

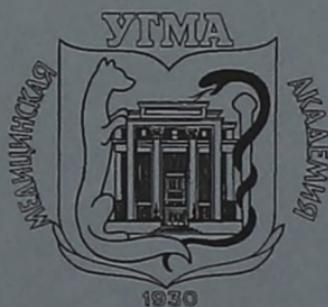
616-092

Я854

ИЗУЧЕНИЕ
ПРОБЛЕМЫ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ
ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ
СОСТОЯНИЯХ

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРИКЛАДНЫЕ
АСПЕКТЫ

Антонова речь



УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

**ИЗУЧЕНИЕ
ПРОБЛЕМЫ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ
ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ
СОСТОЯНИЯХ**

***ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРИКЛАДНЫЕ
АСПЕКТЫ***

*Актовая речь заведующего кафедрой патофизиологии УГМА,
Заслуженного деятеля науки РФ, академика РАЕН
Ястребова Анатолия Петровича
на итоговой научной годичной конференции УГМА
23 апреля 1999 г.*

Екатеринбург
1999

УДК 616.092:612.119
Я 90

Ястребов А.П.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ. Теоретические и прикладные аспекты. Актовая речь. — Екатеринбург, УГМА. Изд-во «СВ-96», 1999. — 32 с.



© Уральская государственная
медицинская академия, 1999

40 лет тому назад, будучи студентом 3-го курса Свердловского медицинского института, я сделал свой первый и единственный выбор медицинской специальности, серьезно и увлеченно стал работать в области экспериментальной патологии. За все последующие годы у меня никогда не возникало сомнений в правильности выбранного в медицине пути — занятие патофизиологией. Действительно, что может быть более привлекательным в медицине, чем экспериментальный поиск новых путей для наиболее точного и глубокого обоснования механизмов возникновения, развития и ликвидации патологических процессов, что в конечном итоге и составляет основу медицинских знаний. За эти годы наша наука претерпевала многочисленные дискуссии о ее фундаментальности, интегративности, значимости ее экспериментальной составляющей, обязательности преподавания в качестве самостоятельной дисциплины в медицинских вузах — однако все эти дискуссии только еще больше были для меня свидетельством, что я занимаюсь стоящим делом — патофизиологией! Могу с большой определенностью утверждать, что в наше время в связи с появлением новых технологий, неинвазивных методов, развитием электроники и компьютерной техники значительно расширились возможности экспериментальных исследований патофизиологов, возникли возможности исследовать механизмы патологических процессов непосредственно в человеческом организме, что явилось основой для рождения клинической патофизиологии. Являясь интегративной медицинской наукой, патофизиология осуществляет тесную связь между базисными теоретическими дисциплинами и клинической медициной. Последнее требует от патофизиологов высокого профессионализма, глубокого знания современной биофизики, биохимии, физиологии, морфологии, умения использовать методы аналитико-синтетического мышления для интегрирования этих знаний, понимания природы и механизмов патологических процессов. Нет сомнений в том, что формирование таких специалистов происходит наиболее продуктивно в условиях сложившейся научной школы патофизиологов, в которой имеется авторитетный лидер, конструирующий творческую атмосферу научного поиска. В этом отношении мне исключительно повезло, поскольку в 1962 году по окончании учебы в медицинском институте, я поступил

в аспирантуру при кафедре патофизиологии Свердловского мединститута, которой руководил замечательный ученый и педагог профессор Яков Герасимович Ужанский.

Профессор Я.Г. Ужанский был достойнейшим учеником своего учителя — выдающегося отечественного патофизиолога Александра Александровича Богомольца. Помимо замечательных приоритетных работ по экспериментальной патофизиологии, посвященных проблемам эндокринологии, реактивности, аллергии, гериатрии, А.А. Богомолец оставил заметный след в отечественной науке как создатель известнейшей школы патофизиологов. По количеству блестящих имен она остается непревзойденной в нашей медицинской науке. Нам, ученикам Я.Г. Ужанского, было всегда очень интересно слушать его воспоминания о принципах и особенностях работы А.А. Богомольца. Одну установку А.А. Богомольца, которой он руководствовался при работе с учениками, я особенно запомнил. А.А. Богомолец считал, что время становления ученика в самостоятельную научную личность не должно превышать 10 лет. Если за этот срок научный работник оказался неспособным завершить свою научную аттестацию, то большого успеха в науке он не добьется. Зная эту установку, пропагандируемую в школе А.А. Богомольца, мне всегда казалось, что Я.Г. Ужанский постоянно взвешивал мои возможности с этих позиций, а мне очень хотелось не разочаровать своего учителя.

