

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОБЩНОСТЬ ПРОБЛЕМ ПЕДИАТРИИ И ПРЕВЕНТИВНОЙ ГЕРИАТРИИ

УДК: 573.57.017.67

О.П. Ковтун¹, В.Н. Мещанинов^{1,2}, П.Б. Цывян^{1,3}, Д.Л. Щербаков^{1,2}

¹ Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

² Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

³ Уральский НИИ охраны материнства и младенчества, г. Екатеринбург, Российская Федерация.

Процесс старения и связанные с ним функциональные изменения фактически начинаются во внутриутробном периоде и представляют фактор риска развития ряда возраст-зависимых патологий. Диагностика и коррекция процесса старения должны начинаться с перинатального периода в виде своевременного обнаружения внутриутробных программ, приводящих к раннему дебюту возраст-зависимых патологий. Наличие общих для старения и возраст-зависимых заболеваний причин, механизмов и фенотипических проявлений должно приниматься во внимание при разработке лечебных схем и рекомендаций специалистами геронтологического профиля разных медицинских и биологических специальностей.

Ключевые слова: физиологическое и патологическое старение, причины старения, педиатрия, онтогенез.

ONTOGENETIC COMMUNITY OF THE PROBLEMS OF PEDIATRICS AND PREVENTIVE GERIATRY

O.P. Kovtun¹, V.N. Meshchaninov^{1,2}, P.B. Tsyvian^{1,3}, D.L. Shcherbakov^{1,2}

¹ Ural state medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

² Institute of Medical Cellular Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation;

³ Mother and Child Research Institute, Yekaterinburg, Russian Federation.

Aging and related functional deteriorations are starting in the intrauterine period and constitute the primary risk factor for age-linked major human pathologies. Diagnostics of intrauterine programming of the accelerated aging and its correction should start during the perinatal period. Mutual for aging and age-related diseases mechanisms, drivers and phenotypic events should be taken into account during the creation of medical guidelines and recommendations by medical teams consisting of different professionals.

Keywords: physiological and pathological aging, causes of aging, pediatrics, onthogenesis.

Одним из достижений современной геронтологии и гериатрии является признание многими исследователями момента запуска процесса старения в зрелом (среднем) возрасте организма [6, 21]. Однако известно, что фенотип старения и предстоящая продолжительность жизни могут быть предопределены на ранних стадиях онтогенеза организма в результате эпигенетического внутриутробного программирования [5, 26]. Это вполне согласуется, а также дополняет онтогенетическую модель старения, основанную на существовании единого механизма, запускающего возрастные изменения в организме, заключающиеся в постепенном уменьшении чувствительности гипоталамуса к гомеостатическим сигналам при увеличении возраста [4]. Наряду с этим, показан феномен разного по времени дебюта в онтогенезе возраст-зависимых изменений в органах, системах и клетках на фоне соматической патологии, ускоряющей старение [7, 24]. В научном сообществе имеются представления о старении как о гиперкомпенсации в метаболизме, функциях и структурах организма [12], что согласуется с синтетической теорией (гипотезой) старения [9] и патогенезом болезней адаптации [8].

Для старения и (неинфекционных) заболеваний существуют общие механизмы [2, 21]. Обсуждение процесса старения различными международными коллективами экспертов позволили выделить несколько основных явлений, характерных для любой патологии и ускоренного (патологического) старения, которые с использованием патофизиологического подхода можно объединить в три основные группы: причины, механизмы и фенотипические проявления [2, 3, 21] (рис. 1).

Цель

Показать роль внутриутробного программирования как одну из причин раннего проявления ускоренного возраст-ассоциированными заболеваниями старения в онтогенезе организма.

Фенотип старения и продолжительность жизни могут быть запрограммированы на ранних стадиях онтогенеза организма. Одной из универсальных характеристик процесса старения является накопление в ходе онтогенеза, начиная от внутриутробного периода и заканчивая старческим возрастом, генетических повреждений [21]. Морфологическая целостность и стабильность ДНК постоянно находятся под негативным влиянием как со стороны окружающей среды (радиоактивное облучение, химические вещества), так и со стороны внутренних факторов, таких как ошибки репликации ДНК, реакции спонтанного гидролиза и активные соединения кислорода [1, 21]. Генетические нарушения, возникающие в результате таких повреждений, включают точечные мутации, транслокации, укорочение и удлинение хромосом, укорочение теломеров и повреждение генов, вызванное внедрением вирусов.

