведенческие реакции с помощью теста "Открытое поле").

Использованные средства коррекции нарушений, обусловленных воздействием ионизирующего излучения

В настоящее время неизвестны средства, способные полностью защитить организм от негативного воздействия ионизирующей радиации [76]. Ослабление радиобиологических эффектов осуществляется, преимущественно, двумя способами: 1) введением в организм перед облучением радиопротекторов, 2) направленным стимулированием защитных функций организма (введением веществ, свойственных данному организму, биологически активных субстратов, гипоксическим воздействием, воздействием электромагнитного излучения определенных параметров и др.). Радиопротекторы частично предотвращают возникновение химически активных радикалов, которые образуются под воздействием ИИ. Механизмы действия радиопротекторов разных классов различны. Одни из них вступают в химическую реакцию с попадающими в организм радиоактивными изотопами или образовавшимися вследствие радиолиза молекул воды, инактивируют активные формы кислорода (АФК), образуя нейтральные соединения, легко выводимые из организма. Другие имеют отличные механизмы. Одни радиопротекторы действуют в течение короткого промежутка времени, время действия других более длительное. Но в целом, радиопротекторы достаточно вредны для организма, поэтому им ищут замену, в частности, на вещества, свойственные организму, различного рода препараты и биологически активные добавки, повышающие неспецифическую резистентность организма, которые могут быть использованы уже после воздействия ИИ.

Большое значение имеет поиск и разработка профилактических лечебных средств, которые бы эффективно снижали (или замедляли) темп возрастных изменений организма, были бы направлены на долгосрочную стабилизацию живых систем, предупреждение и ликвидацию многих проявлений старения, были бы нетоксичными, без кумулятивных последствий при их регулярном применении как в условиях естественного старения, так и после радиационного воздействия.

В следующем разделе работы приведена краткая информация об использованных методах коррекции нарушений, обусловленных воздействием ИИ.

Спирулина. В качестве продукта питания, пищевой добавки или лекарственного средства в биологии и медицине широко используются препараты сине-зеленой водоросли спирулина (СП), содержащей большой набор биологически активных компонентов [38]. Значительное содержание веществ антиоксидантного ряда (бета-каротин, глутатион, глутаминовая кислота, селен, супероксиддисмутаза, фикоцианин и др.) наряду с оптимальным соотношением ненасыщенных и насыщенных жирных кислот обеспечивает высокую антиоксидантную и мембрано-протекторную активность СП на уровне плазматической мембраны,

мембран эндоплазматического ретикулума и ядра клетки. Принимая во внимание роль процессов ПОЛ как одного из универсальных механизмов повреждения клеточных мембран, становится понятной эффективность СП при лечении заболеваний внутренних органов, ЦНС и эндокринной системы. В Институте геронтологии НАМН Украины в течение ряда лет проводилось экспериментальное изучение геропротекторных свойств СП, культивируемой в Украине. Было показано, что курсовое введение СП достоверно увеличивает интегральный показатель — ПЖ экспериментальных животных как при физиологическом, так и при ускоренном старении за счет нормализующего влияния СП на интенсивность процессов пероксидации липидов и активность системы АО-защиты [53]. В наших экспериментах использовалось курсовое скормливание животным препарата СП из расчета 500 мг на 1 кг массы тела в сутки на протяжении 30 сут после однократного *R*-облучения в сублетальной дозе.

Низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона. Биологические объекты любого уровня организации генерируют собственное НЭМИ ММД, а также реагируют на внешнее воздействие такого [66]. Существует уникальная особенность взаимодействия внешнего НЭМИ ММД с биологическим объектом. В то время, как при воздействии практически всех средовых факторов на организм нарастание интенсивности воздействия сопровождается усилением отклонений параметров функциональной активности клеток, тканей, органов, систем от "физиологического" уровня, в механизме влияния НЭМИ ММД на биообъекты уникальной особенностью является возможность его резонансного взаимодействия с эндогенным НЭМИ ММД биообъекта. Это явилось объективной предпосылкой для разработки методов использования данного вида излучения с целью направленной коррекции (нормализации) параметров гомеостаза организма независимо от вектора отклонений, обусловленного патологией (повреждением) [10, 18].

Гипоксическое воздействие. В радиобиологии известен так называемый "кислородный эффект" — явление усиления поражающего действия ИИ в присутствии O_2 во время облучения. Иными словами, кислородным эффектом называют радиосенсибилизирующее действие кислорода. На практике кислородным эффектом часто называют также радиозащитное действие гипоксии. Кислородный эффект является универсальным явлением и наблюдается при облучении различных объектов — целых организмов, клеток и простых модельных систем.

Поэтому одним из методов предотвращения или уменьшения негативных последствий воздействия на организм вредных средовых факторов, включая ИИ, химических агентов, физических нагрузок, высоких или низких температур и др. является гипоксическое воздействие, повышающее общую неспецифическую резистентность здорового и больного организма. К числу гипоксических воздействий относится и гипокситерапия (другие определения — прерывистая нормобарическая гипоксия, гипоксическая тренировка (ГТ), интервальная гипоксическая тренировка (ИГТ) и др. [7]. Результаты исследований особенностей

гипоксического воздействия на облученный организм, выполненных в лаборатории радиобиологии, были учтены при разработке соответствующих Методических рекомендаций Министерства здравоохранения Украины — "Технологія підвищення резистентності організму за допомогою гіпоксітерапії" (2000) [5], обобщены во множестве публикаций [8, 11, 35, 40, 44, 49, 51, 55, 85], легли в основу декларационных патентов Украины [33, 55].

Ведущим, наиболее весомым транскрипционным регулятором генов млекопитающих, ответственным за развитие реакций на недостаток O_2 , является кислородчувствительный белковый комплекс — фактор, который индуцируется гипоксией (*Hypoxia-Inducible Factor* — *HIF*). Установлено, что этот транскрипционный фактор регулирует экспрессию свыше 100 генов-мишеней, которые, в свою очередь, обеспечивают широкий диапазон таких процессов, как эритропоэз, транспорт глюкозы, гликолиз, окислительное фосфорилирование, свободнорадикальные процессы (СР-процессы), ангиогенез, метаболизм железа, репарацию, процессы роста, дифференциации и пролиферации клеток, апоптоз, аутофагию и др. [95, 96].

HIF является гетеродимерным транскрипционным комплексом, который состоит из кислородчувствительных α -субъединиц (*HIF-1 α* , *HIF-2 α* или *HIF-3 α*) и конститутивной β -субъединицы. В литературе встречаются лишь единичные работы, посвященные изучению "поведения" разных субъединиц *HIF* в условиях нормоксии или умеренной непродолжительной гипоксии [82, 93]. Вот почему изучение молекулярно-генетических аспектов ответов на гипоксию, а именно особенностей экспрессии и функциональной роли системы *HIF*, в частности, субъединицы *HIF-3 α* в различных тканях может дать возможность предложить принципиально новые подходы к профилактике и коррекции повреждений, которые являются следствием радиоиндуцированного оксидативного стресса, а также раскрыть некоторые особенности радиопротекторного влияния ИГТ.

Кораргин. В Институте геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины был разработан новый комбинированный препарат "Кораргин", в состав которого в качестве действующих веществ входят предшественник эндотелиального расслабляющего фактора оксида азота — *L*-аргинин, повышающий продукцию эндогенного NO, и инозин, улучшающий метаболические процессы в миокарде.

Кверцетин. Благодаря полезной биологической активности относительно здоровья человека последние десятилетия привлекает внимание группа полифенольных соединений, содержащих уникальную структуру $C_6-C_3-C_6$ (структуру дифенилпропана), так называемые "флавоноиды" [70, 92]. Более 4000 видов флавоноидов было выделено из натурального растительного сырья [80, 98].

Одним из таких природных биофлавоноидов, выделенных из натурального растительного сырья, является кверцетин [69, 72, 79]. Ключевым свойством кверцетина является его АО-активность, то есть способность инактивировать свободные радикалы (СР) и ингибировать

процессы ПОЛ, белков, нуклеиновых кислот и других соединений [81, 83, 88, 90].

Кверцетин проявляет свойства модулятора различных ферментов, которые участвуют в деградации фосфолипидов (фосфолипаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), которые влияют на ВР-процессы и отвечают за биосинтез в клетках NO, протеиназ и др.

Важным фактором, определяющим кардиопротекторные свойства кверцетина, является его способность повышать содержание NO в тканях сердца [89]. Наиболее эффективные сочетания кверцетина с другими АО, в первую очередь с аскорбиновой кислотой, обеспечивают синергизм их действия. Поступление вместе с аскорбиновой кислотой достаточного количества кверцетина препятствует ее окислению и необратимому разрушению, что значительно снижает потребность организма в витамине С.

Кверцетин защищает аскорбиновую кислоту от чрезмерного окисления, сохраняя ее биологическую активность, способствует транспорту и депонированию аскорбиновой кислоты, увеличивает ее накопление в надпочечниках, печени и других органах и одновременно замедляет выведение ее из организма, укрепляет стенки капилляров, проявляя синергизм с аскорбиновой кислотой. Совместно с ней кверцетин тормозит активность гиалуронидазы, благодаря чему стабилизируется межклеточное пространство, снижается проницаемость стенки капилляров и уменьшается их ломкость.

Цыгапан. В Медицинском радиологическом НЦ РАМН и НИИ геронтологии Минздравсоцразвития РФ разработана биологически активная добавка (БАД) "Цыгапан", которая в первую очередь действует на углеводный и липидный обмены, и способствует выведению радионуклидов. БАД "Цыгапан" содержит 63 макро и микроэлементов, в том числе такие, которые способствуют АО-защите организма (селен, молибден), регуляции углеводного обмена (марганец, хром, ванадий, литий), регуляции функционирования ССС (калий, натрий, магний), 12 витаминов, среди которых оказывающие антиоксидантное действие (витамины С и Е), 20 аминокислот, среди которых 7 незаменимых [74, 75]. Положительные эффекты применения БАД "Цыгапан" доказаны при широком диапазоне метаболических нарушений при различных формах патологии и действия неблагоприятных факторов среды, включая радиоиндуцированную патологию [62, 63, 74, 75].

Нами получены данные о разнообразных радиопротекторных эффектах при использовании Цыгапана в экспериментах на животных, подвергнутых R-облучению в сублетальной дозе [40, 42, 71].

Тионитрозильный комплекс железа (ТНЖ). Одним из значительных достижений науки последних десятилетий, было открытие монооксида азота (NO) как важнейшего полифункционального регулятора разнообразных физиологических процессов *in vivo*, включая нейротрансмиссию, регуляцию иммунной системы, регуляцию кровяного давления, релаксацию гладких мышц, агрегацию тромбоцитов, цитотоксическое действие макрофагов и др. [94, 95]. Существенная роль в регуляции со-

судов отводится их эндотелию. Из всех факторов, синтезируемых эндотелием, наиболее существенная роль в регуляции основных его функций принадлежит фактору релаксации — оксиду азота [95]. NO является основным стимулятором образования цГМФ, что уменьшает содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах и в конечном итоге приводит к антиагрегатному, противосвертывающему и вазодилаторному эффектам; модулирует высвобождение вазоактивных медиаторов, блокирует окисление липопротеинов низкой плотности, подавляет адгезию моноцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке и др. В условиях воздействия ИИ именно NO-продуцирующая функция эндотелия оказывается наиболее уязвимой по причине высокой нестабильности молекулы NO, являющейся по своей природе свободным радикалом. С возрастом синтез NO снижается, кроме того, усиливается чувствительность сосудистой стенки к действию сосудосуживающих факторов. Поэтому перспективен поиск терапевтических возможностей восстановления радиационно-индуцированных нарушений функции эндотелия. В наших экспериментах был использован синтетический донор NO: тионитрозильный комплекс железа (ТНКЖ) $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ синтезированный в ГУ ИПХФ РАН (Черноголовка, РФ).

Изменения функций и регуляции, обусловленные воздействием ИИ. Возрастные особенности. Их коррекция

В данном разделе работы обобщены результаты использования нами вышерассмотренных методов предотвращения или уменьшения негативных последствий воздействия ИИ на организм.

Продолжительность жизни. При однократном воздействии ИИ в сублетальной дозе (5 Гр) 2-недельная ИГТ перед облучением оказывала радиопротекторный эффект: в группе крыс, облученных без предварительной ИГТ в течение 17 сут после облучения погибло 55 % животных, тогда как в группе крыс, облученных после ИГТ, погибло только 30 % животных.

Стресс. Один из фрагментов исследований был посвящен изучению действия ИИ на нейрогуморальную регуляцию функций организма и показатели системы ПОЛ ряда органов и тканей в условиях стресса. Исследовали различные модели стресса (ситуационный, холодовой), а также сочетанное воздействие на организм нерадиационного стресса и ИИ [9, 39, 23, 43, 19, 50]. Установлено, что в условиях хронического ситуационного стресса происходило значительное повышение концентрации 11-ОКС в плазме крови взрослых и старых крыс. Повышение концентрации 11-ОКС в плазме крови у взрослых, в отличие от старых, осуществлялось за счет усиления секреторной активности коры НП. Хроническое R-облучение привело к усилению процессов ПОЛ в НП и снижению МП спонгиоцитов старых крыс и не изменило эти показатели у взрослых. Исследования показали, что в условиях хронического R-облучения старые животные оказались более радиочувствительными, чем взрослые. Ситуационный стресс оказал более существенное воздействие, чем хроническое R-облучение на физическую вы-

носливость, поведенческие реакции и на реакцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) у животных обеих возрастных групп. ИГТ животных, подвергнутых *R*-облучению или инкорпорации цезия-137, предотвращала снижение реактивности изолированных НП на АКТГ.

Кора надпочечников. Большое внимание в работах лаборатории было уделено исследованию особенностей функционирования коры НП после воздействия ИИ и возрастным аспектам данной проблемы [44, 46, 47, 24, 48, 50, 52, 97].

Установлено, что в разные сроки после однократного воздействия *R*-облучения в сублетальных дозах реакция коры НП взрослых животных была более выраженной, чем у старых. Так, через 1 час после облучения уровень 11-ОКС в крови и интенсивность базальной секреции 11-ОКС изолированными НП взрослых крыс, в отличие от старых, повышалась. Через 1 сут после облучения уровень 11-ОКС в крови взрослых животных понижался, а у старых не изменялся. Через 1 мес после облучения у взрослых животных, в отличие от старых, выявлено снижение реактивности коры НП на действие АКТГ *in vitro*.

Общей закономерностью динамики изменений глюкокортикоидной функции (ГКФ) НП в условиях хронического облучения организма в малых дозах является первичная ее активация, длительность которой определяется условиями облучения (доза, режим облучения) и видовыми особенностями объекта исследования, подвергнутого лучевому воздействию, с последующим восстановлением или дальнейшим временным или необратимым снижением функции ниже "исходного" физиологического уровня [59]. Имеются данные о снижении ГКФ коры НП вследствие хронического низкодозового лучевого воздействия без предварительной ее активации.

Исследованы особенности ГКФ коры НП и мембранного потенциала спонгиозитов крыс после воздействия ИИ в малых дозах различной длительности [52]. При длительности хронического эксперимента 1,5 мес ежедневная разовая доза составляла, 0,85 сГр (суммарная 0,38 Гр); при длительности 8 или 15 мес животных облучали 3 раза в неделю при разовой дозе 8,8 сГр (суммарные дозы, соответственно, 8,45 и 15,84 Гр.

В результате хронического *R*-облучения в малой дозе в течение 1,5 мес уровень глюкокортикоидов (ГК) в крови и их базальная секреция изолированными НП не были изменены, тогда как реактивность железы на действие АКТГ *in vitro* была снижена. Более продолжительное хроническое *R*-облучение (8 или 15 мес) вызывало более глубокое угнетение ГКФ коры НП: снижение уровня базальной секреции 11-ОКС изолированными НП и их реактивности на АКТГ *in vitro*, а при длительности облучения 15 мес и к снижению концентрации ГК в крови. Уменьшение базальной секреции 11-ОКС изолированными НП животных, подвергнутых хроническому воздействию *R*-облучения на протяжении 8 или 15 мес, сопровождалось деполаризацией плазматической мембраны спонгиозитов.

Указанные изменения показателей функционального состояния НП сопровождались активацией ПОЛ в постядерной и постмитохондриальной фракциях гомогенатов тканей сердца, почек и печени облученных животных. Поскольку активация ПОЛ приводит к мобилизации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), вследствие чего развивается гиперсекреция ГК, обладающих АО-активностью, вышеприведенные результаты позволяют сделать вывод о том, что в условиях длительного воздействия ИИ на организм ГГНС теряет способность к активации под влиянием усиления процессов ПОЛ, и это может быть одним из патогенетических механизмов снижения ее адаптационных возможностей.

Курсовое скармливание препарата СП оказывало выраженное радиопротекторное воздействие: восстановление базальной секреции 11-ОКС изолированными НП облученных животных, их реактивность на АКТГ, восстановление концентрации ГК в крови, восстановление МП спонгиоцитов до уровня контроля. Аналогичные радиопротекторные эффекты выявлены и при использовании НЭМИ ММД и ИГТ [13, 27, 42, 45].