Тема, которую я получил в аспирантуре в качестве диссертационной работы, мне очень нравилась: *изучить механизм действия кобальта на эритропоэз*. Было известно, что введение кобальта в организм вызывает усиление эритропоэза и приводит к развитию кобальтовой полицитемии, однако ее механизм оставался неизвестным. Хочу заметить, что первое серьезное самостоятельное научное испытание, чем является подготовка кандидатской диссертации, означает не только успешный поиск ответа на поставленную цель исследования. Здесь впервые начинаешь сознавать ту огромную ответственность за результаты своей работы, которые становятся маленькой частицей научного знания, десятки раз проверяешь достоверность своих методических приемов, контролируешь работу научной аппаратуры, пытаешься наиболее доступно и в тоже время научно изложить и интерпретировать результаты исследований. Насколько успешно проходит этот период во многом зависит от роли учителя, который находится в это время рядом с тобой. То, что этот период прошел у меня творчески, без излишней опеки и в тоже время с использованием всех имеющихся у меня возможностей, я во многом обязан моему учителю профессору Я.Г. Ужанскому.

Изучая действие кобальта на гемопоэз, нам удалось экспериментально обосновать некоторые стороны механизма его влияния на регенерацию эритроцитов. На основании изучения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, было установлено, что при введении в организм кобальта в нем устанавливается состояние гипоксии. Последняя приводит к усилению катаболических процессов в тканях, увеличению продуктов распада тканей и эритроцитов, которые являются эритропоэтически активными веществами. Кроме того, гипоксия различных тканей и органов, в первую очередь почек, индуцирует продукцию эритропоэтина. Повышение, таким образом, эритропоэтических свойств крови при введении кобальта, активирует процессы в костном мозгу и приводит к его гиперплазии, усиливается эритропоэзобразующая функция костного мозга, увеличивается образование и выход в периферическую кровь эритроцитов, что формирует развитие «кобальтовой полицитемии». В 1965 году наша работа прошла успешную защиту, но еще более, чем ее защита меня обрадовало опубликование полного перевода нашей статьи из журнала «Патологическая физиология и экспериментальная терапия» за 1965 г.: «К вопросу о механизме действия кобальта на эритропоэз», в американском журнале «Federation Proceedings» (1966, V. 25, № 4), что свидетельствовало о значительном интересе исследователей к опубликованной работе.

Изучая механизм действия кобальта на эритропоэз, у нас возникла мысль о том, что кобальтовый эритроцитоз это лишь частный случай действия гипоксии на организм, развивающейся при экстремальных воздействиях. В этой связи оказалось совершенно логичным, что темой следующего исследования (темой докторской диссертации) было изучение *роли гипоксии в механизме регенерации крови*. В физиологии и гематологии было широко распространено мнение, что гипоксия тканей является основным стимулом для регенерации эритроцитов, а гипоксия кроветворной ткани является непосредственным стимулом деятельности костного мозга. Между тем, такое представление находилось в противоречии с общебиологическим представлением о влиянии дефицита кислорода на жизнедеятельность клеток.

Для выяснения истинной роли гипоксии в механизме регенерации крови, мы исследовали состояние оксии костного мозга в различных условиях, сопровождающихся повышенной регенерацией эритроцитов: в опытах с постгеморрагической и фенилгидрациновой анемиями, кобальтовой полицитемией, гипоксической гипоксией. Для этого было использовано прямое определение напряжения кислорода (pO_2) в костном мозге экспериментальных животных с помощью