Эпигенетические воздействия являются дополнительным источником генных изменений. Ими могут быть метилирование ДНК, ацетилирование и метилирование гистонов, а также других ассоциированных с хроматином белков, способствующих процессу старения. Со старением также связаны и другие формы повреждений ДНК: анеуплоидии и вариации числа копий генов [13, 14]. Все эти виды изменений ДНК могут влиять на основные гены и транскрипционные пути, что приводит к появлению функционально скомпрометированных клеток, которые могут

подвергать опасности гомеостаз, если вовремя не удаляются апоптозом.

Современные исследования показывают существование нескольких заболеваний, демонстрирующих ряд общих с процессом старения молекулярных механизмов. Рак является наиболее социально значимым из этого списка заболеваний. Если ранее в большинстве случаев рак рассматривали как смертельное заболевание, то сейчас прогресс в ранней диагностике и лечении позволяет наблюдать этих пациентов в течение относительно длительного времени. Поскольку большинство случаев развития рака и его интенсивного лечения отмечено в достаточно возрастной (65+ лет) группе пациентов, то сложно точно оценить влияние онкологического процесса на темпы старения. В этом смысле значительно более информативным является наблюдение за детьми, выжившими после лечения. В этой группе отмечены очевидные признаки более раннего старения: увеличение случаев вторичной малигнизации и другой коморбидной патологии, ухудшение показателей работы сердечно-сосудистой системы, снижение когнитивных способностей и произвольной дневной двигательной активности [10].

Очевидно, что химиотерапия рака также влияет на процесс старения. Так, показано увеличение экспрессии маркера старения P16INK4A в Т-лимфоцитах пациенток, получавших адъювантную терапию по поводу рака молочной железы. При этом относительно увеличение хронологического возраста непосредственно после завершения терапии составило 14 лет с некоторым уменьшением его через год [23]. Было также продемонстрировано увеличение концентрации ассоциированных с возрастом цитокинов без влияния на длину теломеров [23]. Следует подчеркнуть, что химиотерапевтические препараты вызывают увеличение продукции проинфламаторных цитокинов, тем самым потенцируя инфламэджинг у таких пациентов.

В последние годы получены многообещающие результаты при лечении рака методом иммунотерапии, особенно метастатических форм таких опухолей, как меланома, рак легкого и почек [15]. Эффективность подобной терапии оказалась выше у молодых пациентов при меньшей токсичности и влиянии на маркеры старения [16]. Следует отметить, что если ранее перед медицинской стояла задача просто спасти пациента, то теперь появилась возможность выбирать такие виды терапии, которые позволяют сделать траекторию старения в последующей жизни более полой.

В конце прошлого века была продемонстрирована связь низкого веса при рождении с вероятностью развития в последующей жизни таких заболеваний, как артериальная гипертензия, атеросклероз, диабет 2-го типа, остеопороз. Эти наблюдения легли в основу теории внутриутробного программирования заболеваний, предполагающей участие эпигенетических механизмов в формировании патологии в последующей жизни [5]. Суть этой теории состоит в том, что ограничение питания и роста в ходе внутриутробного развития воздействует на экспрессию генов плода таким образом, что меняет структуру и функцию некоторых органов (сердца, сосудов, печени, почек, нейроэндокринной системы) и увеличивает вероятность развития сердечно-со-

судистых и метаболических заболеваний после рождения. В период внутриутробного развития эти изменения являются адаптационными и обеспечивают выживание плода в условиях уменьшения питания, однако после рождения (когда приток энергетических субстратов значительно увеличивается) эти же механизмы программируют развитие метаболического синдрома, гипертонии и коронарных заболеваний [11].

Наиболее частой причиной низкого веса при рождении является плацентарная недостаточность, в основе которой лежат процессы нарушения плацентации, взаимодействия трофобласта и спиральных артерий матки [26]. Показано, что при развитии этого сложного комплекса механизмов, выливающегося в клинику преэклампсии, в плаценте возникают зоны ишемии, являющиеся источником проникновения в кровотоки плода элементов воспаления (интерлейкины 6 и 8, С-реактивный белок), ангиогенных ростовых факторов (эндоглин) [25]. Гипоксия плода приводит к усиленному синтезу адренкортикотропного гормона и активации в его почках ренин-ангиотензиновой системы, что способствует раннему развитию артериальной гипертензии [26]. Хроническая внутриутробная гипоксия меняет диастолические свойства миокарда, способна вызывать ремоделирование камер сердца, увеличивает жесткость сосудистой стенки [22].