Щитовидная железа. Старение крыс сопровождается увеличением массы ЩЖ: у интактных старых животных она на 70 % больше, чем у интактных взрослых. При этом в плазме крови старых крыс наблюдается достоверное снижение уровня T_4 (на 43 %) и уровня T_3 (на 70 %) по сравнению со взрослыми животными. У старых крыс показатели удельной секреции T_4 и T_3 были достоверно снижены по сравнению с аналогичными показателями у взрослых животных (на 41 % и 55 %, соответственно). Однократное R -облучение в сублетальной дозе не влияло на массу ЩЖ у животных обеих возрастных групп. У взрослых крыс через 24 ч после облучения установлено достоверное снижение как уровня T_4 в крови, так и показателя удельной секреции T_4 . Уровень T_3 в крови, как и показатель удельной секреции T_3 , не изменялись по сравнению с контролем. У старых животных через 24 ч после облучения происходило достоверное повышение уровня T_4 (на 39 %) в плазме крови и тенденция к повышению показателя удельной секреции T_4 , тогда как уровень T_3 и показатель удельной секреции T_3 не изменялись в крови [36, 41, 85]. Проведение ИГТ перед облучением предотвращало указанные изменения уровней тиреоидных гормонов у животных обеих возрастных групп.

Нами было исследовано влияние НЭМИ ММД на поглощение йода органной культурой ЩЖ новорожденных поросят [87]. Инкубированную культуру клеток ЩЖ подвергали воздействию электромагнитного КВЧ-излучения (аппарат "Гармония-КВЧ-БОС", частота 53,6 ГГц, мощность 0,17 мВт, время экспозиции — 10 или 90 мин) и после этого вносили в инкубационную среду раствор йода-131 (74 кБк/мл) на 90 минут. Подсчет уровня поглощения J -131 клетками ЩЖ позволил установить его снижение, пропорциональное времени воздействия КВЧ-излучения: после 10-минутного облучения он составлял 86,3 % от уровня в контроле, а через 90 мин — 74,2 %. Эти данные свидетель-

ствуют о положительном влиянии КВЧ-излучения на йодконцентрирующую функцию ЩЖ и могут служить экспериментальным обоснованием использования КВЧ-излучения в комплексной терапии интоксикации радиойодом в качестве радиопротекторного воздействия.

Метаболический синдром. В значительной степени темп старения определяется заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) и развитием метаболического синдрома (МС) [68]. В динамике послеаварийных лет многими исследователями отмечалось существенное увеличение среди пострадавших, особенно у участников ликвидации последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС, частоты основных заболеваний системы кровообращения, их осложнений и смертности от них [64].

Согласно клиническим и экспериментальным данным МС приводит к снижению адаптационных возможностей организма: значительно ухудшает функциональное состояние различных органов и систем, влияет на состояние нервной системы, поведенческие реакции и когнитивные функции; снижает работоспособность, и др. Метаболические последствия аварии на ЧАЭС, выявленные у ее ликвидаторов и среди населения, проживающего на загрязненной радионуклидами территории, повышают риск возникновения МС, являющегося признаком ускоренного старения организма. Интегральный и парциальный биологический возраст лиц, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС, существенно опережает популяционный стандарт, что является неоспоримым доказательством ускорения у них процессов старения. МС рассматривается как один из клинических исходов пострadiaционной эндокринопатии у участников ЛПА на ЧАЭС.

В наших исследованиях было показано, что однократное облучение в сублетальных дозах приводило к развитию проявлений МС у старых крыс: повышало ИР организма, уровни глюкозы и HbA_{1c} в крови, массу тела животных; уменьшало реакционную способность аорты на действие НА; у взрослых крыс наблюдалась гипоинсулинемия, повышение уровня HbA_{1c} в крови, снижение уровней СМ NO в крови, в тканях аорты и сердца. У старых облученных крыс гипоксическое воздействие предотвращало развитие проявлений МС: повышение ИР, гипергликемию, повышение уровня HbA_{1c} в крови; восстанавливало способность аорты к сокращению на действие НА, увеличивало вазодилататорный эффект Инс и НПН и уровень NO_2 -анионов в ткани сердца. Кораргин оказывал вазопротекторное влияние на старых облученных крыс: повышал чувствительность стенки аорты на действие вазодилаторов АХ, Инс и НПН [29, 32, 33, 54, 57, 59].

Реактивность сосудов. Артериальная гипертензия и ИР занимают ведущее место среди отдаленных последствий воздействия ИИ на регуляцию сосудистого тонуса и ассоциируются с развитием тяжелой кардиоваскулярной патологии. В связи с этим исследование изменений сосудистой реактивности, обусловленных этим воздействием, является актуальным экспериментальным подходом в поиске средств кардио- и вазо-протекторного действия, в частности, фармакологической коррекции пострadiaционных нарушений. Значительное внимание в работах

лаборатории было уделено исследованию особенностей регуляции сосудистого тонуса после воздействия на организм ИИ и возрастным аспектам данной проблемы. Исследованы особенности сосудистой реактивности при различных моделях облучения и использования радиопротекторных средств [12, 14, 20, 21, 22, 28, 30, 37, 38, 49].

Через 30 сут после облучения взрослых крыс в дозе 5 Гр существенно снижалась (на 49,6 %) констрикторная реакция СГА на НА [21, 22, 49]. При облучении в ГУ констрикторная реакция оставалась, по-прежнему, сниженной по сравнению с контролем (на 41,1 %). Констрикторная реакция СГА старых облученных крыс на норадреналин, как и у взрослых животных, была достоверно меньше, чем в контроле (на 53,8 %). Вместе с тем, сокращение СГА старых крыс, облученных в ГУ, более чем в два раза (на 126 %) превышало констрикторную реакцию на НА сосудистых препаратов облученных животных, не подвергавшихся воздействию гипоксии, и практически не отличалось от таковой в контроле. Таким образом, ГУ во время облучения у старых крыс предотвращало возникновение нарушений констрикторного потенциала сосудистой стенки.

Аналогичное радиопротекторное влияние на измененную реактивность СГА и мезентериальной артерии через 30 сут после однократного R-облучения оказывало курсовое применение БАД "Цыгапан", в том случае, когда оно применялось после облучения. Эти данные об особенностях радиопротекторного эффекта цыгапана (применение после облучения) могут представлять интерес для соответствующих клинических исследований [40, 42, 71].

Через 30 сут после облучения расслабление активированных НА препаратов СГА взрослых животных под влиянием эндотелийнезависимого вазодилататора АХ было на 29,5 % большим, чем в контроле, что свидетельствует о повышении чувствительности сосудистой стенки к АХ. При действии АХ на СГА взрослых животных, облученных в ГУ, дилаторная реакция не отличалась от таковой в контроле, то есть ГУ предотвращали повышение чувствительности сосудистой стенки к дилаторному действию АХ. Никаких изменений дилаторных реакций препаратов СГА старых животных, облученных в нормоксических или гипоксических условиях не выявлено.

Уровни глюкозы и инсулина в крови. Толерантность к глюкозе. Инсулинорезистентность. Значительное внимание в исследованиях лаборатории было уделено изучению радиоиндуцированных изменений уровня глюкозы и Инс, особенностей изменений толерантности к глюкозе, ИР [41, 25, 26, 29, 33, 34, 51, 54, 55, 56, 86]. Развитие ИР является одним из серьезных последствий воздействия ИИ на организм [61].

У взрослых и старых крыс через 2 сут после облучения в сублетальной дозе уровни глюкозы в крови не изменены по сравнению с исходными. Уровень Инс у взрослых достоверно повышен (на 37,9 %), у старых — не изменяется. Облучение в гипоксических условиях (ГУ) не влияя на уровень глюкозы, предотвращало повышение уровня Инс в крови у взрослых животных. На фоне неизменных уровней глюкозы

в крови у взрослых и старых животных, толерантность к глюкозе (проба со стандартной сахарной нагрузкой) у взрослых крыс через 2 сут после облучения, а у старых — через 3 сут, была достоверно понижена по сравнению с контролем [51]. Показатели индексов ИР (*НОМА*, *Matsuda*) свидетельствуют о развитии радиационно-обусловленной ИР. Облучение животных в ГУ предотвращало снижение толерантности к глюкозе у животных обеих возрастных групп и развитие ИР. Через 4 и 17 сут после облучения в крови взрослых крыс уровень глюкозы был повышен и наблюдалась тенденция к снижению уровня Инс. У старых крыс в этот срок после облучения был повышен почти вдвое по сравнению с контролем уровень HbA_{1c} . Проведенная перед облучением ИГТ предотвращала указанные изменения [56, 58]. Через 30 сут после облучения у взрослых животных уровень глюкозы не был повышен, но продолжалась выраженная тенденция к снижению уровня Инс [29, 33]. У старых облученных крыс уровень глюкозы и ИР были достоверно повышены, но отсутствовали изменения уровня Инс.

Система оксида азота. Важную роль в стрессорных и адаптационных реакциях организма на действие повреждающих факторов играет система оксида азота (NO). Повышение напряжения NO-продуцирующих систем способствует формированию адаптационных реакций при различных экстремальных воздействиях и может быть основой адаптационной устойчивости к гипоксии, ишемии миокарда, тепловому шоку [95]. Адаптационная реакция NO-продуцирующих систем на действие ИИ исследована недостаточно.

Через 17 сут после облучения уровень NO_3^- -анионов и сумма уровней СМ NO в крови и ткани аорты взрослых крыс, уровни NO_2^- - и NO_3^- -анионов в ткани сердца старых животных, снижены. Через 30 сут после облучения в сублетальной дозе у взрослых крыс достоверно снижены уровни NO_2^- - и NO_3^- -анионов в крови, в ткани аорты и NO_2^- -анионов в ткани сердца. У старых облученных крыс снижены уровни NO_2^- -анионов в ткани аорты и уровни NO_2^- - и NO_3^- -анионов в ткани сердца. Облучение в ГУ а также курсовое применение кораргина (30 сут) после облучения предотвращало развитие указанных изменений системы NO [35].

Указанные радиоиндуцированные изменения системы NO предотвращались, также с помощью курсового (30 сут) введения ТНКЖ после однократного R-облучения [14, 15].

Система ПОЛ и ферментов АО-защиты. Выявлены эффективные радиопротекторные свойства препарата "Кораргин". Через 4, 17 и 30 сут после однократного R-облучения в сублетальной дозе выявлена активация системы пероксидации липидов и снижение активности ферментов АО-защиты (кровь, ткань печени). Курсовое применение кораргина (30 сут) после облучения предотвращало развитие указанных изменений.

У взрослых крыс, облученных в сублетальной дозе, курсовое применение кораргина предотвращало: снижение уровней NO_2^- - и NO_3^- -анионов в ткани аорты и NO_2^- -анионов в ткани сердца; активацию процессов ПОЛ и снижение активности ферментов АО-защиты; уменьшение вазоконстрикторной реакции сосудов на действие НА и радиационно-

индуцированную гипоинсулинемию. У старых облученных крыс введение в рацион кораргина предотвращало: снижение уровня NO_2^- -анионов в ткани аорты и повышало уровни NO_2^- - и NO_3^- -анионов в ткани сердца, повышение ИР, а также оказывало благоприятное влияние на вазодилататорные реакции, что позволяет рекомендовать препарат "Кораргин" в качестве вазопротектора в комплексной терапии облученных лиц старшего возраста.

Результаты исследования возможности предотвращения ряда метаболических последствий однократного воздействия *R*-облучения на экспериментальных животных в сублетальных дозах с помощью ТНКЖ обобщены в ряде публикаций лаборатории как в отечественных материалах [14, 15], так и в материалах научных форумов США [77, 78, 84].

Экспрессия мРНК *HIF-1α* и *HIF-3α* в ткани сердца. Исследовали влияние ИГТ, предшествовавшей однократному *R*-облучению в дозе 5 Гр, на изменения экспрессии мРНК субъединиц транскрипционного фактора *HIF* (*HIF-1α* и *HIF-3α*) в тканях сердца через 17 сут после облучения [12]. Установлено, что в условиях нормоксии экспрессия субъединиц мРНК *HIF-1α* и *HIF-3α* в ткани сердца старых крыс повышена (в 90 и 7 раз, соответственно) по сравнению со взрослыми. ИГТ приводила к снижению экспрессии мРНК обеих субъединиц *HIF* в ткани сердца животных обеих возрастных групп. Через 17 сут после облучения у взрослых крыс наблюдалась более выраженная реакция системы транскрипционного фактора *HIF*, чем у старых, о чем свидетельствуют разнонаправленные изменения уровня экспрессии мРНК субъединицы *HIF-3α* и снижение соотношения экспрессии мРНК *HIF-3α/HIF-1α* в ткани сердца взрослых облученных животных. Предварительная перед облучением ИГТ приводила к противоположной реакции системы транскрипционного фактора *HIF* у облученных животных в зависимости от возраста: у взрослых крыс — значительно ее активировала, у старых — существенно угнетала. Значительное снижение экспрессии мРНК *HIF-1α* в ткани сердца старых крыс, облученных после предварительной ИГТ, может иметь существенное положительное значение, поскольку с возрастом повышение концентрации *HIF-1α* является одной из причин снижения способности клетки производить энергию.

В целом представленные обобщенные результаты исследований, выполненных в лаборатории радиобиологии, свидетельствуют о следующем. Воздействие ИИ оказывает негативное воздействие на функциональную активность исследованных органов и систем, особенности их нейрогуморальной регуляции независимо от возраста животных. Степень выраженности негативных последствий воздействия ИИ связана с дозой облучения и сроками после облучения, в которые производится исследование облученных животных. Установлена возможность предупреждения или коррекции с помощью использованных средств негативных, радиационно-обусловленных изменений ряда биохимических, молекулярно-биологических и физиологических, показателей организма у взрослых и старых облученных крыс. Некоторые из по-

лученных результатов могут служить основой для клинической апробации с целью повышения как неспецифической резистентности организма, так и в комплексе радиопротекторной терапии.

Сотрудничество. Лаборатория радиобиологии плодотворно сотрудничает с научными коллективами ближнего зарубежья: Институтом химической физики РАН (Черноголовка), Институтом радиобиологии Национальной академии наук Беларуси (Гомель). Результаты исследований лаборатории представлены в материалах зарубежных научных форумов (США — 2015–2017 гг.; Беларусь — 2002–2018 гг., 22 публикации).

Результаты исследований лаборатории радиобиологии обобщены более, чем в 450 публикациях в материалах отечественных и зарубежных научных форумов, оформлены в виде нескольких декларационных патентов Украины.

Диапазон недостаточно исследованных проблем и перспективных направлений в области радиационной геронтологии достаточно широк. Это, в частности:

- особенности изменений радиорезистентности организма и парциальной радиорезистентности тканей, органов, систем в динамике онтогенеза;
- возрастная динамика про- и антиоксидантного гомеостаза, влияние воздействия на него ИИ, возможности предотвращения радиоиндуцированных нарушений;
- механизм развития радиоиндуцированных нарушений функционального состояния системы оксида азота (в т.ч. активности ферментов, экспрессии генов eNOS iNOS), возможности их предупреждения фармсоединениями-предшественниками (типа кораргина) или донорами NO (типа ТНКЖ), возрастные особенности;
- механизм повышения ИР, обусловленного воздействием ИИ, возрастные особенности этого процесса и возможности его предотвращения;
- механизм развития радиоиндуцированных структурных изменений костной ткани, характерных для старения скелета и развития остеопороза;
- эпигенетические реакции клеток на действие ионизирующей радиации;
- механизмы развития и последствия лучевых повреждений гемопоэтических стволовых клеток, онтогенетические особенности, методы предупреждения;
- разработка комплексных соединений, обладающих радио- и геропротекторными свойствами.

Изучение радиоиндуцированных повреждений и механизмов их развития на различных уровнях биологической организации — молекулярном, клеточном, тканевом, органном, системном, организменном — и на различных этапах онтогенеза важно как с общебиологической точки зрения, так и в контексте разработки способов их коррекции или предотвращения. Значимость таких исследований заключается в экспе-

риментальном обосновании методов предупреждения или уменьшения негативных изменений адаптационных возможностей организма, вызванных радиационно-обусловленными и возрастными метаболическими нарушениями, которые в перспективе, после клинического исследования, могут быть использованы для профилактики или коррекции снижения адаптационных возможностей организма с учетом возрастных особенностей.