полярнографического метода, а также исследование интенсивности потребления кислорода костным мозгом в различных экспериментальных условиях. Специальное внимание уделялось изучению факторов, влияющих на процесс диффузии кислорода к клеткам костного мозга. С этой целью подробно исследовалась константа скорости потребления кислорода костным мозгом, а также определялся радиус тканевого цилиндра в нем. Физиологическая эффективность дыхания костного мозга оценивалась на основании данных исследования окислительного фосфорилирования этой ткани. Особое внимание в работе уделялось исследованию действия эритропоэтических веществ на состояние оксии костного мозга. Проведенный комплекс исследований позволил сделать заключение об истинной роли гипоксии в механизме регенерации крови. Наиболее важным положением, вытекающим из выполненного исследования, было заключение о поддержании высокого уровня снабжения кислородом костного мозга при усилении эритропоэза при гипоксических состояниях. Таким образом, представление о прямом стимулирующем действии гипоксии на кроветворную ткань требовало пересмотра. Многие выводы, сделанные на основании проведенного исследования, оказались важными не только для выяснения роли гипоксии в механизме регенерации крови, но и послужили основой для поиска новых механизмов регенерации тканей. Так, было установлено, что адаптация к условиям гипоксической гипоксии протекает при сохранении высокого уровня pO_2 в костном мозге. Усиление эритропоэза при гипоксической гипоксии обеспечивается высоким уровнем снабжения кислородом костного мозга, что проявляется в увеличении скорости потребления кислорода этой тканью.

В условиях гипоксической гипоксии в митохондриях костного мозга значительно возрастает интенсивность фосфорилирования, что свидетельствует о повышении энергетической эффективности окислительных процессов в кроветворной ткани.

Одним из главных источников энергетического и пластического материала для усиленно регенерирующего костного мозга в условиях гипоксии могут быть вещества жировой природы, в частности, липиды костного мозга. При действии пониженного атмосферного давления на организм содержание липидов в костном мозгу резко сокращается, а липолитическая активность костного мозга усиливается.

Оптимизация кислородного снабжения костного мозга в условиях гипоксической гипоксии может быть следствием улучшения процесса диффузии кислорода в клетку костного мозга. На это

указывает повышение константы скорости потребления кислорода костным мозгом, а также уменьшение радиуса тканевого цилиндра этой ткани, что значительно сокращает путь диффузии кислорода из капилляра в костномозговые клетки.

Определенное значение в активации кислородного снабжения и окислительного метаболизма костного мозга в условиях гипоксической гипоксии может принадлежать эритропоэтическим веществам, образующимся при этом в повышенном количестве. Содержание эритропоэтических веществ в крови животных значительно увеличивается как после первых часов воздействия пониженного атмосферного давления, так и при хроническом действии гипоксической гипоксии на организм. Повышение эритропоэтических свойств крови при действии гипоксии обусловлено увеличением содержания в крови эритропоэтина, продуктов распада эритроцитов, а также, возможно, катаболических продуктов обмена других тканей.

При действии гипоксической гипоксии на организм наряду с активацией эритропоэза происходит усиление процесса эритродиереза. Об этом свидетельствует снижение количества эритроцитов у животных после первых «подъемов» в барокамере на 6000 м, а также снижение в этом периоде кислотной резистентности эритроцитов и уменьшение их продолжительности жизни. В механизме разрушения эритроцитов при действии на организм пониженного атмосферного давления определенное место принадлежит аутоиммунным процессам.

Усиление регенерации эритроцитов при постгеморрагической и гемолитической анемиях также протекает при высоком уровне снабжения костного мозга кислородом. Скорость потребления кислорода этой тканью на 5-й день после кровопотери и 5-й день после инъекции фенилгидразина увеличивается на 69% и 32% соответственно.

Усиление снабжения кислородом костного мозга при анемиях связано с уменьшением диффузионного сопротивления, ограничивающего переход кислорода из межклеточных пространств в клетки костного мозга, а также сокращением пути диффузии кислорода из капилляров в клетки.

При кровопотере у кроликов, адаптированных к условиям гипоксической гипоксии, восстановление исходного уровня pO_2 происходит в костном мозгу более быстро, чем у интактных животных. Адаптация к условиям пониженного атмосферного давления приводит к развитию механизмов, поддерживающих высокий уровень pO_2 в костном мозгу. При дополнительной гипоксии, возникающей

в результате кровопотери, включение этих механизмов способствует более эффективной оксигенации кровяной ткани.

Важное значение для получения необходимой энергии усиленно регенерирующим костным мозгом в условиях анемии имеет повышение энергетической эффективности окислительных процессов в данной ткани. Степень сопряжения дыхания и фосфорилирования в митохондриях костного мозга анемичных животных возрастает. На 5-й день после кровопотери и инъекции фенилгидразина интенсивность фосфорилирования увеличивается на 168% и 187% соответственно.