В настоящее время показано, что эпигенетические воздействия на процессы экспрессии генов играют ведущую роль в механизмах влияния условий внутриутробного развития на вероятность возникновения соматических заболеваний в последующей жизни [19]. Эпигенетические влияния реализуются через процессы гиперметилирования генов (ARID1B, STHRC1 и ряд других), ответственных за функцию эндотелиальных и других клеток [20]. Метилированные участки ДНК, служащие своеобразными маркерами эпигенетической модификации, идентифицированы в плацентарной ткани и клетках пуповинной крови детей от матерей с преэклампсией [17]. При исследовании молодых людей 18-25-летнего возраста, рожденных такими матерями, выявлено гиперметилирование вышеуказанных генов и дополнительно гена SMOС2, также связанного с сосудистой функцией. Эхокардиографическое исследование этих людей показало достоверное увеличение систолического давления в правом желудочке сердца, являющегося признаком легочной гипертензии [18]. Все идентифицированные гены непосредственно участвуют в ангиогенезе и ремоделировании сосудистой системы.

Заключение

Оценивая процессы внутриутробного программирования, можно заключить, что нарушения питания в ходе внутриутробного развития не только увеличивают вероятность развития соматической патологии в последующей жизни, но и сдвигают момент их клинического проявления на более ранний возраст, то есть ускоряют процессы старения. Это подтверждается тем, что в основе программирования лежит ряд общих со старением базовых механизмов (нестабильность генома и эпигенетические воздействия).

Следует также отметить, что мы все еще не можем провести точную границу между поня-

тиями «старение» и «болезнь». Очевидно одно, замедляя старение посредством изменения «стиля жизни», питания или лекарственных воздействий, мы тем самым уменьшаем вероятность развития упомянутых выше болезней. Опираясь на информацию, полученную при изучении фе-

номена «внутриутробного программирования», процесс старения и формирование его траектории начинается не с момента рождения человека, а во внутриутробном периоде. В этом смысле геронтология должна исходить из перинатального подхода.