Список использованной литературы

1. Александров С. Н. Патогенез сокращения продолжительности жизни облученных биологических объектов. — Проблемы радиационной геронтологии. — М.: Атомиздат, 1978. — С. 193–207.
2. Ахаладзе Н. Г. Оценка темпа старения, состояния здоровья и жизнеспособности человека на основе определения биологического возраста: Дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2007. — 288 с.
3. Барабой В. А., Сутковой Д. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. — Киев: Наук. думка, 1977. — 420 с.
4. Барабой В. А., Орел В. Э., Карнаух И. М. Перекисное окисление липидов и радиация. — К.: Наук. думка, 1991. — 256 с.
5. Березовський В. А., Горбань Є. М., Левашов М. І., Сутковий А. Д. Технологія підвищення резистентності організму за допомогою гіпокситерапії: метод. рекомендації. — Київ, 2000. — 24 с.
6. Войтенко В. П., Писарук А. В., Кошель Н. М. Интегративна радіоекологія (демографічні моделі). — К.: Фенікс, 2013. — 244 с.
7. Горанчук В. В., Сапова Н. И., Иванов А. О. Гипокситерапия. — СПб.: ООО "ЭЛБИ-СПб", 2003. — 536 с.
8. Горбань Е. Н. Влияние гипоксии на функциональное состояние организма крыс разного возраста, подвергнутых R-облучению // Пробл. старения и долголетия. — 2016. — **25**, № 3. — С. 401–425.
9. Горбань Е. Н. Комментарии к статье С. П. Ситько Фундаментальные проблемы биологии с позиций квантовой физики живого // Фізика живого. — 2001. — **9**, № 2. — С. 18–32.
10. Горбань Е. Н., Барабой В. А. Эндокринные механизмы радиационного стресса // Арх. клин. экспер. мед. — 1999. — **8**, № 2. — С. 210–215.
11. Горбань Е. Н., Древицкая Т. И., Топольникова Н. В., Маньковская И. Н. Экспрессия мРНК HIF-1α и HIF-3α в ткани сердца взрослых и старых крыс после интервальной гипоксической тренировки и рентгеновского облучения // Пробл. старения и долголетия. — 2015. — **24**, № 1. — С. 3–13.
12. Горбань Е. Н., Кольтовер В. К., Утко Н. А. и др. Коррекция донором монооксида азота некоторых радиоиндуцированных изменений метаболизма у крыс // Мат-лы междунар. науч. конф. "Радиобиология: минимизация радиационных рисков" (Гомель, 29–30 сентября 2016 г.). — Гомель: Ин-т радиобиологии, 2016. — С. 45–50.
13. Горбань Е. Н., Купраш Л. П., Горбань Н. Е. Спирулина: перспективы использования в медицине // Лік. справа. Врачеб. дело. — 2003. — № 7. — С. 100–110.
14. Горбань Е. Н., Купраш Л. П., Юрженко Н. Н. и др. К вопросу о применении спирулины при ускоренном старении: Мат-ли II науч.-практ. конф. з міжнар. участю "Прискорене старіння та шляхи його профілактики". — Одеса, 2001. — С. 138.

15. Горбань Е. Н., Паршиков А. В. Коррекция кверцетином радиоиндуцированных изменений реактивности изолированных сосудов крыс: Мат-лы междунар. науч. конф. "Радиобиология: вызовы XXI века". — Гомель: Ин-т радиобиологии, 2017. — С. 51–53.
16. Горбань Е. Н., Паршиков А. В. Коррекция цыгананом радиоиндуцированных изменений реактивности изолированных сосудов крыс: Мат-лы междунар. науч. конф. "Радиобиология: минимизация радиационных рисков". — Гомель: Ин-т радиобиологии, 2016. — С. 50–55.
17. Горбань Е. Н., Скрипник Ю. А., Яненко А. Ф. Микроволновые поля и излучения человека: новые возможности для практической медицины // Пробл. медичної науки та освіти. — 2003. — № 1. — С. 34–38.
18. Горбань Е. Н., Сутковой Д. А., Топольникова Н. В. Свободнорадикальные реакции в тканях мозга и надпочечниках взрослых и старых крыс, подвергнутых воздействию хронического радиационного и нерадиационного стресса: Мат-лы II наук.-практ. конф. з міжнародн. участю "Прискорене старіння та шляхи його профілактики". — Одеса, 2001. — С. 76.
19. Горбань Е. Н., Сыкало Н. В., Подьяченко Е. В. Влияние ионизирующего излучения на тонус сосудистой стенки крыс разного возраста // Пробл. старения и долголетия. — 2010. — 19, № 3. — С. 226.
20. Горбань Е. Н., Сыкало Н. В., Подьяченко Е. В. Влияние кораргина на реактивность изолированной аорты взрослых и старых облученных крыс // Лік. справа. Врачеб. дело. — 2012. — № 1–2. — С. 116–123.
21. Горбань Е. Н., Сыкало Н. В., Подьяченко Е. В. Возрастные особенности изменений сосудистой реактивности крыс при действии ионизирующего излучения // Одеський мед. журн. — 2010. — № 3. — С. 3–8.
22. Горбань Е. Н., Сыкало Н. В., Подьяченко Е. В. Реактивность изолированных сегментов грудной аорты крыс разного возраста через 1 мес после рентген-облучения в условиях гипоксии // Пробл. старения и долголетия. — 2012. — 21, № 2. — С. 153–162.
23. Горбань Е. Н., Топольникова Н. В. Возрастной аспект влияния хронического облучения и хронического ситуационного стресса на адаптационные возможности организма. Экологическая антропология // Мат-лы. IX Междунар. науч.-практ. конф. "Экология человека в постчернобыльский период" (Минск, 27–29 сентября 2001 г.). — Минск: Дзеці Чарнобыля, 2002. — С. 303–307.
24. Горбань Е. Н., Топольникова Н. В. Изменения глюкокортикоидной функции коры надпочечников под влиянием ионизирующей радиации и их коррекция // Пробл. эндокринної патології. — 2004. — № 2. — С. 83–90.
25. Горбань Е. Н., Топольникова Н. В., Осипов Н. В. Возрастные особенности инсулинорезистентности крыс, обусловленной ионизирующим излучением // Пробл. старения и долголетия. — 2011. — 20, № 3. — С. 311–315.
26. Горбань Е. Н., Топольникова Н. В., Осипов Н. В. Возрастные особенности радиационных изменений толерантности организма к глюкозе, уровня глюкокортикоидов в крови и показателей ПОЛ на фоне острого гипоксического воздействия. Экологическая антропология. — Минск: Дзеці Чарнобыля, 2006. — С. 208–213.
27. Горбань Е. Н., Топольникова Н. В., Осипов Н. В. Глюкокортикоидная и инсулинообразующая функции в условиях воздействия малых доз ионизирующего излучения // Пробл. медичної науки та освіти. — 2006. — № 2. — С. 60–64.
28. Горбань Е. Н., Топольникова Н. В., Паршиков А. В., Пупышева Е. В. Влияние инсулина на констрикторную активность изолированных сосудов взрослых

- и старых крыс в ранние и отдаленные сроки после облучения ^{60}Co . Экологическая антропология. — Минск: Дзеці Чарнобыля, 2010. — С. 84–87.
29. Горбань Е. Н., Топольникова Н. В., Подьяченко Е. В., Осипов Н. В. Влияние кораргина на проявления метаболического синдрома у взрослых и старых крыс, подвергнутых воздействию рентгеновского облучения // Лік. справа. Врacheб. дело. — 2011. — № 7–8. — С. 86–91.
 30. Горбань Е. Н., Топольникова Н. В., Подьяченко Е. В., Утко Н. А. Возрастные особенности некоторых проявлений метаболического синдрома, обусловленных однократным облучением в различных дозах // Таврический мед.-биол. вестник. — 2012. — 15, № 3, ч. 1. — С. 73–76.
 31. Горбань Е. Н., Топольникова Н. В., Подьяченко Е. В., Утко Н. А. Влияние различных доз ионизирующего излучения на проявления метаболического синдрома у взрослых и старых крыс: Мат-лы междунар. науч. конф. "Радиация, экология и техносфера". — Минск: Ин-т радиологии, 2013. — С. 43–45.
 32. Горбань Е. Н., Топольникова Н. В., Сутковой Д. А., Сутковой А. Д. Коррекция радиационных изменений системы перекисного окисления липидов и глюкокортикоидной функции надпочечников крыс методом нормобарической гипоксической тренировки. Экологическая антропология: Мат-лы XI Междунар. науч.-практ. конф. "Экология человека в постчернобыльский период". — Минск: Дзеці Чарнобыля, 2004. — С. 457–461.
 33. Горбань Е. Н., Утко Н. А., Подьяченко Е. В. Кораргин корректирует радиоиндуцированные изменения уровней стабильных метаболитов NO и показателей перекисного окисления липидов в тканях крыс разного возраста: Мат. междунар. науч. конф. "Радиобиология: вызовы XXI века", посвящ. 30-летию Ин-та радиобиологии. — Гомель: Ин-т радиобиологии, 2017. — С. 53–55.
 34. Горбань Е. Н., Утко Н. А., Топольникова Н. В., Подьяченко Е. В. Коррекция кораргином радиационно-индуцированных изменений уровней стабильных метаболитов NO и перекисного окисления липидов в крови и тканях крыс разного возраста // Пробл. старения и долголетия. — 2012. — 21, № 3. — С. 266–273.
 35. Горбань Є. М. Вплив іонізуючого опромінення на стан щитовидної залози та перекисне окиснення ліпідів у дорослих і старих шурів з гіпертиреозом. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології: Зб. наук. праць. — Київ: ДІА, 2004. — Вип. 10. — С. 375–380.
 36. Горбань Є. М. Ендокринна система в умовах дії низьких доз іонізуючого опромінення // Укр. радіол. журн. — 1996. — 4, вип. 1. — С. 96–103.
 37. Горбань Є. М., Кольтовер В. К., Утко Н. О. та ін. Радіопротекторні ефекти донора оксиду азоту // Пробл. старения и долголетия. VI Національний конгрес геронтологів і геріатрів України: тези. — 2016. — 25, прилож. — С. 23.
 38. Горбань Є. М., Осипов М. В., Топольникова Н. В. Вплив одноразового R-опромінення на інсулінорезистентність організму шурів різного віку // Одеський мед. журн. — 2008. — № 5. — С. 6–10.
 39. Горбань Є. М., Паршиков О. В. Вплив цигапану на реактивність ізольованих судин шурів, опромінених в сублетальній дозі // Клін. експерим. патол. — 2015. — 14, № 4. — С. 46–50.
 40. Горбань Є. М., Паршиков О. В. Кверцетин запобігає змінам реактивності судин у шурів, опромінених у сублетальній дозі // Клін. експерим. патол. — 2017. — 16, № 2, ч. 2. — С. 112–116.
 41. Горбань Є. М., Пастер

42. Горбань Є. М., Топольнікова Н. В. Адренергічна і холінергічна регуляція глюкокортикоїдної функції надниркових залоз та інсулогенної функції підшлункової залози дорослих і старих щурів у ранні терміни після одноразового опромінення // Одеський мед. журн. — 2006. — № 3. — С. 9–13.
43. Горбань Є. М., Топольнікова Н. В. Вплив гіпоксичного тренування на глюкокортикоїдну функцію надниркових залоз щурів, підданих хронічній дії зовнішнього або внутрішнього опромінення // Укр. радіол. журн. — 2000. — 8, № 3. — С. 262–264.
44. Горбань Є. М., Топольнікова Н. В. Вплив препарату спіруліни на ендокринний статус та систему перекисного окиснення ліпідів опромінених щурів // Укр. радіол. журн. — 2003. — 11, № 1. — С. 83–86.
45. Горбань Є. М., Топольнікова Н. В. Вплив хронічного рентгенівського опромінювання на глюкокортикоїдну функцію надниркових залоз та мембранний потенціал адренокортикоцитів // Укр. радіол. журн. — 1998. — 6, № 2. — С. 206–208.
46. Горбань Є. М., Топольнікова Н. В. Глюкокортикоїдна функція надниркових залоз дорослих і старих щурів у віддалені терміни після одноразового рентгенівського опромінення // Укр. радіол. журн. — 1997. — 5, № 4. — С. 398–400.
47. Горбань Є. М., Топольнікова Н. В. Зміни радіочутливості надниркових залоз при старінні в умовах впливу хронічного рентгенівського опромінення. — 36. наук. праць "Проблеми радіаційної медицини та радіобіології". — Київ: ДІА, 2004. — Вип. 10. — С. 368–374.
48. Горбань Є. М., Топольнікова Н. В. Радіопротекторні ефекти препарату синьо-зеленої водорості спіруліна // Одеський мед. журн. — 2005. — № 5. — С. 20–24.
49. Горбань Є. М., Топольнікова Н. В., Небожжина М. В. Вікові особливості впливу хронічного нерадіаційного та радіаційного стресу на стан кори надниркових залоз щурів // Укр. радіол. журн. — 1998. — 6, № 4. — С. 446–448.
50. Горбань Є. М., Топольнікова Н. В., Осипов М. В. Вікові особливості радіаційних змін інсулінорезистентності організму за умов гіпоксичного впливу // Укр. радіол. журн. — 2010. — 18, № 4. — С. 446–452.
51. Горбань Є. М., Топольнікова Н. В., Осипов М. В. Використання спіруліни як адаптогену за умов антропогенно зміненого середовища // Буковинський мед. вісник. — 2005. — 9, № 4. — С. 152–154.
52. Горбань Є. М., Топольнікова Н. В., Осипов М. В. Спосіб запобігання розвитку інсулінорезистентності організму при дії іонізуючого опромінення: Патент України 59419, МПК (2010) А61Н 31/02. Опубл. 10.05.2011; Бюл. № 9.
53. Горбань Є. М., Топольнікова Н. В., Паршиков О. В., Пушишева О. В. Вплив інсуліну на дилаторну реакцію сегментів легеневої артерії дорослих та старих щурів в ранні та пізні терміни після опромінення (^{60}Co) // Буковинський мед. вісник. — 2009. — 13, № 4. — С. 76–80.
54. Горбань Є. М., Топольнікова Н. В., Под'яченко О. В., Осипов М. В. Вікові особливості проявів метаболічного синдрому у тварин, що зазнали дії іонізуючого опромінення за умов гіпоксичного впливу // Укр. радіол. журн. — 2011. — 19, № 4. — С. 407–413.
55. Горбань Є. М., Топольнікова Н. В., Под'яченко О. В. Вплив інтервального гіпоксичного тренування на вуглеводний обмін дорослих та старих щурів після одноразового опром

57. Горбань Е. М., Утко Н. О., Топольникова Н. В., Под'яченко О. В. Вплив гіпоксичного тренування на вуглеводний обмін та процеси перекисного окиснення ліпідів у тканинах щурів у ранні терміни після одноразового опромінення // Клін. та експерим. патол. — 2012. — **11**, № 4. — С. 53–55.
58. Горбань Е. Н., Утко Н. А., Топольникова Н. В., Подьяченко Е. В. Коррекция кораргином радиационно-индуцированных изменений уровней стабильных метаболитов NO и перекисного окисления липидов в крови и тканях крыс разного возраста // Пробл. старения и долголетия. — 2012. — **21**, № 3. — С. 266–273.
59. Дедов В. И., Дедов И. И., Степаненко В. Ф. Радиационная эндокринология. — М.: Медицина, 1993. — 208 с.
60. Зуева Н. А., Коваленко А. Н., Ефимов А. С., Тронько Н. Д. Ионизирующая радиация и инсулинорезистентность. — К.: Здоров'я, 2004. — 198 с.
61. Иванов А. А., Шандала Н. К., Комлева В. А. и др. Роль минеральной компоненты пищевой добавки "Цыгапан" в радиозащит: Сб. тез. докладов IV Междунар. симпозиума "Биологически активные добавки к пище: XXI век". — Санкт-Петербург. — М.: Миннауки РФ, 2000. — С. 90–92.
62. Калистратова В. С., Булдакова Л. А., Шандала Н. К. и др. Подходы к решению отдаленных последствий при инкорпорации радионуклидов // Здравоохр. Рос. Федерации. — 2000. — № 2. — С. 20–30.
63. Коваленко А. Н., Коваленко В. В. Системные радиационные синдромы. — Николаев: Изд-во НГТУ им. Петра Могилы, 2008. — 248 с.
64. Кузин А. М. Стимулирующее действие ионизирующего излучения на биологические процессы. — М.: Атомиздат, 1977. — 132 с.
65. Кузин А. М. Электромагнитная информация в явлениях жизни // Биофизика. — 2000. — **45**, № 1. — С. 144–147.
66. Кутлахмедов Ю. А. Сходство и различия радиационного поражения и процессов старения многоклеточных систем. Надежность и элементарные события процессов старения биологических объектов. — К.: Наук. думка, 1986. — С. 52–61.
67. *Метаболический синдром* / Под ред. Г. Е. Ройтберг. — М.: "МЕДпресс-информ", 2007. — 224 с.
68. Мохорт М. А., Данова І. В., Мисливець С. О. Фармакодинаміка кверцетину та його лікарських форм // Фармакол. лікарська токсикол. — 2009. — **13**, № 6. — С. 3–7.
69. Савченкова Л. В., Белоусова И. П., Афонина Т. В. Фармакология и перспективы клинического применения биофлавоноидов // Укр. мед. альманах. — 2006. — № 1. — С. 227–232.
70. Утко Н. А., Подьяченко Е. В., Горбань Е. Н. Коррекция цыгапаном радиационно-индуцированных изменений системы ПОЛ и уровней стабильных метаболитов NO при облучении в сублетальной дозе. — Мат-лы междунар. науч. конф. "Радиобиология: "Маяк", Чернобыль, Фукусима Radiobiology: "Mayak", Chernobyl, Fukushima" (Гомель, 24–25 сентября 2015 г.). — Гомель: Ин-т радиобиологии, 2015. — С. 240–243.
71. Флавоноид кверцетин — мощное оружие против комплекса болезней цивилизации // Природная медицина. Medical Nature. — 2013. — № 1. — С. 6–9.
72. Фролькис В. В., Мурадян Х. К. Экспериментальные пути продления жизни. Ленинград: Наука, 1988. — 248 с.
73. Цыганков