В условиях кислородной недостаточности (анемической и гипоксической гипоксии) происходит усиление энергетического метаболизма митохондрий почки. Учитывая особую роль почек в поддержании гомеостаза организма, в синтезе эритропоэтина, последнее имеет важное физиологическое значение для адаптации этой ткани к условиям гипоксии. Митохондрии селезенки анемичных кроликов, а также подвергавшихся действию гипоксической гипоксии сохраняют высокий уровень окислительного метаболизма. Последнее может зависеть от усиления физиологической активности селезенки в связи с повышением процесса эритродиереза.

При стимуляции эритропоэза в условиях анемии и введения кобальта отмечается значительное усиление липолитической активности костного мозга. Эритропоэтически активные сыворотки повышают липолитическую активность костного мозга при действии *in vitro*. Активно пролиферирующий костный мозг обладает повышенной способностью утилизировать продукты липолиза. Об этом свидетельствует отсутствие повышения при интенсивном липолизе уровней НЭЖК и глицерина в костном мозге, а также усиление интенсивности окисления β -оксисаляной кислоты митохондриями костного мозга.

Отмечается прямая зависимость между активностью эритропоэза и интенсивностью энергетического метаболизма митохондрий костного мозга. Наибольшее увеличение фосфорилирования наблюдается в костном мозгу животных с фенилгидразиновой анемией, которая отличается высоким эритропоэзом. При угнетении эритропоэза (в условиях трансфузионной полицитемии или бензолной интоксикации) наблюдается снижение окислительного и энергетического метаболизма митохондрий костного мозга. При разобщении дыхания и фосфорилирования динитрофенолом наблюдается угнетение эритропоэза, а также снижение включения *in vitro* ^{14}C -глицина в белки костного мозга. Оптимизация энергетического метаболизма под влиянием глутаминовой кислоты

сопровождается более интенсивной стимуляцией эритропоэза при действии на организм гипоксической гипоксии и кобальта.

Стимуляция эритропоэза в условиях кислородной недостаточности развивается в результате действия на кроветворную ткань эритропоэтических веществ. Наряду с активацией при этом синтетических процессов в кроветворной ткани происходит «срочное» включение механизмов, обеспечивающих высокий уровень снабжения кислородом костного мозга и усиление энергетической эффективности окислительных процессов. Введение животным эритропоэтически активной сыворотки, эритропоэтина, эритролизата усиливает потребление кислорода костным мозгом. Эритропоэтические вещества в условиях *in vitro* также активируют окислительный метаболизм митохондрий костного мозга.

Многие из вышеперечисленных заключений, которые были определены в результате выполнения докторской диссертации (1972 г.), в дальнейшем получили развитие в работах сотрудников нашей лаборатории. Последнее относится как к изучению механизмов регенерации крови, так и прочих тканей, когда в условиях воздействия экстремальных факторов индукция регенераторных процессов имеет особо важное значение для сохранения гомеостаза. Подробное исследование *липидного обмена костного мозга в условиях активации гемопоэза* показало, что гипоксия индуцирует не только эритродиерез, но и липодиерез, а образующиеся при этом метаболиты поддерживают высокий уровень энергетических процессов в костном мозге (Яценко Е.А., 1972). При гипоксии происходит мобилизация липидов и продуктов их гидролиза из жировых депо, которые в большом количестве поступают в печень, подвергаются ресинтезу в липопротеиды или откладываются в этом органе. В дальнейшем липиды расщепляются или используются для синтеза β -липопротеидов, которые содержат в своем составе важнейшие энергетические (НЭЖК) и пластические вещества (холестерин и фосфолипиды), используемые для синтеза эритроидных клеток и поддержания необходимого уровня АТФ.

Вопрос о *связи энергетических и пластических процессов в тканях при экстремальных воздействиях на организм* был предметом специальных исследований, выполненных С.В. Цвиренко (1993 г.). Было установлено, что в условиях экспериментальных воздействий, сопровождающихся усилением интенсивности регенерации ткани, выявляется прямая зависимость между уровнем пролиферативных процессов и активностью процессов энергообразования. При этом установлена возможность эффективного

влияния на интенсивность и характер регенерации путем воздействия на энергетический обмен.