Нозологический подход к старению в онтогенезе организма

Литература

1. Анисимов, В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения в 2 т. : 2-е изд. перераб. и доп. / В. Н. Анисимов. – С.-Пб.: Наука, 2008.
2. Гаврилов, И. В. Оценка темпа старения животных и человека с использованием биохимических, гематологических и функциональных показателей / И. В. Гаврилов, В. Н. Мещанинов // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2017. – № 3. – С. 70-75.
3. Скрининг функциональных, биохимических и клеточно-гематологических показателей организма как маркеров процесса старения человека / И. В. Гаврилов, В. Н. Мещанинов, Д. Л. Щербаков и др. // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2018. – Т. 15, № 5. – С. 691-703.
4. Дильман, В. М. Большие биологические часы. (Введение в интегральную медицину) : Изд. 2-е, перераб. и доп. / В. М. Дильман. – М. : Знание, 1986.
5. Ковтун, О. П. Эпигенетические механизмы внутриутробного программирования заболеваний детей и взрослых / О. П. Ковтун, П. Б. Цывьян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – Т. 54, № 2. – С. 72-76.
6. Медицинские диагностические и лечебные клеточно-метаболические технологии в превентивной геронтологии и гериатрии - итоги работы за 10 лет / В. Н. Мещанинов, Е. Л. Ткаченко, И. В. Гаврилов и др. // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2016. – Т. 59, № 4. – С. 76-86.
7. Мещанинов, В. Н. Метаболизм клеточных структур при старении и стрессе : Монография / В. Н. Мещанинов, Д. Л. Щербаков, В. А. Лукаш. Екатеринбург, 2017.
8. Селье, Г. Очерки об адапционном синдроме / Г. Селье; перевод с англ. В. И. Кандрора и А. А. Рогова. Москва : Медгиз, 1960.
9. Фролькис, В. В. Старение и увеличение продолжительности жизни / В. В. Фролькис. Л. : Наука, 1988.
10. Baker, F. Health-related quality of life of cancer and noncancer patients in Medicare managed care / F. Baker, S. C. Haffer, M. Denniston // Cancer. – 2003. – Vol. 97, № 3. – P. 674-681.
11. Barker, D. J. Childhood respiratory infection and adult chronic bronchitis in England and Wales / D. J. Barker, C. Osmond // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). – 1986. – Vol. 293. – P. 1271-1275. – Doi: 10.1136/bmj.293.6557.1271.
12. Blagosklonny, M. V. Aging is not programmed: genetic pseudo-program is a shadow of developmental growth / M. V. Blagosklonny // Cell Cycle. – 2013. – Vol. 24, № 12. – P.3736-3742. – Doi: 10.4161/cc.27188.
13. Epigenetic modification of nucleic acids: from basic studies to medical applications / Y. Chen, T. Hong, S. Wang et al. // Chem. Soc. Rev. – 2017. – Vol. 46, № 10. – P.2844-2872. – Doi: 10.1039/c6cs00599c.
14. Chunduri, N. K. The diverse consequences of aneuploidy / N. K. Chunduri, Z. Storchová // Nat. Cell. Biol. – 2019. – № 1. – P.54-62. – doi: 10.1038/s41556-018-0243-8.
15. Couzin-Frankel, J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy / J. Couzin-Frankel // Science. – 2013. – Vol. 6165. – P.1432-1443. – Doi: 10.1126/science.342.6165.1432.
16. Gravekamp, C. The impact of aging on cancer vaccination / C. Gravekamp // Curr Opin Immunol. – 2011. – Vol. 23, № 4. – P.555-5560. – Doi: 10.1016/j.coi.2011.05.003.
17. Early onset pre-eclampsia is associated with altered dna methylation of cortisol-signalling and steroidogenic genes in the placenta / K. Hogg, J. D. Blair, D. E. McFadden et al. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 5. – e62969. – Doi: 10.1371/journal.pone.0062969.
18. Julian, C. G. Unique DNA Methylation Patterns in Offspring of Hypertensive Pregnancy / C. G. Julian, B. S. Pedersen, C. S. Salmon // Clin Transl Sci. – 2015. – Vol. 8, № 6. – P. 740-745. – Doi: 10.1111/cts.12346.
19. Kundakovic, M. The epigenetic link between prenatal adverse environments and neurodevelopmental disorders / M. Kundakovic, I. Jaric // Genes (Basel). – 2017. – Vol. 8, № 3. – P.104-108. – Doi: 10.3390/genes8030104.
20. Developmental pathways to adiposity begin before birth and are influenced by genotype, prenatal environment and epigenome / X. Lin, M. J. Meaney, K. M. Godfrey et al. // BMC Med. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P.123. – Doi: 10.1186/s12916-017-0800-1.
21. The hallmarks of aging / C. López-Otín, M. A. Blasco, L. Partridge et al. // Cell. – 2013. – Vol. 153, № 6. – P.1194-1217.

– Doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.

22. Patterson, A. J. Hypoxia and fetal heart development / A. J. Patterson, L. Zhang // *Curr. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 10, № 7. – P.653–666.

23. Sanoff, H. K. Effect of cytotoxic chemotherapy on markers of molecular age in patients with breast cancer / H. K. Sanoff, A. M. Deal, J. Krishnamurthy // *J Natl Cancer Inst.* – 2014. – Vol. 106, № 4. – P. dju057. – Doi: 10.1093/jnci/dju057. Epub 2014 Mar 28.

24. Soares, M. J. Hypoxia and placental development / M. J. Soares, K. Iqbal, K. Kozai // *Birth. Defects Res.* – 2017. – Vol. 109, № 17. – P.1309–1329. – Doi: 10.1002/bdr2.1135.

25. Integrated systems biology approach identifies novel maternal and placental pathways of preeclampsia / N. G. Than, R. Romero, A. L. Tarca et al. // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1661-1670. – Doi: 10.3389/fimmu.2018.01661.

26. Left ventricular isovolumic relaxation and renin-angiotensin system in the growth restricted fetus / P. B. Tsyvian, T. V. Markova, S. V. Mikhailova, W. C. Hop // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2008. – Vol. 140, № 1. – P.33-37. – Doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.02.005.