76. *Aldoshin S. M., Bezrukov V. V., Gorban E. N.* et al. New agents for anti-aging and anti-radiation therapy based on the binuclear thionitrosyl- iron complexes // *Free Radical Biology and Medicine*. — 2016. — **100**, Suppl. — P. S83–S84.
77. *Aldoshin S. M., Bezrukov V. V., Gorban E. N.* et al. Iron-sulfur [2Fe-2S] nitrosyl complexes as new trend in synthesis of donors of nitric oxide for anti-aging therapy // *Free Radical Biology and Medicine*. — 2017. — **112**, № 1. — P. 54.
78. *Alrawaiq N. S., Abdullah A.* A review of flavonoid quercetin: metabolism, bioactivity and antioxidant properties // *Int. J. Pharm. Tech. Research*. — 2014. — **6**, № 3. — P. 933–941.
79. *Arora R., Gupta D., Chawla R.* et al. Radioprotection by plant products: Present status and future prospects // *Phytother. Res.* — 2005. — **19**. — P. 1–22.
80. *Cotelle N., Bernier J., Catteau J.* et al. Antioxidant properties of hydroxy-flavones // *Free Radical Biology and Medicine*. — 1996. — **20**, № 1. — P. 35–43.
81. *Drevytska T., Dosenko V., Nagibin V., Mankovska I.* HIF-1a, HIF-2a, HIF-3a and HIF-1b mRNA expression changes in different tissues under intermittent training. — Intermittent hypoxia. — New York: Nova Science Publ., 2009. — P. 451–469.
82. *Edremittioğlu M., Andiz M. F., Korkut O.* Quercetin, a powerful antioxidant bioflavonoid, prevents oxidative damage in different tissues of long-term diabetic rats // *Balkan Med. J.* — 2012. — **29**. — P. 49–55.
83. *Gorban E. N., Koltover V. K., Sanina N. A.* et al. Thionitrosyl binuclear iron complexes — a new class of agents for anti-aging therapy // *Free Radical Biology and Medicine*. — 2015. — **87**, № 1. — P. S79.
84. *Gorban E. N., Nebozhyna M. V.* Age-associated influence of ionizing irradiation on lipid peroxidation in hypothyreosis // *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. — 1999. — **32**, № 2. — P. 226.
85. *Gorban E., Topolnikova N., Osipov M., Malash L.* The age peculiarities of radiation changes of insulinresistance of organism under the influence of hypoxia loading // 14th Internat. Congr. Radiation Research ICRR2011. Satellite symposium "The Chernobyl impact on health and environment — a quarter century later". Kyiv, Ukraine. — 2011. — P. 43.
86. *Gorban E. N., Tronko N. D., Pasteur I. P., Nebozhina M. V.* The influence of electromagnetic ultra-high-frequency radiation on absorption of iodine by the organic culture of thyroid gland // *Physics of the alive*. — 1996. — **4**, № 1. — P. 133–136.
87. *Kalender Y., Kaya S., Durak D.* et al. Protective effects of catechin and quercetin on antioxidant status, lipid peroxidation and testis-histoarchitecture induced by chlorpyrifos in male rats // *Environment. Toxicol. Pharmacol.* — 2012. — **33**, № 2. — P. 141–148.
88. *Kook D., Wolf A. H., Yu A. L.* et al. The protective effect of quercetin against oxidative stress in the human RPE *in vitro* // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. — 2008. — **49**, № 4. — P. 1712–1720.
89. *Leopoldini M., Russo N., Chiodo S.* et al. Iron chelation by the powerful antioxidant flavonoid quercetin // *J. Agricult. Food Chem.* — 2006. — **54**, № 17. — P. 6343–6351.
90. *Luckey T. D.* Hormesis with ionizing radiation. — Florida, 1980. — 222 p.
91. *Manach C., Williamson G., Morand C.* et al. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — **81**. — P. 230–242.
92. *Mankovska I. M., Drevytska T. I., Dosenko V. E.* Role of mRNA expression of hypoxia inducible factor subunits in adaptation to hypoxia // *Adapt*

93. *McCleverty J. A.* Chemistry of nitric oxide relevant to biology // *Chem. Rev.* — 2004. — **104**, № 2. — P. 403–418.
94. *Nitric Oxide: Biology and Pathobiology.* — San Diego: Acad. Press, 2000. — 1003 p. (93)
95. *Semenza G. L.* Hypoxia-inducible factor 1 and the molecular physiology of oxygen homeostasis // *J. Lab. Clin. Med.* — 1998. — **131**. — P. 207–214.
96. *Topolnikova N. V., Gorban E. N.* Adrenal glucocorticoid function in early and removed terms after irradiation in adult and old rats // *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie.* — 1999. — **32**, Suppl. 2. — P. 272.
97. *Weiss J.F., Landauer M. R.* Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals // *Toxicology.* — 2003. — **189**. — P. 1–20.
98. *Williams R. J., Spencer J. P. E., Rice-Evans C.* Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? // *Free Radical Biology and Medicine.* — 2004 — **36**, № 7. — P. 838–849.

Поступила 16.07.2018

РАДІОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ГЕРОНТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Є. М. Горбань

Державна установа "Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України", 04114 Київ

Лабораторія радіобіології була створена в Інституті геронтології в 1993 році. Дослідження лабораторії зосереджені на вивченні вікових особливостей негативних наслідків впливу на організм іонізуючого випромінювання (ІВ) і пошуку методів їх попередження або корекції. Використовується широкий діапазон методів моделювання патології і методичних підходів для реєстрації результатів впливу ІВ на організм. В експериментах на тваринах досліджено вікові особливості функціонування деяких органів ендокринної системи в умовах впливу ІВ, особливості змін адаптаційних реакцій організму на поєднаний вплив ІВ і стресу нерадіаційної природи, різні прояви метаболічного синдрому тощо. Досліджено можливість запобігання або корекції радіоіндукованих порушень за допомогою засобів різної природи — мікрохвильового електромагнітного випромінювання низької інтенсивності, препарату синьо-зеленої водорості спіруліни, різних технологій гіпоксичного впливу, препаратів "Кораргін" і "Кверцетин", біологічно активної добавки "Цигапан", синтетичного донора оксиду азоту тіонітрозильного комплексу заліза. Встановлено можливість корекції ряду радіоіндукованих змін функції деяких органів ендокринної системи, ряду проявів метаболічного синдрому, змін судинної реактивності, рівнів ендотеліальних факторів регуляції судинного русла, змін рівня експресії мРНК субодиноць транскрипційних факторів *HIF* в тканині серця, функціонального стану нервової системи та ін. Досліджено вікові особливості зазначених радіопротекторних ефектів. Результати досліджень

узагальнені в наукових виданнях вітчизняних, ближнього і далекого зарубіжжя (понад 450 публікацій), матеріалах наукових форумів різних рівнів, у декількох патентах.

RADIOBIOLOGICAL ASPECTS OF GERONTOLOGICAL RESEARCH

E. N. Gorban

State institution "D. F. Chebotarev Institute of gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

The Laboratory of Radiobiology was established in the Institute of Gerontology in 1993. The laboratory's research focuses on the study of age-related features of the negative effects of exposure to ionizing radiation (IR) on the organism and the search for methods for their prevention or correction. A wide range of methods for modeling pathology and methodological approaches for recording the effects of IR on the organism is used. In the experiments on animals, age features of functioning of some organs of the endocrine system under the conditions of the influence of IR, peculiarities of changes in the adaptive reactions of the organism to the combined effect of IR and stress of the non-radiation nature, various manifestations of the metabolic syndrome etc. were investigated. The possibility of preventing or correcting radioinduced disturbances with the help of means of various nature — low-intensity microwave electromagnetic radiation, spirulina blue-green algae preparation, various hypoxic effect technologies, "Corargine" and "Quercetin" preparations, "Cigapan" biologically active additive, synthetic oxide donor nitrogen of the thionitrosyl iron complex. The possibility of correction of a number of radioinduced changes in the function of certain organs of the endocrine system, a number of manifestations of the metabolic syndrome, changes in vascular reactivity, levels of endothelial factors in the regulation of the vascular bed, changes in the expression level of the mRNA subunits of transcription factors HIF in the heart tissue, the functional state of the nervous system, etc. Age-related features of these radioprotective effects are investigated.

The results of the research are summarized in scientific publications of domestic, near and far abroad (more than 450 publications), materials of scientific forums of various levels, in several patents.

Сведения об авторе

Е. Н. Горбань — зав. лабораторией радиобиологии, д.м.н. (engorban@meta.ua)

"Проблемы старения и долголетия", 2018, 27, прилож. — С. 88–115.

УДК 616.1/3-053.9.001.5

О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, И. А. Антонюк-Щеглова

*Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ ОТДЕЛА КЛИНИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов (руководитель — академик НАМН Украины, чл.-корр. НАН Украины и РАН, д.м.н., проф. О. В. Коркушко) был создан в 1969 г. в результате слияния отделения возрастных изменений внутренних органов, который в 1958 г. организовал академик АМН СССР Дмитрий Федорович Чеботарев, и лаборатории функциональной диагностики, которую с 1964 г. возглавлял профессор Олег Васильевич Коркушко. Основными направлениями научных исследований отдела были изучение возрастных закономерностей функционирования физиологических систем организма (сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, эндокринной, выделительной) у пожилых и старых людей, анализ возрастных особенностей патогенеза, диагностики и лечения заболеваний внутренних органов, выяснение факторов и механизмов ускоренного старения человека, разработка методов его профилактики.

Ключевые слова: изменения функционального состояния сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, эндокринной, выделительной систем при старении, возрастные особенности патогенеза, диагностики и лечения заболеваний внутренних органов, механизмы ускоренного старения человека, разработка методов его профилактики.

Возрастные особенности функционирования физиологических систем организма

Сердечно-сосудистая система. Сотрудниками отдела изучены и всесторонне охарактеризованы возрастные изменения различных звеньев сер-

дечно-сосудистой системы — биоэлектрическая активность и сократительная способность миокарда, центральная и внутрисердечная гемодинамика, состояние крупных артериальных сосудов и микроциркуляции. Для каждого возрастного десятилетия, начиная с 20 лет, установлены нормативы показателей системы кровообращения, что является важным для разграничения возрастных и патологических изменений, разработки методов определения функционального возраста сердечно-сосудистой системы.

Показано, что основными структурными изменениями, возникающими при старении в крупных артериальных стволах, являются склеротическое уплотнение внутренней оболочки, атрофия мышечного слоя, уменьшение количества эластических и увеличение коллагеновых волокон, вследствие чего уменьшается эластичность и растяжимость сосудистой стенки, развивается ее ригидность. Возрастная перестройка происходит и в капиллярной сети: уменьшается количество функционирующих капилляров, развивается извитость артериальных (с уменьшением их диаметра) и венозных браншей капиллярных петель с преобладанием спастико-атонической и спастической форм капиллярных петель, утолщается базальная мембрана капилляров, возникает коллагенизация фибрилл, уменьшается диаметр пор, снижается активность пиноцитоза [10]. Эти изменения приводят к уменьшению интенсивности транскапиллярного обмена, нарушают кислородное снабжение тканей, способствуя формированию гипоксических состояний.

С возрастом закономерно снижается сократительная способность миокарда [10, 33], что связано не только с морфологическими изменениями сердечной мышцы, но и с возрастными изменениями механизмов регуляции сердечной деятельности. Показано, что при старении происходит нарушение основных закономерностей, регулирующих работу сердца, — хроноинотропной зависимости и закона Франка-Старлинга. У физиологически стареющих людей отмечено уменьшение положительного инотропного эффекта катехоламинов и адренергических стимуляторов [21]. У пожилых людей с ростом ЧСС недостаточно повышается сократительная способность миокарда, а при достижении возрастной субмаксимальной ЧСС (в среднем 135 мин^{-1}) развивается диастолическая дисфункция миокарда, которая является одним из основных факторов развития сердечной недостаточности в старости при повышенной нагрузке на миокард. У больных ИБС этот порог становится еще более низким, особенно по мере повышения функционального класса стенокардии напряжения. Пороговой частотой сердечных сокращений у этой категории больных является 100 мин^{-1} .

Характерным проявлением старения является закономерное ограничение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы. Это находит свое отражение в снижении показателей максимальной физической работоспособности, экономичности функционирования кислородтранспортной системы организма, ухудшении качества регуляции [10, 52, 67]. При старении изменяются переходные процессы функционирования сердечно-сосудистой системы, увеличиваются периоды вработывания и восстановления после физической нагрузки, ухудшается снабжение тканей

кислородом в условиях мышечной работы. Это проявляется более ранним включением анаэробных механизмов получения энергии в процессе физической нагрузки, снижением уровня порога анаэробного обмена, ростом кислородного долга после мышечной работы [51].

В снижении адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы существенное значение принадлежит возрастным изменениям автономной нервной регуляции — ослаблению парасимпатических влияний на фоне относительного преобладания симпатических влияний, ухудшению функционирования барорефлекторного механизма регуляции [26, 69], ослаблению бета-адренергических механизмов регуляции сердечной деятельности и возникающему на этом фоне преобладанию альфа-адренергических механизмов регуляции сосудистого тонуса, что способствует неадекватному повышению артериального давления при стрессорных воздействиях [21, 27]. Наряду с возрастным ослаблением нервных влияний повышается чувствительность сердечно-сосудистой системы к гуморальным факторам регуляции — катехоламинам, ацетилхолину, гистамину. Однако реакционная способность сердечно-сосудистой системы и ее регуляторных механизмов с возрастом снижается: после введения одинаковых доз адренергических и холинергических препаратов (адреналин, изадрин, мезатон, атропин, прозерин) изменения инотропной и хронотропной функций сердца были более значительными у молодых людей. Вместе с тем, изменения показателей у лиц старших возрастов после введения этих препаратов, а также при воздействии рефлекторных раздражителей, физической нагрузки и психоэмоционального стресса сохранялись более длительное время.

Важным направлением научных исследований многие годы было изучение особенностей реакции организма на различные стрессовые воздействия в пожилом и старческом возрасте. Показано, что в пожилом возрасте снижена устойчивость сердечно-сосудистой, автономной и гипоталамико-надпочечниковой систем в условиях интенсивной и продолжительной физической нагрузки [67]. Установлено, что оптимальной для пожилых людей является нагрузка, соответствующая уровню порога анаэробного обмена [48, 52]. С учетом этого разработаны подходы к определению оптимальных параметров физических тренировок для лиц старшего возраста. Показано, что трехгодичные индивидуализированные физические тренировки позволяют существенно замедлить темп возрастных изменений сердечно-сосудистой системы, улучшить ее функциональное состояние (микроциркуляция, сократительная способность миокарда, состояние автономной нервной регуляции), повысить устойчивость к стрессу, удерживать на более высоком уровне физическую работоспособность. Получило подтверждение предположение о том, что оптимальная двигательная активность является средством профилактики ускоренного старения [52].

В другой серии исследований установлено снижение устойчивости пожилых людей к психоэмоциональному стрессу, что связано с ослаблением барорефлекторных и парасимпатических влияний на сердечно-сосудистую систему, преобладанием симпатикотонического типа ве-

гетативной регуляции, наличием личностных особенностей, свидетельствующих о тревожно-депрессивных и ипохондрических расстройствах [63, 61]. Разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать характер реакции сердечно-сосудистой системы на психоэмоциональное напряжение у людей пожилого возраста, что имеет значение для отбора лиц с гиперреактивным типом реакции и проведения реабилитационных мероприятий.

Система гемостаза. При изучении возрастных особенностей системы гемокоагуляции установлено повышение с возрастом тромбогенного потенциала крови, снижение ее фибринолитической активности, ограничение адаптационных возможностей системы гемокоагуляции при стрессорных воздействиях [15]. Установлено возрастзависимое повышение вязкости крови, снижение деформируемости и заряда мембран эритроцитов, что приводит к повышению их агрегационной способности.

Методами агрегатометрии и люминесцентной микроскопии показано возрастание агрегационной активности тромбоцитов в процессе старения. Тромбоциты здоровых людей пожилого возраста имеют повышенный уровень абсолютной и резидуальной спонтанной и индуцированной агрегационной активности [20]. Это обусловлено возраст-зависимыми изменениями ультраструктуры тромбоцитов (уменьшением толщины гликокаликса, изменением структуры митохондрий), нарушением липидного, фосфолипидного и жирнокислотного состава тромбоцитарных мембран, повышением их чувствительности к гуморальным факторам. Повышение агрегационных свойств тромбоцитов и эритроцитов особенно отчетливо выявлялось при жировой нагрузке или после введении адреналина.

В результате исследования показано, что при старении изменяется функциональное состояние эндотелия, что проявляется нарушением сосудодвигательной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной и фибринолитической активности эндотелия. Изменение функционального состояния эндотелия при старении тесно связано с повышением агрегационной активности тромбоцитов и вязкости крови, активацией свободнорадикального окисления и локальных воспалительных реакций, что играет важную роль в дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза при старении. Все эти факторы наряду с возрастными изменениями сосудистой стенки и гемодинамики предрасполагают к более частому развитию тромбоэмболических осложнений у людей пожилого возраста, особенно при сердечно-сосудистой патологии [33].

Дыхательная система. В исследованиях по клинической физиологии дыхательной системы (ДС) изучены изменения при старении различных ее звеньев — вентиляционной функции легких, бронхиальной проходимости, диффузионной способности легких, регионарного кровотока, кислородтранспортной функция эритроцитов, обмена кислорода в тканях [11, 13, 33].