Энергетические процессы в митохондриях регенерирующей печени в ранний период (3-10 часов) после удаления 2/3 массы органа характеризуются повышением окисления НАД — зависимых субстратов, ограничением активности сукцинатоксидазной системы, в то время как в период наибольшей интенсивности пластических процессов (24-36 часов) в митохондриях нарастает активность сукцинатоксидазной системы, увеличивается содержание внутримитохондриальных сукцината и глутамата, резко усиливается окисление липидов. На этом основании было сделано заключение о ведущей роли сукцинатоксидазной системы в печени в период наибольшей интенсивности пластических процессов. Установлена способность гуморальных факторов, образующихся при повышенной регенерации печени, влиять на энергетические процессы в этой ткани. Найдено также, что путем изменения активности сукцинатоксидазной системы в регенерирующей печени с помощью введения сукцината и глутамата или сеансов гипоксической гипоксии можно повлиять на активность пролиферативных процессов.

Повышение активности аденилатциклазной системы в регенерирующей печени сопровождается стимуляцией как пластических, так и энергетических процессов. Имеются все основания говорить о том, что в условиях повышенной регенерации печени энергетический аппарат не только обеспечивает, но и регулирует пластические процессы, в частности, за счет контроля уровня цитоплазматического кальция. Известно, что кальций является регулятором пролиферации клеток, в том числе при регенерации печени. Обнаружено, что в митохондриях печени через 5 ч с момента частичной экстирпации (2/3 органа) в 10 раз увеличивается содержание кальция на 1 мг белка, почти в 2 раза повышается кальциевая емкость. Таким образом, взаимосвязь энергетических и пластических процессов в регенерирующей ткани осуществляется посредством гуморального индуктора, изменения уровня цАМФ в клетке и ее кальциевой емкости. При этом важная роль принадлежит усилению активации сукцинатоксидазной системы, активации окисления липидов, процессам ресинтеза АТФ, образованию субстратов биосинтеза.

Изучение действия гипокинезии на состояние регенераторных процессов в тканях, показало, что в этих условиях существенно нарушаются процессы внутриклеточной и клеточной регенерации. Так, внутриклеточная регенерация адинарных клеток поджелудочной железы в условиях гипокинезии характеризуется замедлением

восстановления органоидов: эндоплазматической сети, рибосом, элементов, образующих цитоплазматический пластинчатый комплекс, митохондрий, что приводит к увеличению их дегенеративных форм и снижению плотности упаковки. Эти изменения усугубляются с увеличением продолжительности действия экстремального фактора. Клеточная регенерация ацинарных клеток поджелудочной железы в условиях гипокинезии характеризуется снижением числа митотически делящихся клеток, клеток, вступающих в S-период интерфазы клеточного цикла, уменьшением полиплоидизации клеток. При этом отмечается интенсивная гибель клеток, приводящая к сокращению структурно-функциональной базы органа и создающая условия функциональной нагрузки на оставшуюся часть клеток и развитию в них дезадаптивных процессов, что подтверждается изменением метаболизма нуклеиновых кислот, нарушением процессов редупликации ДНК, снижением содержания РНК в ядрышках ядер и цитоплазме, снижением синтеза белка.

Способностью оптимизировать восстановительные процессы ацинарных клеток поджелудочной железы в условиях гипокинезии обладают некоторые метаболиты (сукцинат натрия, инозин, цАМФ) и препараты, влияющие на метаболические процессы в клетке (теофиллин), под влиянием которых существенно меняется течение клеточной и внутриклеточной регенерации. Вместе с тем, введение этих препаратов существенно усиливает состояние энергетических процессов в клетках.

Наиболее эффективным для оптимизации процессов репаративной регенерации ацинарных клеток поджелудочной железы в условиях гипокинезии оказалось сочетанное применение инозина и теофиллина, под влиянием которых увеличивается митотический индекс, индекс меченых ^3H -тимидином клеток, интенсивность включения ^3H -тимидина в ДНК, содержание ДНК в клетках, включение ^3H -уридина в РНК и ^{14}C -лейцина в белок. При этом отмечается большая активность клеточной регенерации, при которой морфофункциональные показатели клеток приближаются к таковым у интактных животных, что свидетельствует о преимущественном влиянии этих препаратов на процессы клеточной пролиферации (Северин М.В., 1993).

Значение сохранения высокого уровня энергетических и пластических процессов в тканях в условиях экстремального повреждения для адаптации организма к повреждающим факторам производственной среды и среды обитания основательно изучались в нашей лаборатории В.А. Сырневым (1976—1996), Л.А. Ковальчук (1980—1998). Хочу заметить, что основу такой работы составили

результаты экспедиционных исследований. В качестве моделей исследования были взяты представители семейства Microtinae. Зоологам хорошо известно, что полевки — великолепная модель для изучения адаптации животных к специфической среде обитания: они сравнительно многочисленны, что позволяет собирать и анализировать массовый материал; заселяют самые различные районы — от крайнего севера до крайнего юга и до верхних поясов гор; имеют многочисленные формы, приспособленные к различным условиям среды. Закономерности, полученные на этой группе животных, вполне приемлемы к обобщениям общебиологического характера. В этом отношении особый интерес для изучения адаптаций представляли полевки, обитающие на Крайнем Севере и в горах (популяции широкораспространенных видов и специализированных).