Сведения об авторах

О.П. Ковтун, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина,3, e-mail: usma@usma.ru

В.Н. Мещанинов, 620034, Россия, г. Екатеринбург, ул. ул. Репина,3, e-mail: mv-02@yandex.ru

П.Б. Цывьян, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.1, e-mail: pavel.tsyvian@gmail.com

Д.Л. Щербаков, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Карла Маркса, 22а, e-mail: cdcom2@yandex.ru

ПУТИ РЕШЕНИЯ И СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ТАКТИКУ ПРИ ОСТРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ МОШОНКИ У ДЕТЕЙ

УДК 616.672-002.1-053

**С.Ю. Комарова^{1,2}, Н.А. Цап¹, И.П. Огарков²,
Ю.В. Баранов³, В.И. Чукреев², Н.В. Винокурова², С.А. Мельникова²**

¹ Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

² Детская городская клиническая больница № 9, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

³ Областная детская клиническая больница, г. Екатеринбург, Российская Федерация.

До настоящего времени не существует единого мнения относительно тактики при острых заболеваниях органов мошонки у детей. Острые заболевания яичка, придатка и семенного канатика представляют собой одну из самых опасных ситуаций для ребенка мужского пола. Объединение всех острых заболеваний органов мошонки единым термином ОЗОМ объясняется схожестью их клинической картины в течение первых 6-12 часов и трудностью дифференциальной диагностики. Цель работы — анализ лечебно-диагностической тактики при острых заболеваниях органов мошонки у мальчиков и подростков в клинике детской хирургии крупного мегаполиса. Ретроспективно были изучены 716 историй болезни мальчиков и подростков с ОЗОМ в возрасте с 6 месяцев до 17 лет, находившихся на лечении в хирургическом отделении № 1 ДГКБ № 9 с 2016 по 2018 г. Структура нозологий ОЗОМ типична: перекрут гидатиды Морганьи — 72,5%, заворот яичка — 14,4%, орхоэпидидимит — 8%, аллергический отек мошонки — 3,2%, повреждения органов мошонки (разрывы, ушибы) — 1,9%. Полное клинико-сонографическое обследование является базисом дифференциальной диагностики, которую проводили в последовательности, обоснованной риском потери репродуктивного здоровья. Консервативное и оперативное лечение ОЗОМ требует сонографического мониторинга, что выполнено всем детям в ближайший и отдаленный период и позволяет своевременно выявить гипо- и атрофические изменения яичка.

Ключевые слова: заболевания органов мошонки, диагностика, лечение, дети.

WAYS OF SOLVING AND MODERN VIEW OF TACTICS FOR ACUTE DISEASES OF SCROTUM ORGANS IN CHILDREN

**S.Yu. Komarova^{1,2}, N.A. Tsap¹, I.P. Ogarkov²,
Yu.V. Baranov³, V.I. Chukreev², N.V. Vinokurova², S.A. Melnikova²**

¹ Ural state medical university, Yekaterinburg, Russian Federation;

² Children 's city clinical hospital No. 9, Yekaterinburg, Russian Federation;

³ Regional children 's clinical hospital, Yekaterinburg, Russian Federation.

To date, there is no consensus on tactics for acute diseases of the scrotum in children. Acute diseases of the testis, epididymis and spermatic cord in children are one of the most dangerous situations for a male child. The pool of all acute diseases of the scrotum in a single term, acute diseases of the scrotum organs (ADSO), is explained by the similarity of their clinical picture during the first 6-12 hours and the difficulty of differential diagnosis. The purpose of the work is to analyze the treatment and diagnostic tactics for acute diseases of the scrotum in boys and adolescents in the clinic of pediatric surgery in a major metropolis. In retrospect, 716 clinical charts of boys and adolescents with ADSO who were treated in the children's surgical department No. 1 of Children's Clinical Hospital No. 9 in Yekaterinburg from 2016 to 2018 at the age of 6 months to 17 years were studied. The structure of ADSO nosologies is typical: torsion of Morgagni hydatides — 72.5%, testicular torsion — 14.4%, orthoepididymitis — 8%, allergic scrotal edema — 3.2%, scrotal organ damage (closed wounds, rhegma) — 1.9%. A complete clinical sonographic examination is the basis of differential diagnosis, which was carried out in a sequence justified by the risk of reproductive health loss. Conservative and surgical treatment of ADSO requires sonographic monitoring, which is performed for all children in the near and distant period and allows timely detection of hypo- and atrophic changes in the testicle.

Keywords: diseases of the scrotum, diagnosis, treatment, children.