Показано, что процесс старения сопровождается изменениями легочной вентиляции и газообмена, ограничением диапазона функцио-

нальных возможностей ДС, особенно проявляющихся в условиях напряженного функционирования при гипоксии, гиперкапнии, физической нагрузке неблагоприятными изменениями структуры общей емкости легких, ростом дыхательного мертвого пространства, нарушением бронхиальной проходимости, выражающимся снижением индекса Тиффно, уменьшением объемной скорости форсированного выдоха, ростом бронхиального сопротивления, уменьшением эластичности легких, неравномерностью вентиляции и др. показателей. Для пожилого и старческого возраста характерны снижение напряжения кислорода и рост напряжения углекислоты в артериальной крови, что обусловлено ростом альвеолоартериальных градиентов этих газов и отражает нарушение легочного газообмена на этапе "альвеолярный воздух — капиллярная кровь". К причинам артериальной гипоксемии при старении относятся неравномерность вентиляции, несоответствие вентиляции и кровотока в легких, рост анатомического шунтирования, уменьшение поверхности диффузии со снижением диффузионной способности легких. Установлено, что среди указанных факторов решающее значение имеет несоответствие вентиляции и перфузии легких.

Благодаря многолетним исследованиям сотрудников отдела обоснована концепция развития гипоксии при старении, раскрыты ее механизмы, предложены пути повышения устойчивости организма к гипоксии в пожилом возрасте [13]. Было показано, что кислородная недостаточность при старении носит сложный характер. С одной стороны, снижается кислородное снабжение тканей, что связано с изменениями дыхательной и сердечно-сосудистой систем, с другой — нарушается использование поступающего в ткани кислорода, т. е. сочетаются элементы гипоксической, циркуляторной и тканевой гипоксии.

У здоровых людей пожилого возраста при проведении дозированной гипоксической пробы (дыхание 12 % кислородом в течение 20 мин) отмечено более значительное, чем у молодых, снижение сатурации крови, что свидетельствует о развитии более выраженной артериальной гипоксемии и снижении устойчивости к гипоксии в старости [6]. Однако, несмотря на более выраженную артериальную гипоксемию, при старении уменьшаются компенсаторные изменения со стороны показателей легочной вентиляции, частоты сердечных сокращений и минутного объема кровообращения. Реакция системы микроциркуляции в ответ на гипоксию проявляется в перераспределении кровотока в пользу жизненно важных органов, которое больше выражено у людей пожилого возраста. В условиях гипоксии и артериальной гипоксемии у пожилых людей увеличивается симпатическая активность, что приводит к спазму сосудов и развитию гемореологических нарушений, что, в свою очередь, способствует развитию выраженной дисфункции эндотелия микроциркуляторного звена сосудистого русла.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что у пожилых людей с ускоренным старением ДС при дозированной гипоксической пробе развивается более выраженная артериальная гипоксемия, чем у лиц с физиологическим старением ДС [4]. Причиной снижения устойчивости

к гипоксии при ускоренном старении является недостаточное повышение легочной вентиляции, уменьшение компенсаторных реакций сердечно-сосудистой системы и микроциркуляции, нарушение функции эндотелия. В условиях дозированной гипоксии у пожилых людей, особенно с ускоренным типом старения ДС, отмечено существенное снижение показателей умственной работоспособности пропорционально уровню артериальной гипоксемии [56, 64]. Усиление мозгового кровотока в этих условиях было недостаточным, чтобы обеспечить необходимый уровень обеспечения головного мозга кислородом.

С учетом установленных возрастных особенностей реакции людей пожилого возраста на гипоксию разработаны методы повышения их устойчивости к гипоксии, которые оказались более эффективными у пожилых людей с ускоренным старением ДС. Так, показано, что дыхательные тренировки с повышенным сопротивлением на выдохе (*PEEP* — *Positive End Expiratory Pressure*) вызывают у них комплекс компенсаторных реакций легочного газообмена, центральной, легочной и церебральной гемодинамики, микроциркуляции, которые направлены на повышение кислородного обеспечения организма [3, 65]. При проведении дыхательных тренировок у пожилых людей с физиологическим старением ДС оптимальный уровень *PEEP* составляет 10 см вод. ст., а у лиц с ускоренным старением ДС — 5 см вод. ст.

При курсовом применении интервальных нормобарических гипоксических тренировок также повышается устойчивость людей пожилого возраста к гипоксии. Об этом свидетельствует рост сатурации крови и уменьшение накопления в ней молочной кислоты при дозированной 20-минутной гипоксии. Наряду с этим отмечено улучшение физической, психомоторной и умственной работоспособности, функционального состояния эндотелия, микроциркуляции, мозгового кровотока [42].

Пищеварительная система. В исследованиях отдела значительное внимание уделялось изучению возрастных изменений функций пищеварительной системы.

Комплексное исследование морфо-функционального состояния слизистой оболочки желудка у людей пожилого и старческого возраста выявило разнонаправленные изменения структуры и функции секреторных клеток: наряду с элементами дезорганизации, деструкции в секреторных клетках отмечены изменения компенсаторного характера (гиперплазия и гипертрофия сохранившихся структурных элементов). Несмотря на возрастные изменения, сохранившаяся часть железистых клеток слизистой оболочки желудка способна компенсировать нарушенную функцию других клеток, обеспечивая тем самым нормальный процесс пищеварения в старости [33]. В то же время, необходимо отметить быструю истощаемость функциональных возможностей обкладочных клеток у людей пожилого и старческого возраста, что особенно четко проявляется при проведении двойного пентагастринового теста [44]. Так, повторное введение пентагастрина у людей молодого возраста вызывало дальнейшее увеличение ответной реакции, тогда как у людей старшего возраста этого не наблюдалось.

Снижение функциональных возможностей обкладочных клеток с возрастом подтверждается и серией опытов на химический безусловно-рефлекторный раздражитель, когда при проведении двойного щелочного теста лишь у людей старше 60 лет значительно увеличивалось время восстановления рН. Изменение нервной регуляции секреторной функции желудка проявляется снижением роли условно- и безусловно-рефлекторных воздействий в формировании секреторного ответа. В обоих случаях снижается стимулирующий эффект данных воздействий, секреция носит более монотонный, инертный характер, снижается переваривающая способность желудочного сока [33].

При старении наблюдается снижение базального тонуса желудка, снижается выраженность моторной реакции при стимуляции гистамином. С возрастом ослабевает взаимосвязь между моторной и секреторной функциями желудка.

Логическим продолжением этих исследований было изучение interoцепторных механизмов регуляции секреторно-моторной деятельности желудка, их возрастных особенностей. На основании длительных 10-летних наблюдений установлено, что у людей без патологии желудка с возрастом достоверно снижается лишь базальный объем желудочной секреции, показатели стимулированной гистамином секреции достоверно не изменяются, что свидетельствует о высоких функциональных возможностях секреторного аппарата желудка в условиях физиологического старения данной системы [12, 44]. У пожилых здоровых людей сохраняется на достаточно высоком уровне активность протонной помпы (H^+-K^+-ATP азы) париетальных клеток, которая обеспечивает поддержание кислотопродукции на уровне молодых людей [24]. Значительное снижение показателей как базальной, так и стимулированной гистамином секреции связано с наличием хронического атрофического гастрита. Поэтому при выявлении у пожилого пациента снижения желудочной секреции, стимулированной гистамином, необходимо рекомендовать дальнейшее обследование с целью диагностики патологического процесса, даже при отсутствии клинической картины, поскольку в пожилом и старческом возрасте заболевания часто протекают бессимптомно.

Особенностью изменений кислотопродукции желудка в ответ на стандартный завтрак является то, что у людей пожилого возраста ее прирост значительно меньше, чем у молодых. Об этом свидетельствуют более высокие показатели интрагастрального рН после приема пищи у людей пожилого возраста. Кроме того, восстановление интрагастрального рН к исходным значениям у пожилых происходит более медленно по сравнению с молодыми. Отмеченные особенности свидетельствуют о менее значительном повышении кислотопродукции в период пищеварения у здоровых людей пожилого возраста [43]. При этом отсутствие роста мощности высокочастотного компонента вариабельности сердечного ритма после стандартного завтрака отражает недостаточное повышение активности парасимпатического звена автономной нервной системы на пищевой раздражитель у лиц пожилого возраста [22]. В то же время у них выявлено более значительное повышение уровня гастрина

в плазме крови, что частично компенсирует возрастное ослабление парасимпатических влияний на кислотопродуцирующие железы желудка в период пищеварения.

В результате проведенных исследований впервые установлена неравномерность возрастных изменений кровотока в разных отделах слизистой желудка при физиологическом старении. Снижение кровотока происходит в наиболее функционально активной зоне (теле желудка), тогда как в антральном отделе с возрастом кровотока не уменьшается [39, 40]. Возраст-зависимое снижение кровотока в слизистой желудка связано с уменьшением активности локальной NO-синтазы [41]. Установлена прямая связь между уровнем кровотока в слизистой желудка и его кислотообразующей функцией у людей пожилого возраста.

В исследованиях В. П. Терещенко и О. В. Коркушко показано, что в процессе старения снижается внешнесекреторная функция поджелудочной железы, уменьшается количество секрета, содержание в нем бикарбонатов и ферментов, что проявляется при функциональных нагрузках [33]. Снижение внешнесекреторной функции поджелудочной железы связано с морфологическими изменениями и возрастными изменениями нейрогуморальной регуляции. Получены данные о повышении чувствительности секреторных клеток железы к секретину и адреналину, об изменениях адренергических механизмов регуляции внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

В результате проведенных исследований предложены возрастные нормативы показателей секреторной функции желудка и поджелудочной железы, что имеет важное значение для разграничения собственно возрастных и патологических изменений.

Возрастные изменения функционального состояния эндокринных желез. Исследованиями сотрудников отдела установлено, что в процессе старения человека происходят существенные изменения в эндокринной системе: секреция одних гормонов повышается, других — значительно падает, что отражается и на их концентрации в периферической крови [33]. У пожилых и старых людей в крови в 1,5–2 раза выше уровень гормонов гипофиза — АКТГ, вазопрессина, пролактина, ФСГ, лютеинизирующего гормона, соматотропного и тиреотропного гормонов. В то же время, концентрация в крови гормонов периферических желез снижается или изменяется разнонаправленно. В старости существенно снижается в крови уровень половых гормонов (прогестерона, тестостерона — у мужчин, эстрадиола — у женщин), гормонов щитовидной железы (тироксина, трийодтиронина), ренина и ангиотензина II. Разнонаправленные изменения секреции гормонов выявлены в коре надпочечников (повышение уровня кортизола и снижение альдостерона) и паращитовидных железах (снижение уровня кальцитонина и повышение уровня паратгормона).

Изменения секреции эндокринных желез способствуют развитию в старости гипертонической болезни и атеросклероза. Так, с возрастом повышается уровень в крови гормонов, обладающих прессорным дей-

ствием — АКТГ, вазопрессина, пролактина, СТГ и ТТГ, кортизола, паратгормона, простагландина P_{2a} , тромбосана. Концентрация депрессорных гормонов в крови при этом снижается (прогестерон, простагландины AuE , простаглицлин, кальцитонин).

Анализ возрастных изменений уровня гормонов в зависимости от их влияния на липидный обмен выявило существенное повышение концентрации в крови гормонов антилипидического действия — ФСГ, ЛГ, паратгормона, простагландина P_{2a} , тромбосана и др. В то же время, количество гормонов-стимуляторов липолиза изменялось разнонаправленно — повышалась концентрация АКТГ, СТГ, ТТГ, кортизола, снижался уровень половых гормонов и гормонов щитовидной железы.

При старении изменяется соотношение между уровнем стрессорных гормонов и опиоидных пептидов в крови [33]. Как при интенсивной физической нагрузке, так и при фармакологической стимуляции адреналином у пожилых наблюдается избыточное повышение уровней стрессорных гормонов АКТГ и кортизола [67], что является одним из факторов, лимитирующих физическую работоспособность пожилых и старых людей.

Функциональное состояние почек, водноэлектролитный обмен и кислотно-щелочное состояние. Важная роль почек в механизмах развития артериальной гипертензии определила проведение исследований по изучению почечного кровотока и функций почек. Неуклонное уменьшение с возрастом эффективного почечного кровотока, клубочковой фильтрации, почечной фракции минутного объема крови на фоне повышения сосудистого сопротивления даже у практически здоровых людей приводят к снижению секреторной, экскреторной и концентрационной функций почек [33]. В количественном отношении изменения почечной гемодинамики выражены в значительно большей мере, чем системной. В этих условиях нарушение экскреции натрия и накопление его внутри клеток является фактором, определяющим возрастное повышение сосудистого сопротивления. По мере старения уменьшается роль нервного звена регуляции деятельности почек, но повышается чувствительность к гуморальным факторам.

При изучении возрастных особенностей водноэлектролитного обмена и кислотно-щелочного состояния установлено уменьшение внутриклеточного водного пространства, что отражается на функционировании многих ферментных систем. Показано, что при старении, несмотря на постоянство основных параметров кислотно-щелочного состояния, снижается надежность их регуляции в условиях экспериментального метаболического ацидоза и алкалоза, при изменениях газового состава вдыхаемого воздуха.

Углеводный обмен. Более 50 лет назад сотрудниками отдела было показано снижение толерантности к углеводам при старении. Уже в то время это связывали с уменьшением биологической активности инсулина и увеличением концентрации контринсулярных гормонов [23]. В

последующем было доказано, что нарушение толерантности к углеводам способствует развитию в пожилом возрасте сахарного диабета 2 типа и формированию дислиппротеидемий, которые и в старости остаются одним из ведущих факторов риска атеросклероза и ИБС [33, 35].

К проблеме нарушений углеводного обмена в отделе возвратились в 2008 г., учитывая важность изучения предиабетических нарушений, инсулинорезистентности и метаболического синдрома для понимания причин и механизмов ускоренного старения, разработки новых методов его профилактики, лечения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа у людей пожилого возраста.

В результате выполненных исследований подтверждено увеличение встречаемости скрытых предиабетических нарушений углеводного обмена (13 % у молодых и 61 % у лиц пожилого возраста) [36]. При этом с возрастом в три раза увеличивается количество обследованных с инсулинорезистентностью (ИР, индекс *НОМА* более 2,77 усл. ед.), которая является основным механизмом развития предиабета в пожилом возрасте (57 % случаев). Другим механизмом предиабетических нарушений является первичная дисфункция бета-клеток островков поджелудочной железы при отсутствии инсулинорезистентности или в сочетании с таковой (43 %). При этом доказано, что у людей пожилого возраста ожирение (общее, висцеральное) является фактором развития ИР и предиабетических нарушений углеводного обмена.

У лиц пожилого возраста с ИР повышены сывороточные уровни общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности [35]. У них также снижена объемная скорость кожного кровотока на высоте пробы с реактивной постокклюзионной гиперемией и меньше период восстановления кровотока к исходному уровню, что свидетельствует о нарушении вазомоторной функции эндотелия микрососудов [37, 38]. У людей пожилого возраста с ИР снижены адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы [66], доминирует активность симпатического отдела автономной нервной системы, что создает предпосылки для увеличения вязкости крови и повышения агрегационной активности тромбоцитов.

Инсулинорезистентность у пожилых людей приводит к формированию протромботических изменений в системе гемостаза, преимущественно вследствие угнетения фибринолиза [37, 68]. Об этом свидетельствует повышение концентрации ингибитора активатора плазмина I типа и уменьшение активности плазминогена у пожилых по сравнению с лицами среднего возраста. Кроме того, у людей пожилого возраста ИР приводит к более значительному нарушению антикоагулянтных свойств эндотелия. Так, по данным окклюзионной пробы, после 5 мин ишемии у людей пожилого возраста с ИР не произошло уменьшения АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов, что связано с недостаточным выделением эндотелием антикоагулянтных факторов. Состояние ИР сопровождается ростом уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, ТНФ) и С-реактивного протеина, что свидетельствует о формировании провоспалительного фенотипа.

Таким образом, у людей пожилого возраста инсулинорезистентность и предиабетические нарушения углеводного обмена являются благоприятным фоном для развития протромботических изменений в системе гемостаза. Эти нарушения сопровождаются повышением внутрисосудистых изменений на уровне микроциркуляторного звена сердечно-сосудистой системы, которые характеризуются наличием сладж-синдрома в артериолах и капиллярах.

Под влиянием курсового приема мелатонина (3 мг в 9 ч вечера) почти у половины пожилых людей с ИР отмечено уменьшение индекса инсулинорезистентности, снижение уровней глюкозы натощак и через 2 ч стандартного глюкозотолерантного теста, уменьшение сывороточной концентрации холестерина, ЛПНП и триглицеридов, улучшение показателей вазомоторной функции эндотелия микрососудов, уменьшение вязкости крови.

В другой серии исследований впервые отмечена обратная взаимосвязь между уровнем гликемии и устойчивостью к гипоксической гипоксии людей пожилого возраста [72]. У обследованных с предиабетическими нарушениями углеводного обмена при дозированной гипоксической пробе отмечено более значительное снижение сатурации крови, чем у здоровых людей без предиабетических нарушений. Это свидетельствует о сниженной устойчивости к гипоксии у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе. С другой стороны, у пожилых людей с низкой устойчивостью к гипоксии выше показатели гликемии и чаще встречаются предиабетические нарушения углеводного обмена. Учитывая полученные результаты, была предпринята попытка применить интервальные нормобарические гипоксические тренировки с целью устранения предиабетических нарушений у лиц пожилого возраста.

Непосредственно после курса ИНГТ (10 сеансов) частота выявления предиабетических нарушений уменьшилась почти в 2 раза (от 100 до 54,5 %). Через 1 мес после окончания тренировок эффект усилился и предиабетические нарушения были только у 31,8 % обследованных. Другими благоприятными эффектами курсового применения ИНГТ были снижение показателей холестерина и ЛПНП, улучшение вазомоторной функции эндотелия микрососудов и показателей микроциркуляции, уменьшение стрессовой реакции показателей сердечно-сосудистой системы при гипоксической пробе [66].