Исследования, проведенные в экспедиционных условиях (на Полярном Урале — полуострове Ямал в низовьях реки Оби, в горах Памира, Кавказа и др.) позволили нам сформулировать понятие об экологической норме, что оказалось одной из первых попыток такого рода в известной биологической литературе (1988 г.). Кстати, я никогда не сожалел, что свои отпуска использовал для работы в экспедициях. Этой работе во многом способствовала и созданная совместно с Институтом экологии растений и животных УрО РАН лаборатория «Проблем адаптации» в организации и работе которой активно участвовал академик В.Н.Большаков. Фактический материал, добытый в экспедициях, всегда оказывается особенно дорогим, над ним больше всего размышляешь, тем более, что суровые экспедиционные условия способствуют такому размышлению, и все это дает повод и почву для серьезных обобщений. К таковым можно отнести заключение, свидетельствующее, что клеточные и тканевые адаптации, реализующиеся на видовом и популяционном уровнях, представляют собой один из ведущих механизмов приспособления животных к неблагоприятным факторам среды обитания и составляют также базис генотипической адаптации. При этом если такие адаптации у вида наследственно закреплены, то вероятность их выявления сохраняется и в поколениях, потерявших связь с природными биотипами.

Полученные данные указывают также на наличие генетически детеминированных механизмов адаптации у представителей мелких млекопитающих различных географических зон. Последнее возможно определить при изучении реакции организма только на экологически адекватные для вида раздражители, входящие в состав факторов среды его обитания.

Вполне естественно, что наряду с едиными закономерностями, выявленными в путях поддержания энергетического гомеостаза у широкораспространенных и специализированных форм полевок при адаптации их к различным факторам экстремального воздействия, нами была выявлена и определенная разнонаправленность энергообеспечения. В этой связи следует отметить, что экологическая специализация у полевок с достаточно узким ареалом достигается при минимизации энергетических затрат без выраженных морфофизиологических перестроек. Видоспецифичные механизмы поддержания энергетического гомеостаза, по-видимому, проявляются в процессе эволюционного становления видов в точной корреляции с конкретными требованиями среды обитания и реализуются не на системно-органоном уровне, а на клеточном, тканевом уровне биологической интеграции. Об этом свидетельствует то обстоятельство, что тканевые перестройки широкораспространенных видов полевок не обладают достаточно мощным энергетическим потенциалом, чтобы полностью обеспечить компенсацию морфофизиологических перестроек и заменить их для поддержания гомеостаза в процессе формирования адаптации, что и выражается в максимизации физиологических функций.

В качестве биохимических и морфофизиологических критериев для характеристики различных сторон адаптации мышевидных грызунов к факторам среды обитания нами были использованы показатели энергетического обмена тканей и состояние системы крови. Однако мы далеки от мысли, что такой прием является исчерпывающим для выявления физиологических механизмов, составляющих основу адаптации организма к воздействующим на него факторам внешней среды. Вместе с тем такой подход позволил высказать соображения, касающиеся оценки дивергенции горных форм полевок, определить некоторые стороны генетических адаптаций северных видов полевок и сибирского лемминга.

Очень важно заметить, что адаптация животных к экстремальным условиям во многом определяется исходным состоянием энергетической и кровяной систем, обеспечивающих в значительной мере устойчивость организма к действию экстремальных факторов среды обитания.

Стратегия приспособления энергетических процессов мелких млекопитающих к экстремальным условиям техногенной среды (выбросы тяжелых металлов) характеризуется как неспецифическая реакция организма, поскольку аналогичная динамика метаболических процессов в тканях показана при действии прочих экстремальных

факторов (гипоксия, холод). Формирующееся под влиянием экстремального фактора новое морфофункциональное состояние ткани обеспечивает ее адаптивный статус в условиях длительного воздействия техногена (Л.А. Ковальчук, 1995).

Мы полагаем, что экспериментально установленные положения могут быть использованы для описания общих закономерностей проявления адаптации у животных, обитающих в условиях Крайнего Севера и высокогорья. Оценка энергетической емкости путей приспособления видов и внутривидовых форм животных к неблагоприятным факторам среды, по-видимому, даст возможность по-новому подойти к решению практических и теоретических задач экологии, связанных как с рациональным использованием биологических ресурсов, так и с возможностью глубокого и всестороннего понимания закономерностей эволюционного процесса.

Интересные и весьма важные для практики данные были получены в результате изучения связи системы крови с процессами регенерации костной ткани (А.В. Осипенко, 1985). Было установлено, что взаимодействие кроветворения и костеобразования при регенерации костной ткани осуществляется комплексом взаимно связанных и хорошо сбалансированных клеточных и гуморальных механизмов, развивающихся как на уровне целого организма, так и локально — в области регенерирующей кости. При этом следует выделить три основных составляющих такой связи. Первая заключается в возникновении и развитии ряда клеточных реакций крови и кроветворения системного характера в ответ на регенерацию кости. Это проявляется в изменении количества и функции лейкоцитов крови (моноцитов, лимфоцитов, нейтрофилов). Вторая составляющая представлена участием многочисленных гуморальных факторов. Наряду со специфическими костными гуморальными индукторами к ним относятся гемопэтины, продукты жизнедеятельности и разрушения клеток. Третья составляющая включает в себя изменение активности кислородзависимых реакций в костной и кроветворной ткани. Особая роль в их осуществлении принадлежит кислороду и окислительным метаболическим циклам как основному источнику энергии, чему способствует существование единого в системе гемопэзиндуцирующего микроокружения микрососудистого русла в этих тканях. Наличие тесной связи между энергетическими и пластическими процессами позволяет считать существование активных кислородзависимых реакций в регенерирующей кости необходимым фактором, создающим оптимальные условия для течения репаративного костеобразования.

Последующие исследования дали нам основания для изложения концепции о *метаболической регуляции тканей*.

В понимании метаболической регуляции регенерации возможны два варианта:

1) метаболиты выступают в качестве индукторов пролиферации клеток;

2) различные вещества и воздействия, изменяющие метаболизм клеток, влияют на их пролиферативную активность.

В качестве примера первого варианта можно привести продукты распада АТФ. При воздействии экстремальных факторов, вызывающих напряжение или повреждение системы, ответственной за адаптацию организма в этих условиях, критерием функциональной активности системы может служить интенсивность расходования энергетических ресурсов ткани, в частности АТФ. Поскольку продукты распада АТФ активируют процессы окислительного фосфорилирования, то они, как и многие факторы, способствующие восстановлению содержания АТФ в клетке, могут активировать процессы синтеза нуклеиновых кислот и белков в клетке и таким образом участвовать в их регуляции, приводя в соответствие с запросом структуру соответствующей системы, а следовательно, могут активировать и регулировать пластические процессы в клетках данной системы. В этой связи можно считать, что активизация процессов образования АТФ служит сигналом для включения пластических процессов, из чего следует, что к метаболитам-регуляторам могут быть прежде всего отнесены те, что имеют отношение к основным энергетическим циклам клетки, влияющие на процесс ресинтеза в клетке АТФ. Они могут действовать или непосредственно на транскриптоны, или посредством изменения уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках, поскольку известно, что последний является мощным индуктором, способным активировать в клетках процесс транскрипции, а следовательно, увеличивать синтез нуклеиновых кислот и белков и таким образом индуцировать регенерацию тканей. Эти метаболиты-регуляторы по сути снимают физиологическую репрессию структурных генов и активируют транскрипцию информационной, а затем и рибосомальной РНК и последующий синтез белка. Их роль особенно высока в условиях действия на организм экстремальных факторов, когда нагрузка на функции ткани органа и системы изменяется.

При втором варианте понимания метаболической регуляции регенерации она трактуется более широко. Предполагается действие различных веществ и факторов на метаболизм клетки, приводящее

к изменению ее физиологического состояния. При этом допускается, что изменение метаболизма клеток происходит не только путем прямого действия на метаболические пути в клетке, но и за счет адекватной микроциркуляции ткани, обеспечения пластических процессов необходимыми предшественниками синтеза нуклеиновых кислот и белка. С этих двух позиций проблема обсуждается в дальнейшем.