Изменения биологических ритмов при старении и патологии, пути коррекции. В отделе изучены возрастные изменения биоритмов сердечно-сосудистой, дыхательной систем, пищеварительной систем и автономной нервной регуляции при физиологическом старении и патологии сердечно-сосудистой системы.

Установлено, что при физиологическом старении значительно снижается амплитуда суточных ритмов температуры тела, показателей сердечно-сосудистой системы (ЧСС, артериальное давление), дыхательной системы (частота дыхания, пиковая скорость выдоха, сатурация крови) и автономной регуляции (*LF*, *HF*) [25]. У молодых людей имеет место достоверная корреляция суточных ритмов кардиореспираторной систе-

мы и автономной регуляции. У пожилых людей эта связь ослаблена. У них часто нарушена внешняя и внутренняя синхронизация суточных ритмов, нередко отмечается инверсия суточного ритма. У больных пожилого возраста с ИБС нарушения суточных ритмов встречаются чаще (в 20 %) и выражены в большей степени. У больных ИБС с экстрасистолией выявлена связь суточной динамики нарушений ритма сердца с колебаниями автономной регуляции в течение суток.

Исследования суточной динамики бронхиальной проходимости (ПСВ) и оксигенации крови (SO_2) показали, что у больных ХОБ пожилого возраста, в отличие от здоровых пожилых людей, увеличивается суточная вариабельность этих показателей. Отмечается выраженное снижение бронхиальной проходимости и оксигенации крови в вечернее, ночное и раннее утреннее время суток [57]. Циркадные индексы этих показателей у больных ХОБ достоверно увеличиваются. Изучение суточной динамики показателей автономной регуляции показало, что у больных пожилого возраста с ХОЗЛ, в отличие от здоровых людей, достоверно увеличивается парасимпатическая и снижается симпатическая активность в ночное время суток и увеличивается амплитуда суточных ритмов парасимпатической.

Использование индивидуального хронотерапевтического подхода для лечения бронхиальной обструкции (применения препаратов соответственно индивидуальному суточному ритму бронхиальной проходимости и автономной регуляции у каждого больного) существенно повысило эффективность препаратов [34]. Среднесуточная ПСВ при стандартной схеме лечения увеличивалась на 6 % при лечении атровентом, на 4 % при лечении сальбутамолом и на 10 % при лечении комбивентом, а при хронотерапевтическом подходе — на 15 %, 11 % и 20 %, соответственно.

Особенностями суточного ритма интрагастрального рН у здоровых людей пожилого возраста являются его более высокие среднесуточный и средненочной уровни, а также больше амплитуда суточного ритма рН по сравнению с молодыми [45]. Отмеченные отличия свидетельствуют о снижении кислотопродукции желудка в межпищеварительные периоды у лиц пожилого возраста.

У молодых людей в течение большей части суток изменения мощности HF вариабельности сердечного ритма (парасимпатической активности) предшествуют изменениям интрагастрального рН (кислотопродукции желудка). У пожилых связь между ритмами парасимпатической активности и желудочной кислотопродукции значительно ослабевает днем и практически исчезает ночью [22]. Это указывает на уменьшение значимости парасимпатического звена автономной нервной системы в формировании суточного ритма кислотопродукции. Также установлено уменьшение секреции гастрина ночью с достижением суточного минимума концентрации гормона в плазме в 6 ч утра, что можно рассматривать как один из факторов повышения интрагастрального рН (снижения кислотопродукции желудка) в ранний утренний период у людей пожилого возраста.

Известно, что ключевая роль в формировании суточных ритмов организма принадлежит pineальной железе (эпифизу мозга), которая вырабатывает нейрого르몬 мелатонин преимущественно в ночной период суток.

Сотрудниками отдела показано, что у здоровых пожилых людей, по сравнению с молодыми, в несколько раз ниже ночной пик концентрации мелатонина в плазме крови, что свидетельствует о снижении с возрастом мелатонинообразующей функции эпифиза [32, 29]. У пожилых людей также уменьшается уровень ночной экскреции основного метаболита мелатонина — 6-гидроксимелатонина сульфата [2]. У людей пожилого возраста со сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза нарушены суточные ритмы автономной регуляции, артериального давления, титра тимического сывороточного фактора. По сравнению с пожилыми людьми с сохраненной мелатонинообразующей функцией эпифиза, у этих обследованных наблюдались более низкие показатели физической и психомоторной работоспособности [1, 29].

Функциональная активность пинеальной железы снижена у 70 % пожилых людей, что является предпосылкой применения мелатонина для коррекции возрастных нарушений суточных биологических ритмов организма. Курсовое применение мелатонина в дозе 3 мг в 9 ч вечера способствовало восстановлению суточного ритма мелатонина в плазме крови у людей пожилого возраста [46]. Одновременно с этим мелатонин оказывал нормализующее влияние на суточный ритм функциональной активности вилочковой железы, температуры тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений и автономной регуляции (снижение симпатической активности, повышение парасимпатических и барорефлекторных влияний на ССС в темный период суток) [29, 62]. Под влиянием мелатонина уменьшилась концентрация холестерина и липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови, уменьшилась реакция ЧСС и АД на дозированные стрессовые нагрузки, возросла физическая и психомоторная работоспособность, уменьшился функциональный возраст сердечно-сосудистой системы. Таким образом, направленность влияния мелатонина на возраст-зависимые показатели противоположна направленности их изменений при старении. Это свидетельствует о возможности применения мелатонина не только для нормализации нарушенных биологических ритмов организма, но и для уменьшения связанного со старением ослабления функций организма.

Другим подходом к восстановлению нарушенной мелатонинообразующей функции эпифиза, как показали проведенные исследования, является применение пептидных препаратов эпифиза [8, 29]. Под их влиянием у пожилых людей наблюдалось 2-кратное повышение концентрации мелатонина в плазме ночью (эпиталамин, эпиталон) и вечером (эпиталон). Повышение концентрации мелатонина в плазме сопровождалось нормализацией суточного ритма тимического сывороточного фактора.

Возрастные особенности патогенеза, диагностики и лечения заболеваний внутренних органов

Многолетние исследования привели к пониманию роли возрастных изменений физиологических систем организма в развитии заболеваний внутренних органов у людей пожилого и старческого возраста.

Сердечно-сосудистая патология. Долговременные наблюдения за здоровыми людьми и больными ИБС в возрасте старше 60 лет показали, что с возрастом увеличивается роль артериальной гипертензии, нарушений липидного обмена, недостаточной физической активности, психоэмоционального стресса, избыточной массы тела, повышенного потребления поваренной соли в развитии ИБС [33]. Установлено, что в развитии атеросклероза имеет значение не только энергетический дисбаланс, но и дисбаланс компонентов пищи. Так, увеличение доли углеводов (в основном за счет рафинированных углеводов) свыше 65 %-й калорийности суточного рациона сопровождалось более выраженными нарушениями липидного обмена и состояния сердечно-сосудистой системы. Развитию ИБС в пожилом возрасте способствуют также потребление большого количества продуктов животного происхождения и недостаточное поступление с пищей естественных антиоксидантов — витаминов А, С, Е и др.

Показано, что в развитии и прогрессировании ИБС в пожилом возрасте существенная роль принадлежит повышению фагоцитарной активности нейтрофилов, ослаблению *T*-клеточного звена иммунной системы, в частности снижению реакции бласттрансформации *T*-лимфоцитов, увеличению концентрации в крови циркулирующих иммунных комплексов. Разработана многофакторная математическая модель прогноза течения ИБС у больных пожилого возраста. Показано, что наиболее неблагоприятный прогноз имеют больные, у которых снижение показателей *T*-клеточного иммунитета сочетается с нарушениями толерантности к углеводам и дислипопроотеидемией. Клинические наблюдения показали, что устранение либо уменьшение влияния факторов риска при уже существующей ИБС оказывает положительное влияние на течение заболевания даже у больных пожилого возраста.

Дальнейшее развитие получили исследования, посвященные вопросам диагностики ИБС у людей пожилого возраста. В частности, охарактеризованы возрастные особенности использования курантиловой пробы и чреспищеводной электростимуляции сердца для выявления ИБС у больных гипертонической болезнью, показана специфичность, информативность, диагностическая ценность этих проб, их преимущества перед велоэргометрической пробой [17, 33, 47]. Установлено, что в отличие от молодых людей у лиц пожилого и старческого возраста гипертоническая болезнь, как правило, сочетается с хронической ИБС.

Изучена эффективность основных классов антиангинальных препаратов, разработаны показания и схемы их использования у больных пожилого возраста, даны рекомендации по применению физических нагрузок в комплексной реабилитации больных ИБС пожилого возраста [33]. Наряду с этим разрабатывались вопросы индивидуализации лечения больных ИБС пожилого возраста. Показано повышение эффективности курсового и длительного лечения дифференцированно выбранным на основании результатов парных велоэргометрий антиангинальным препаратом.

На основании изучения особенностей развития толерантности к нитратам предложены подходы к ее преодолению у больных старшего

возраста. Показано, что эффективность антиангинальных препаратов может быть увеличена дополнительным использованием адекватных физических тренировок. Длительные клинические наблюдения позволили разработать подходы к коррекции нарушений липидного обмена гиполипидемическими средствами и энтеросорбентами, их сочетанием с препаратами, улучшающими состояние сосудистой стенки.

Учитывая важную роль перфузионных нарушений в развитии и прогрессировании патологических изменений миокарда, выполнен большой цикл исследований по изучению состояния капиллярного русла и показателей гемоваскулярного гомеостаза (тромбоцитов, эндотелия, гемореологических факторов, лейкоцитов, эритроцитов) у больных с кардиоваскулярной патологией, проанализирован вклад изменений этих показателей в развитие ишемии миокарда [18–20].

Нарушения липидного обмена, активация внутрисосудистого воспаления и свободнорадикального окисления, нарушения реологических свойств крови приводят к дальнейшей активации системы тромбоцитарного гемостаза, прогрессированию эндотелиальной дисфункции, увеличению уровня спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов у больных пожилого возраста с ИБС.

Впервые установлено, что решающая роль в усилении спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов принадлежит повышенному уровню холестерина в мембранах тромбоцитов, высокой активности внутрисосудистого воспаления и значительной выраженности эндотелиальной дисфункции [20]. Протромботическая готовность системы тромбоцитарного гемостаза, которая наблюдается у больных ИБС старше 60 лет, характеризуется высоким уровнем спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, высоким титром адгезивных молекул на поверхности эндотелия, низкой антитромботической активностью эндотелия на фоне повышенного синтеза эндотелиальных вазоконстрикторов. Это создает высокий риск тромботических сосудистых событий в данной группе.

Следствием морфо-функциональных изменений тромбоцитов является снижение их чувствительности к влиянию антитромбоцитарных препаратов и высокая частота вторичной резистентности к ним [55]. Так, результаты 10-летнего наблюдения, в которое были вовлечены более 900 пациентов, показали, что вторичная резистентность к ацетилсалициловой кислоте развивается при ее регулярном приеме у 40 % больных старшего возраста с ИБС. Предикторами развития вторичной аспиринорезистентности является эндотелиальная дисфункция — уровень эндотелий-зависимой вазодилатации менее 4,0 мл/(мин · 100 г ткани), гиперхолестеринемия (уровень холестерина в плазме крови более 7,0 ммоль/л), гипергликемия (уровень глюкозы в плазме крови выше 8,5 ммоль/л), курение (более 10 сигарет в день), нарушение кровотока в микрососудах — показатель микроциркуляции менее 1,1 мл/(мин · 100 г ткани) [53]. Эти данные имеют важное клиническое значение, поскольку повышенный уровень агрегации тромбоцитов является независимым предиктором фатального инфаркта миокарда у людей пожилого возраста.

Установлено, что у 61 % больных развитие вторичной аспиринорезистентности связано со сниженным количеством арахидоновой кислоты в мембранах тромбоцитов. В случае развития вторичной аспиринорезистентности, обусловленной нарушением липидного состава мембран тромбоцитов, отмечается снижение содержания арахидоновой кислоты до 16 % от общего количества жирных кислот. Для восстановления чувствительности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте предложено назначение препаратов ω 3-ПНЖК из расчета 1000 мг/сут в течение 3-х месяцев.

Выявленная тесная связь между клиническим течением ИБС, нарушением гемоваскулярного гомеостаза, в первую очередь, с усилением агрегационной активности тромбоцитов и эндотелиальной дисфункцией обосновывает необходимость коррекции функционального состояния эндотелия как важное направление профилактики тромботических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у лиц старше 60 лет.

Показано, что у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями снижена способность эндотелия продуцировать эндотелиальные вазодилататоры (оксид азота, простациклин), у них существенно ослаблена антиадгезивная, антикоагулянтная и фибринолитическая активность эндотелия [18]. При этом количество адгезивных молекул на поверхности эндотелия увеличивается, существенно повышено образование эндотелиальных вазоконстрикторов (прежде всего эндотелина-1). В условиях активации внутрисосудистого воспаления, свободнорадикального окисления и снижения активности противовоспалительной и антиоксидантной систем указанные патологические изменения способствуют прогрессированию атеросклеротического процесса, развитию микро- и макрососудистой ишемии миокарда и осложнений, прежде всего хронической сердечной недостаточности (ХСН) [19].

В результате проведенных исследований выявлен повышенный уровень апоптоза мононуклеаров у больных с ХСН и систолической дисфункцией миокарда по сравнению с больными с сохраненным функциональным состоянием левого желудочка [54]. Также установлено повышение уровней аутоантител (ААТ), которые характеризуют состояние отдельных морфологических структур миокарда, в частности, аутоантител к β 1-адренорецепторам, *Cos-05*, *Com-02*, *L-myosin* и *Coll* [73]. Изменения морфофункционального состояния миокарда сопровождаются значительной дестабилизацией гемоваскулярного гомеостаза: снижением уровня NO в эндотелии, о чем свидетельствуют снижение эндотелий-зависимой вазодилатации и повышение титра аутоантител к eNOS у больных ХСН.

Полученные данные, касающиеся важной роли изменений показателей гемоваскулярного гомеостаза в патогенезе ИБС обоснов

ловастатина, препарата омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Обосновано их дифференцированное применение в зависимости от влияния на гемореологические показатели: при значительном повышении вязкости крови к терапии следует добавлять статины или омега-3 ПНЖК, при повышении уровня агрегации тромбоцитов — дипиридамолом. Назначение эндотелиопротекторов позволяет повысить эффективность лечения больных пожилого возраста с патологией сердечно-сосудистой системы, уменьшить риск развития осложнений.

Учитывая то, что ХСН у людей пожилого возраста является наиболее распространенным осложнением сердечно-сосудистых заболеваний, были изучены и представлены для практического применения новые данные относительно ранних диагностических биомаркеров — кардиотропных аутоантител. Показано, что ранним предиктором развития систолической дисфункции миокарда у больных с ИБС является повышенный титр аутоантител к β_1 -адренорецепторам, а это, в свою очередь, свидетельствует о необходимости назначения бета-адреноблокаторов независимо от клинических проявлений основного заболевания. Более того, доказана возможность индивидуализированного выбора бета-адреноблокатора у больных с коронарогенной ХСН в зависимости от уровня фактора роста нервов [73].

Сотрудниками отдела изучены особенности развития, диагностики и лечения основных видов нарушений сердечного ритма сердца у лиц старших возрастных групп [33]. Доказана значимость гипокалиемии и гипокалигистии в формировании электрической нестабильности миокарда. Изучена эффективность и предложены схемы применения антиаритмических препаратов при экстрасистолии и мерцательной аритмии у больных ИБС пожилого возраста, с учетом возрастных изменений фармакокинетики и фармакодинамики. Разработан дифференцированный подход к назначению антиаритмических препаратов в зависимости от состояния гемодинамики, локализации эктопического очага, исходного состояния вегетативной регуляции, эффективности антиаритмических препаратов при фармакологических пробах.

Результаты 3-летнего наблюдения за больными ИБС показали, что желудочковая экстрасистолия высоких градаций развивается на фоне ишемических и дистрофических изменений миокарда. Независимыми предикторами ее развития являются низкая дисперсия интервала QT , наличие поздних потенциалов желудочков, низкая мощность низкочастотного компонента вариабельности сердечного ритма, длительность суточной ишемии миокарда более 30 мин. В результате построения уравнения пошаговой множественной регрессии показано, что наиболее значимыми прогностическими показателями для выявления риска развития желудочковой экстрасистолии являются фракция выброса левого желудочка и величина дисперсии интервала QT . Для оценки риска частой суправентрикулярной экстрасистолии следует учитывать функциональное состояние левого желудочка и левого предсердия, а также уровень кровоснабжения миокарда. Наибольшую предсказательную ценность имеют размеры и объем левого предсердия, а также

наличие поздних потенциалов предсердий. Предпосылками к развитию постоянной формы фибрилляции предсердий являются наличие частой суправентрикулярной экстрасистолии, увеличенные размеры левого предсердия, наличие поздних потенциалов предсердий.

Результаты 5-летнего наблюдения за больными ИБС старше 60 лет показали, что независимыми предикторами кардиальной смерти больных данной категории являются продолжительность суточной ишемии более 40 мин, показатель микроциркуляции менее 3,4 мл/(мин · 100 г ткани), уровень спонтанной агрегации тромбоцитов более 4,8 %, уровень липопротеидов высокой плотности менее 0,9 ммоль/л, фракция выброса левого желудочка менее 42 %. По результатам ранжирования факторов риска выделены группы очень высокого, высокого, умеренного и низкого риска кардиальной смерти у данного контингента.

Хроническое обструктивное заболевание легких. Установлено, что у больных пожилого и старческого возраста с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), по сравнению со здоровыми людьми того же возраста, имеет место более напряженное, но менее эффективное функционирование дыхательной системы, ограничение диапазона ее функциональных возможностей [11, 33]. Это обусловлено, в первую очередь, ухудшением бронхиальной проходимости во всех отделах бронхиального дерева — крупных воздухоносных путях, бронхах среднего калибра, периферических дыхательных путях. Имеют значение также перерастяжение легких, неблагоприятная перестройка структуры общей емкости легких в виде снижения ЖЕЛ и роста остаточного объема. В результате нарушения легочной вентиляции снижается PO_2 в альвеолярном воздухе. Наряду с этим отмечаются артериальная гипоксемия с увеличением альвеоло-артериальной разницы PO_2 . Уменьшение диффузионной способности легких в основном происходит за счет мембранного фактора. В свою очередь, увеличение мембранного сопротивления диффузии обусловлено уменьшением функционально активной поверхности легких. Дискоординация вентиляции и кровотока происходит в результате увеличения функционального шунтирования, увеличения объема альвеол, которые вентилируются, но не перфузируются, что идентично вентиляции мертвого пространства.

В пожилом возрасте ХОЗЛ зачастую приобретает тяжелое течение, с частыми обострениями и развитием осложнений. У пожилых больных быстрее развивается выраженная артериальная гипоксемия, тканевая гипоксия и снижается устойчивость к гипоксии. Гипоксические нарушения резко снижают качество жизни и ухудшают прогноз заболевания у пожилых больных. Поэтому пожилые пациенты с ХОЗЛ требуют осторожного отношения и применения более активной терапии. Причем, эта терапия не должна ограничиваться только использованием бронхолитических и противовоспалительных препаратов.

Одним из эффективных методов лечения больных ХОЗЛ, которые разработаны

ком давлении [42]. В ответ на гипоксическое воздействие в организме включаются механизмы адаптации и регуляции системы дыхания, газообмена и кровообращения, усиливается эффективность всех звеньев транспорта кислорода. Накопленный опыт показывает, что гипоксические тренировки у пожилых больных с ХОЗЛ приводят к улучшению бронхиальной проходимости, активации дыхания, легочного газообмена, системного кровотока, улучшению микроциркуляции, повышению активности дыхательных ферментов и антиоксидантных систем [4]. При этом повышается устойчивость организма к гипоксии, снижается потребность в использовании препаратов неотложной помощи, улучшается качество жизни.

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК). Изучение вопросов патогенеза и лечения заболевания позволило разработать оптимальные схемы лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, адаптированные к возрастным особенностям организма, что позволило повысить эффективность терапии и уменьшить число рецидивов.

Установлено, что схемы противоязвенной терапии у больных пожилого и старческого возраста должны быть патогенетически обоснованы: при сохраненной кислотообразующей функции преимущество необходимо отдавать блокаторам H_2 -рецепторов гистамина; при повышенном кислотообразовании оправдано назначение ингибиторов протонной помпы [49]. Показано, что схема лечения на основе ингибиторов протонного насоса (омепразола) является эффективной и приводит к быстрому купированию основных клинических синдромов заболевания. Схема лечения на основе блокатора H_2 -рецепторов гистамина (фамотидин) не уступает по клинической эффективности ингибиторам протонного насоса и может быть использована у больных старших возрастных групп.

Начинать антихеликобактерную терапию необходимо с "трехкомпонентной" терапии, у ряда больных целесообразно первичное применение "четырёхкомпонентной" терапии с использованием препаратов висмута. Применение "четырёхкомпонентной" в сравнении с "трехкомпонентной" терапией у больных сокращает сроки заживления язв, увеличивает частоту эрадикации геликобактерной инфекции, уменьшает количество рецидивов. На основании анализа ближайших и отдаленных результатов лечения наиболее эффективной противоязвенной терапией является "четырёхкомпонентная" терапия.

При изучении особенностей патогенеза ЯБДПК у больных пожилого возраста установлено нарушение согласованности между кислотообразующей и моторной функциями желудка в межпищеварительный период [50]. В период обострения заболевания у пожилых больных уменьшается влияние парасимпатического звена автономной нервной системы на ритмы моторной деятельности желудка.

Обследование больных пожилого возраста с гистологически подтвержденным хроническим гастритом (ХГ) позволило выявить существенное снижение уровня кровотока

лотопродукции [40]. В прогрессировании хронического гастрита, атрофических изменений в слизистой желудка и снижении кислотопродукции важная роль принадлежит нарушению эндотелиальной функции, усилению агрегационной активности тромбоцитов, нарушениям автономной нервной регуляции. С другой стороны, курсовое применение эндотелиопротектора *L*-аргинина приводило к повышению кровотока в слизистой желудка у больных с ХГ [41]. Это является доказательством роли дефицита эндогенного аргинина в развитии нарушения кровотока в слизистой желудка у лиц пожилого возраста при данной патологии.

Проблема ускоренного старения человека

Важное место в исследованиях отдела занимает разработка проблемы ускоренного старения. Работами сотрудников доказана роль средовых и эндогенных факторов в развитии ускоренного старения, показано их влияние на развитие возрастзависимой патологии (атеросклероза, ИБС, ХОЗЛ, сахарного диабета 2 типа). На основании проведенных исследований к факторам ускоренного старения человека отнесены низкий уровень физической активности, сниженная устойчивость к гипоксии и другим стрессорам, инсулинорезистентность, функциональная недостаточность эпифиза, болезни (ИБС, гипертоническая болезнь, ожирение, ХОЗЛ, сахарный диабет 2 типа). С другой стороны, проведенные в Абхазии лонгитудинальные наблюдения позволили установить более медленное развитие возрастных изменений сердечно-сосудистой и дыхательной систем у потомков долгожителей.

Большое значение для диагностики ускоренного старения имела разработка методик определения парциального функционального возраста сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, системы автономной нервной регуляции [16, 48, 60]. Определение функционального возраста не только позволяет распознать ускоренное старение, но и начать своевременную коррекцию выявленных нарушений, установить вариант ускоренного старения с целью дифференцированного применения геропротекторов, дать прогноз течения заболевания и предстоящей продолжительности жизни, оценить эффективность геропротекторных воздействий.

В отделе проведена клиническая апробация ряда медикаментозных средств с геропротекторной направленностью их эффектов у людей с ускоренным вариантом старения сердечно-сосудистой и дыхательной системы [14, 28, 48, 59]. Это новокаин, декамеvit, квадевит, ундевит, взвесь и экстракт плаценты, спленин, тималин, эпителиамин, различные их комбинации. Предложены схемы дифференцированного применения этих средств для профилактики ускоренного старения, коррекции возрастных изменений организма, изучена

пожилых людей с ускоренным старением сердечно-сосудистой системы. Применение пептидных препаратов в течение 3-х лет приводило к устойчивому улучшению субъективного состояния и качества жизни испытуемых, замедлению возрастных изменений сердечно-сосудистой системы, уменьшению ее функционального возраста, замедлению возрастного снижения физической и умственной работоспособности, улучшению состояния автономной нервной регуляции, повышению эффективности функционирования сердечно-сосудистой и кислородтранспортной систем организма при физической нагрузке, улучшению тканевого кислородного обмена [28].

Длительное применение пептидных препаратов способствовало улучшению течения и прогноза заболевания у пожилых больных с ИБС. По результатам 15-летнего наблюдения, в группе пожилых больных, которые получали в дополнение к стандартной терапии пептидный препарат эпифиза, показатель смертности уменьшился на 41 % по сравнению с группой пациентов, которые не получали пептиды эпифиза [30, 31]. Улучшению течения заболевания способствовали замедление темпа старения сердечно-сосудистой системы, нормализация показателей липидного и углеводного обмена, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение обезвреживающей способности печени.

Ряд благоприятных эффектов у пожилых людей с ускоренным старением сердечно-сосудистой системы оказывал и разработанный в отделе метаболический геропротекторный комплекс (витамины, рибоксин, соли глутаминовой кислоты, антиоксиданты), который при курсовом применении повышал сократительную способность миокарда, физическую работоспособность, улучшал кислородный тканевый обмен [59].

Наряду с этим были разработаны и внедрены немедикаментозные методы для коррекции нарушенных функций стареющего организма — программы динамических физических нагрузок и интервальных нормобарических гипоксических тренировок. Показано, что систематические физические тренировки способствуют уменьшению функционального возраста сердечно-сосудистой системы и замедлению ускоренного старения организма [48, 52]. Интервальные нормобарические гипоксические тренировки противодействуют возрастным изменениям многих функций стареющего организма и оказывают устойчивый геропротекторный эффект [58, 70, 71].

Изложенные в обзоре результаты исследований отражают далеко не все научные данные, которые были получены сотрудниками отдела за прошедшие шесть десятилетий. В таблице приведены показатели, которые позволяют получить обобщенное представление о развитии основных научных направлений за период с 1958 г. по 2018 г. За этот период сотрудниками отдела были выполнены 102 научно-исследовательские работы, защищены 25 докторских и 83 кандидатских диссертаций, изданы 23 монографии и руководства, подготовлены и внедрены 89 методических рекомендаций и информационных пис

Показатели развития основных научных направлений в отделе клинической физиологии и патологии внутренних органов (1958–2018 гг.)

Показатель	Все на-прав-ления	Возрастная клиническая физиология и патология				Ускоренное старение: диагностика, профилактика, коррекция
		сердечно-сосудистой системы	дыхательной системы	системы пищеварения и обмена веществ	почек	
Выполнено НИР	102	52	18	19	4	9
Издано монографий, руководств, пособий, учебников	23	15	3			5
Выполнено диссертаций в т. ч.	108	62	15	16	5	10
докторских	25	13	2	4	2	4
кандидатских	83	49	13	12	3	6
Диссертации						7
по физиологии	46	20	8	10	1	3
по патологии	62	42	7	6	4	
Получено патентов и авторских свидетельств	56	37	12	3		4
Издано методреко-мендаций и инфор-мационных писем	89	57	10	6		16

Почетного звания "Заслуженный деятель науки и техники Украины" удостоены акад. АМН СССР Д. Ф. Чеботарев и акад. НАМН Украины О. В. Коркушко.

Именные академические премии присуждены:

1. Государственная премия УССР 1984 года за цикл работ "Дослідження механізму старіння функціональних систем організму як передумови розвитку патології нервової, серцево-судинної та опорно-рухової систем. Розробка та впровадження нових методів діагностики та лікування" (среди лауреатов Д. Ф. Чеботарев и О. В. Коркушко).
2. Государственная премия Украины 1997 года за цикл работ "Біологія молочнокислих бактерій, розробка наукових принципів створення на їх основі препаратів та продуктів спрямованої дії для людини і тварин, організація промислового виробництва та впровадження в народне господарство" (в числе лауреатов О. В. Коркушко).
3. Государственная премия Украины 2003 года за цикл научных трудов "Дослідження фундаментальних механізмів дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань" (среди лауреатов О. В. Коркушко).

Список использованной литературы

1. Антонюк-Щеглова И. А. Залежність адаптаційних здатностей організму літніх людей від стану мелатонінутворювальної функції епіфізу // Пробл. Старения и долголетия. — 2013. — 22, № 3. — С. 255–267.
2. Антонюк-Щеглова И. А., Шатило В. Б., Коркушко О. В., Магдич Л. В. Ночная экскреция 6-гидроксимелатонинсульфата у больных пожилого возраста с нарушениями сна: влияние длительного приема Вита-мелатонина и мелатонина в дозе 1,5 мг // Кровообіг та гемостаз. — 2006. — № 1. — С. 56–63.
3. Асанов Э. О., Дыба И. А. Влияние дыхательных тренировок с позитивным давлением на выдохе на состояние системы гемодинамики и микроциркуляции у пожилых людей с физиологическим и ускоренным старением дыхательной системы // Пробл. старения и долголетия. — 2014. — 23,

10. Коркушко О. В. Сердечно-сосудистая система и возраст (клинико-физиологические аспекты). — М.: Медицина, 1983. — 176 с.
11. Коркушко О. В. Неспецифические заболевания легких в гериатрической практике. — К.: Здоров'я, 1984. — 224 с.
12. Коркушко О. В., Гавалко Ю. В., Якименко Д. М. и др. Некоторые данные возрастной клинической физиологии желудка // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 4. — С. 17–25.
13. Коркушко О. В., Иванов Л. А. Гипоксия и старение. — К.: Наук. думка, 1980. — 276 с.
14. Коркушко О. В., Калиновская Е. Г., Молотков В. И. Преждевременное старение человека. — К.: Здоров'я, 1979. — 192 с.
15. Коркушко О. В., Коваленко А. Н. Система свертывания крови при старении. — К.: Здоров'я, 1988. — 216 с.
16. Коркушко О. В., Котко Д. Н., Плачинда Ю. И. и др. Подходы к определению парциального функционального возраста некоторых физиологических систем организма // Вопросы геронтологии. — 1989. — Вып. 11. — С. 16–22.
17. Коркушко О. В., Котко Д. Н., Ярошенко Ю. Т., Шатило В. Б. Особенности диагностики ишемической болезни сердца у людей старших возрастов // Пробл. старения и долголетия. — 1994. — 4, № 3–4. — С. 409–424.
18. Коркушко О. В., Лишневская В. Ю. Клинические аспекты эндотелальной дисфункции // Кровообіг та гемостаз. — 2003. — № 2. — С. 4–12.
19. Коркушко О. В., Лишневская В. Ю. Современные представления о синдроме миокардиальной ишемии // Кровообіг та гемостаз. — 2003. — № 1. — С. 1–10.
20. Коркушко О. В., Лишневская В. Ю. Тромбоциты (физиология, морфология, возрастные и патологические особенности, антитромбоцитарная терапия). — К.: Медкни

29. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б. Пинеальная железа. Пути коррекции при старении. — СПб.: Наука, 2006. — 205 с.
30. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова И. А. Пептидный геропротектор из эпифиза замедляет ускоренное старение пожилых людей: результаты 15-летнего наблюдения // Бюл. Эксперим. Биол. Мед. — 2011. — **151**, № 3. — С. 343–348.
31. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова И. А. Геропротекторное действие пептидного препарата эпифиза у пожилых больных с хронической ишемической болезнью сердца (результаты лонгитудинального наблюдения) // Пробл. старения и долголетия. — 2012. — **21**, № 3. — С. 347–356.
32. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б. и др. Суточные ритмы мелатонинобразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста // Успехи геронтологии. — 2004. — Вып. 15. — С. 139–148.
33. Коркушко О. В., Чеботарев Д. Ф., Калиновская Е. Г. Гериатрия в терапевтической практике. — К.: Здоров'я, 1993. — 510 с.
34. Коркушко О. В., Чеботарев Н. Д., Писарук А. В., Асанов Э. О. Коррекция нарушений бронхиальной проходимости у больных хроническим обструктивным бронхитом пожилого возраста: хронотерапевтический подход. // Укр. пульмонолог. журн. — 2002. — № 2. — С

- ня базальної та стимульованої пентагастрином шлункової секреції // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 3. — С. 14–20.
45. Коркушко О. В., Шатило В. Б., Наскалова С. С. и др. Суточные ритмы изменений интрагастрального pH у практически здоровых людей разного возраста // Пробл. старения и долголетия. — 2007. — № 4. — С. 371–376.
46. Коркушко О. В., Шатило В. Б., Писарук А. В. и др. Влияние экзогенного мелатонина на суточный ритм мелатонинообразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста // Журн. АМН України. — 2004. — **10**, № 2. — С. 394–402
47. Коркушко О. В., Шатило В. Б., Ярошенко Ю. Т. Чреспищеводная электрокардиостимуляция в диагностике ишемической болезни сердца у больных пожилого возраста // Тер. архив. — 1992. — **64**, № 10. — С. 76–79.
48. Коркушко О. В., Шатило В. Б., Ярошенко Ю. Т. Передчасне старіння: фактори ризику, діагностика, засоби попередження, метаболічна терапія. — Київ: Тов ДСГ Лтд, 2003. — 52 с.
49. Коркушко О. В., Якименко Д. М., Романенко М. С., Наскалова С. С. Актуальні питання лікування виразкової хвороби, яка асоційована з *Helicobacter pylori*, у людей похилого віку // Гастроентерологія. — 2006. — Вип. 37. — С. 516–520.
50. Коркушко О. В., Якименко Д.

- ренным старением сердечно-сосудистой системы // Журн. АМН України. — 2000. — 6, № 2. — С. 358–364.
60. Шатило В. Б. Функциональный возраст системы вегетативной регуляции как критерий функционального состояния организма // Пробл. старения и долголетия. — 1992. — 2, № 3. — С. 293–295.
 61. Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова И. А. Особливості реакції серцево-судинної системи на дію психоемоційного стресорного чинника у людей похилого віку та фактори, що їх визначають // Фізіол. журнал. — 1998. — № 3. — С. 325–326.
 62. Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова И. А., Писарук А. В. Особенности реакции сердечно-сосудистой системы на кратковременное экспериментальное психоэмоциональное стрессорное воздействие // Пробл. старения и долголетия. — 1994. — 4, № 2. — С. 220–226.
 63. Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова И. А., Бодак Е. М. та ін. Комплексний коригуючий вплив мелатоніну на прояви метаболічного синдрому у хворих похилого віку // Кровообіг та гемостаз. — 2013. — № 1. — С. 5–12.
 64. Asanov E. O., Osmak E. D., Kuzminskaya L. A. Peculiarities of sympathoadrenal response to psychoemotional stress under hypoxia in the elderly with physiological and accelerated aging of respiratory system // Internat. J. Physiol. Pathophysiol. — 2014. — 5, № 1. — P. 23–32.
 65. Korkushko O. V.,

ОГЛЯД РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ ВІДДІЛУ КЛІНІЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ ТА ПАТОЛОГІЇ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ

О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, І. А. Антонюк-Щеглова

Державна установа "Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України", 04114 Київ

Відділ клінічної фізіології та патології внутрішніх органів (керівник — академік НАМН України, чл.-кор. НАН України і РАН, д.м.н., проф. О. В. Коркушко) був створений в 1969 р. в результаті злиття відділення вікових змін внутрішніх органів, який в 1958 р. організував академік АМН СРСР Дмитро Федорович Чеботарьов, і лабораторії функціональної діагностики, яку з 1964 року очолював професор Олег Васильович Коркушко. Основними напрямками наукових досліджень відділу були вивчення вікових закономірностей функціонування фізіологічних систем організму (серцево-судинної, дихальної, травної, ендокринної, видільної) у літніх і старих людей, аналіз вікових особливостей патогенезу, діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів, з'ясування чинників і механізм

**Л. М. Ена, В. О. Артеменко, Н. Г. Ахаладзе, Л. В. Бевзюк,
И. В. Мудрук, А. М. Христофорова, В. А. Ярош**

*Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ОТДЕЛА КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ КАРДИОЛОГИИ

В статье представлен анализ деятельности Отдела клинической и эпидемиологической кардиологии Института геронтологии НАМН Украины. В клинических кардиологических исследованиях изучался патогенез артериальной гипертензии и таких ее осложнений как хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, усовершенствовались методы их диагностики и лечения в пожилом и старческом возрасте. В клинко-эпидемиологических исследованиях проводилось изучение распространенности артериальной гипертензии и ассоциированной с ней патологии, факторов риска в различных регионах Украины, в зонах с различным уровнем долголетия, в том числе в Абхазии и Азербайджане. В фармако-эпидемиологических исследованиях анализировался уровень полиморбидности у больных с артериальной гипертен

дарственной премии Украины в области науки и техники. С февраля 1997 г. отдел возглавляет Л. М. Ена, доктор мед. наук, профессор.

Основные направления исследований:

- клиническая кардиология: изучение патогенеза артериальной гипертензии (АГ) и ее осложнений, совершенствование их диагностики и лечения в пожилом и старческом возрасте;
- клинико-эпидемиологические исследования: изучение распространенности АГ и ассоциированной с ней патологии, факторов риска;
- фармако-эпидемиологические исследования: анализ фармакотерапии АГ в лечебных учреждениях Украины в условиях старческой полиморбидности;
- биологический возраст: разработка моделей биологического возраста, изучение темпов старения в популяциях, профессиональных группах, при наличии возрастзависимой патологии;
- гериатрические синдромы: разработка новых методов диагностики, профилактики и лечения гериатрических синдромов.

Артериальная гипертензия: клиническая патофизиология

Центральной проблемой, на изучении которой были сосредоточены исследования, начиная с небольшой группы артериальной гипертензии, в структуре Отдела клинической физиологии и патологии внутренних органов и до наших дней была артериальная гипертензия, в т. ч. специфическая для пожилого и старческого возраста изоли

генетического механизма различных видов сердечно-сосудистой патологии и как фактора, сопряженного с повышенным риском смерти и развития осложнений.

Развитие методов радиоимунного и иммунферментного анализа позволили на основании изучения взаимосвязей между уровнями гормонов в крови и состоянием системной и регионарной гемодинамики, поражений органов-мишеней оценить значимость гормональных механизмов в развитии АГ, оценить их вклад в формирование ее фенотипических вариантов. Разнонаправленные сдвиги активности нейрогормональных систем контроля артериального давления (АД), нарушение внутри- и межсистемных связей, сужение диапазона адаптационных возможностей и изменение качества реагирования в значительной мере определяют чрезмерность возникновения гипертензивных реакций в условиях стресса и гипотензивных реакций в ответ на антигипертензивную терапию. Возрастное своеобразие изменений активности компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в старости определяет не только тяжесть АГ и высоту АД как центрального ее маркера, но и гемодинамическую структуру, характер электролитных нарушений, солевую чувствительность [38].

Повышение активности гипофизарно-гипоталамической системы, выражающееся в росте в крови концентраций адренокортикотропного гормона и

фии левого желудочка (ГЛЖ), нарушениями систолической и диастолической функций сердца, что обусловлено общностью механизмов развития оксидативного стресса и морфо-функциональной перестройки сердца, в частности перестройкой вегетативной регуляции — снижение парасимпатических и усиление симпатических влияний. Антигипертензивный эффект блокаторов РААС сопровождается снижением интенсивности свободнорадикальных процессов и нормализацией структурно-функциональных свойств клеточных мембран [20, 22, 32].

Антигипертензивная терапия

Снижение АД является наиболее значимым фактором уменьшения общей, сердечнососудистой смертности и инвалидизации. Тем не менее, сложное сочетание возрастных, патологических и компенсаторных процессов, снижение адаптационных возможностей и надежности функционирования старческого организма, существенное влияние на эти процессы коморбидной патологии определяют необходимость персонифицированного подхода к выбору как тактики проведения антигипертензивной терапии в старости, так и антигипертензивных препаратов и/или их комбинаций. Предпочтительность в выборе антигипертензивных препаратов, первоначально базировалась на их гемодинамических характеристиках — способности снижать АД за счет влияния на общее периферическое сопротивление. Впоследствии она была расширена путем

площадь в реализации идеологии стратификации больных по уровням риска, начиная с уровня, сопоставимого с популяционным и завершая очень и очень высоким риском. Это обусловило высокий интерес к факту обнаружения ГЛЖ, его степени, характеру, сопряженности с функциональными нарушениями. Использование метода эхокардиографии, и до настоящего времени являющегося золотым стандартом ее идентификации, согласно серии исследований показал, что если в 90-х годах прошлого столетия ГЛЖ регистрировалась практически у 100 % больных с АГ (с учетом современных нормативов идентификации ГЛЖ по индексу массы миокарда левого желудочка менее 110 г/м² у мужчин и 95 г/м² — у женщин), то на фоне современной антигипертензивной терапии число таких больных уменьшилось втрое (до 33 %).

Цикл исследований был посвящен установлению возрастных особенностей соотношений между морфо-функциональным состоянием сердца и сосудов у практически здоровых людей, у больных гипертонической болезнью, в том числе осложненной развитием острого нарушения мозгового кровообращения и при наличии сопутствующего сахарного диабета [23, 24, 25, 26, 27].

Эти исследования установили тесную связь

ции ассоциировало с нарастанием функционального класса ХСН, концентрацией мозгового натрийуретического пропептида, ухудшением качества жизни. Только в группе ХСНсФВ в 30,5 % регистрировалась легочная гипертензия 1-й степени. Систolicеское АД в легочной артерии росло параллельно с углублением диастолической дисфункции и расширением правого желудочка.

Рост при ХСНсФВ системной, региональной и, в наибольшей степени, локальной жесткости аорты сопровождалось повышением систолического и пульсового АД в аорте и выступало фактором снижения толерантности к физической нагрузке. Ухудшение функционального состояния сосудистого эндотелия у больных с ХСНсФВ по сравнению с неосложненной гипертонической болезнью происходило параллельно с ростом ГЛЖ и жесткости аорты. О значимости

лактона и триметазида: дополнительный позитивный вклад триметазида выразился в более быстром и выраженном повышении толерантности к физическим нагрузкам, уменьшении функционального класса сердечной недостаточности, росте скорости клубочковой фильтрации, увеличении доли больных с I и II стадиями хронической болезни почек на фоне уменьшения III стадии [29, 31].

Фибрилляция предсердий (ФП) у больных с АГ

Рост заболеваемости ФП с возрастом в значительной мере сопряжен с развитием возраст-зависимой патологии: АГ — наиболее значимый фактор риска ФП в популяции, сахарный диабет 2 типа увеличивает риск ФП в 1,4–2,1 раза как и поражение почек.

Установлена схожесть развития гормональных, гемодинамических механизмов, морфо-функциональной перестройки сердца при ФП и ХСНсФВ: неудовлетворительный контроль АД на протяжении суток с увеличением патологических типов *non-dipper* и *night-peaker*, выраженная ГЛЖ, ди

ческую негомогенность миокарда, уменьшает количество пароксизмов ФП и желудочковых нарушений ритма. Наиболее отчетливая положительная динамика регистрируется при использовании спиронолактона. Триметазидин уменьшает частоту сердечных сокращений на фоне улучшения вегетативной регуляции сердечного ритма и электрической гомогенности миокарда, улучшает качество жизни [6, 13].

АГ и ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Несмотря на значительные успехи в лечении ИБС и гипертонической болезни (ГБ), стандартная фармакотерапия у пожилых больных часто бывает недостаточной для уменьшения клинической симптоматики заболеваний. В качестве одного из возможных путей оптимизации лечения больных рассматривается использование цитопротекторных препаратов, улучшающих энергетические процессы в миокарде. В отношении триметазидина собрана большая доказательная база и он включен в рекомендации Европейской ассоциации кардиологов по лечению больных ИБС (*ESC Guideline*, 2012). В основе метаболической активности оригина

Результаты, полученные в ходе изучения влияний метаболической терапии у больных с АГ и ИБС, свидетельствуют о ее полимодальных эффектах: с включением триметазидина, что определяет целесообразность его использования в составе стандартной терапии для лечения больных с ИБС и ГБ. Отмечена необходимость дифференцированного назначения калия-магния глюконата больным с недостаточным контролем частоты сердечных сокращений и нарушениями сердечного ритма.

Эпидемиологические и фармако-эпидемиологические исследования

Совместно с Отделом сосудистой патологии мозга и другими подразделениями института проведены исследования по оценке выраженности старения и распространенности возрастзависимой патологии и факторов риска. Установлены выраженные региональные и этнические различия в распространенности факторов риска и АГ [34, 42, 43].

Определено значение АГ не только как наиболее значимого фактора риска развития церебральной и кардиальной сосудистой патологии,

Биологический и кардиопульмональный возраст является адекватным методическим инструментом изучения популяций. Показатели биологического возраста, наряду с общепризнанными статистическими показателями, (ожидаемая продолжительность жизни, показатели смертности и др.) дают возможность объективно оценивать темпы старения популяции. Разная скорость старения лиц в популяциях, отличных по этнической принадлежности и регионам проживания, во многом объясняется преобладанием той или иной возрастзависимой патологии. В отличие от популяций с высоким уровнем долголетия и замедленным темпом старения (зоны долгожительства в Абхазия и Азербайджане) в популяциях с ускоренным темпом старения регистрируется более высокая частота кардио- и цереброваскулярной патологии [17].

Между темпами старения и хронической патологией, наиболее часто встречаемой в позднем онтогенезе, существуют неравнозначные связи. Такие виды хронической возрастзависимой патологии как АГ, ожирение, сахарный диабет 2 типа ассоциируют с ускоренным темпом старения, оцененном на основе определения биологического возраста [3]. При ишемической болезни сердца, ост

мативными для оценки эффективности осуществляемых оздоровительных реабилитационных мероприятий.

При изучении интегрального и кардиопульмонального биологического возраста у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС установлено, что ионизирующая радиация и в малых дозах (от 0,25 до 1 Гр), в большей степени, в дозах от 1,0 до 2,0 Гр ускоряет темп старения. Установлено влияние фактора возраста: молодые люди более чувствительны к негативному воздействию радиации в исследованном диапазоне доз. Ускорение темпов старения в условиях воздействия ионизирующего излучения в пределах исследованных доз сочетается с более ранним развитием различных видов хронической патологии, что также особенно характерно для лиц младших возрастных групп.

Ретроспективный анализ биологического и кардиопульмонального возраста у больных, длительно наблюдавшихся в клинике Института геронтологии НАМН Украины и умерших в возрасте 50–79 лет, свидетельствует о том, что эти показатели могут рассматриваться в качестве предикторов смерти: завышенные показатели

доний, этилметилгидроксипиридина сукцинат) и обосновали их в практике лечения этих категорий пациентов.

Количественные и качественные показатели деятельности

Защищено 3 диссертации доктора и кандидата медицинских наук.

Совместно с Отделом сосудистой патологии мозга создано Ассоциацию кардионеврологии Украины. Под эгидой Института геронтологии опубликовано 7 методических рекомендаций. Сотрудники отдела являются соразработчиками рекомендаций Украинского общества кардиологов Украины по диагностике, профилактике и лечению артериальной гипертензии, Украинского общества кардиологов Украины по диагностике, профилактике и лечению симптоматических гипертензий, рекомендации МЗ Украины по диагностике и лечению артериальной гипертензии.

О перспективах

раста, количественного наполнения полиморбидных состояний у больных с АГ. Анализ обоснованности, эффективности и безопасности лечения гериатрических пациентов позволит сформировать базу для разработки рекомендаций по лечению больных с АГ в условиях наиболее типичных сочетаний коморбидной патологии и геронтологических синдромов.

Список использованной литературы

1. Ахаладзе Н. Г., Ена Л. М. Биологический возраст. — Киев: Перун, 2009. — 224 с.
2. Ахаладзе Н. Г., Ена Л. М., Лизун И. О. Антигипертензивный и другие эффекты разгрузочно-диетической терапии у больных с артериальной гипертензией и ожирением // Укр. кардіол. журн. — 2005. — 2. — С. 85–90.
3. Ахаладзе Н. Г., Токарь А. В., Белая И. И. Оценка состояния

14. Ена Л. М., Кондратюк В. Е. Изменения биоэлектрической активности миокарда у больных с артериальной гипертензией среднего и пожилого возраста в условиях длительной терапии фозиноприлом (моноприлом) // Укр. кардіол. журн. — 2002. — № 6. — С. 72–77.
15. Ена Л. М., Кондратюк В. Е. Лизиноприл в лечении больных с артериальной гипертензией старших возрастов: влияние на системную, интракардиальную гемодинамику и морфо-функциональное состояние сердца // Укр. мед. час. — 2002. — 5. — С. 102–106.
16. Ена Л. М., Магдич Л. В. Гемодинамические и гормональные

- проявів серцево-судинної патології // Пробл. стар. и долголетия. — 2008. — 17, № 1. — С. 53–65.
28. Ена Л. М., Купраш О. В. Регіональні особливості частоти артеріальної гіпертензії та супутньої патології у хворих похилого і старечого віку, які лікувались в терапевтичних відділеннях обласних лікарень // Пробл. старения и долголетия. — 2005. — 1, № 1. — С. 73–78.
 29. Ена Л. М., Ярош В. О. Аналіз впливу терап

- осложненной желудочковой экстрасистолией // Кровообіг та гемостаз. — 2006. — 2. — С. 89–92.
42. Bezrukov V. V., Shwartz V., Kuznetsova S. M. Regional and ethnic difference in prevalence of risk factors and cerebro-vascular pathology in Ukraine // Atherosclerosis — 1997. — 134, № 1. — P. 88.
43. Kuznetsova S. M., Yena L. M., Chayalo P. P. Arterial hypertension and its risk factors in different regions of Ukraine Proc. 11th // Eur. Congress of Angiology, Rome. — 1997. — P. 43.
44. Tokar A. V., Negare A. I. Prostaglandins in

**RESULTS OF RESEARCHES OF THE DEPARTMENT
OF CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CARDIOLOGY**

**L. M. Yena, V. O. Artemenko, N. G. Akhaladze, L. V. Bevzyuk,
I. V. Mudruk, A. M. Khristoforova, V. A. Yarosh**

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

The article presents an analysis of the activities of the Department of

Н. Ю. Бачинська, І. М. Карабань, В. О. Холін, О. О. Копчак

*Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова
НАМН України", 04114 Київ*

НЕРВОВА СИСТЕМА, НЕЙРОКОГНІТИВНА ДІЯЛЬНІСТЬ І СТАРІН

Особливості змін нервової системи при старінні мають важливе значення у зв'язку з основними механізмами, що лежать в їх основі, а саме нейрофізіологічними механізмами індивідуальної пристосувальної діяльності та закономірностями їх впливу на всі функції організму. Морфологічні, біохімічні та функціональні зсуви, що виникають при старінні в різних структурах головного мозку, ведуть до істотних змін як внутрішньоцентрального взаємовідносин, так і взаємодії між вищими та

приділено клінічному перебігу, діагностиці та лікуванню судинної патології головного мозку з урахуванням особливостей літнього і старечого віку [43, 49, 50, 52, 69].

Починаючи з 1958 р., комплексне обстеження функціонального стану нервової системи при фізіологічному і передчасному старінні крім клінічного спостереження включало спеціальні нейропсихологічні,

межах і коли знижуються, то дуже поступово і в незначному ступені [31, 39, 45].

Велика увага приділялася напряму електроенцефалографічних досліджень при старінні, яке очолював с.н.с., к.м.н. Р. П. Белоног. На фоні традиційних досліджень ЕЕГ було проведено також вив