Поскольку при экстремальных воздействиях на организм происходит экстренное вовлечение кроветворной системы в процессы адаптации и аварийного регулирования, участие метаболических факторов в регуляции гемопоеза может оказаться весьма существенным. Исходя из положения о тесной взаимосвязи энергетических и пластических процессов в ткани, можно допустить участие в такой регуляции метаболитов с преимущественным действием на состояние как энергетических процессов, так и пластических.

В исследованиях, проведенных в нашей лаборатории по изучению механизмов регенерации крови, было установлено, что такие метаболиты, как янтарная кислота, β -оксималяновая кислота, инозин и цАМФ при повышении их фонда в кроветворной ткани усиливают гемопоез (О.Г. Макеев, 1981). Последнее было показано как в условиях *in vivo*, так и при изучении действия этих метаболитов при перфузии изолированной голени кролика. В разработанной системе, позволяющей перфузировать одновременно две голени кролика (контроль и опыт), моделировались условия с добавками изучаемых метаболитов, а также при различных кислородных режимах. На основании проведенных исследований было сделано заключение, что усиление пролиферативной активности кроветворного аппарата при экстремальных воздействиях на организм совершается при участии метаболитов, действие которых реализуется посредством изменения состояния микрососудистого русла костного мозга, повышения пролиферации и дифференцировки стволовых кроветворных клеток, изменения индуцирующего кроветворного микроокружения, активации энергетических процессов кроветворных клеток.

Исследования, проведенные в нашей лаборатории в последнее десятилетие, позволили пролить дополнительный свет на проблему метаболической регуляции тканей. Последнее связано со значительным интересом, проявленным нами к эйкозаноидам, с одной стороны, сохранившим все присущие метаболитам свойства, но с другой — отличающиеся иными характеристиками взаимодействия с клетками благодаря связыванию с мембранными рецепторными

структурами, параметры которых близки к таковым для факторов роста. Большая часть проблем, посвященных механизмам влияния эйкозаноидов, относится к простагландинам (ПГ), практическое применение которых породило множество вопросов из-за необъяснимых эффектов.

В настоящее время распространение получил взгляд на ПГ как на факторы локальной регуляции, в том числе индуцирующего кроветворного микроокружения, а их способность изменять образование других, в частности гемопоэтических регуляторов, и опосредовать действие последних на интактных объектах, не позволяют исключить существенную роль ПГ в регуляции гемопоеза при воздействии на организм экстремальных факторов. В свою очередь, если принимать во внимание возрастание концентрации ПГ в этих условиях не только в тканях, но и в крови, и предположить существование ПГ-транспортной системы, то это позволит кардинально пересмотреть отношение к ПГ исключительно с позиции локальной регуляции.

Было установлено (О.Г. Макеев, 1993), что воздействие на организм экстремальных факторов приводит к увеличению концентрации ПГ A_2 , E_1 , E_2 и $F_{2\alpha}$ в крови и костном мозге. Увеличение ПГ в кроветворной ткани обусловлено, как поступлением ПГ из крови, так и внутрикостномозговым образованием, манифестируемым ростом активности ПГ-синтетазы.

В условиях воздействия гипоксической гипоксии, кровопотери и ионизирующей радиации дополнительное введение экзогенных ПГ групп А и Е сопровождается повышением показателей крови в ранние, а ПГ $F_{2\alpha}$ — в поздние сроки после нанесения повреждения. Позднее, аналогично ПГ $F_{2\alpha}$, изменение параметров крови развивается под влиянием ПГ А и ПГ Е при моделировании асептического воспаления.

Изменения состава периферической крови, костного мозга, синтетической активности стволовых кроветворных элементов, состояния неэффективного гемопоеза при введении ПГ интактным животным по направленности соответствуют изменениям этих показателей при экстремальных воздействиях. Введение индометацина тормозит ПГ — обусловленные изменения системы крови.

Действие ПГ на гемопоез опосредуется через вазоактивную реакцию кроветворной ткани, что проявляется усилением миграции стволовых кроветворных клеток в органы, содержащие компоненты индуцирующего кроветворного микроокружения, опустошением костного мозга, выходом из селезенки лимфоцитов, отличающихся

высоким содержанием циклических нуклеотидов, нейтральных и кислых гликозаминогликанов, обладающих избирательной способностью к стимуляции определенных ростков гемопоэза.

Влияние ПГ на всех уровнях организации системы крови при воздействии на организм экстремальных факторов проявляется индукцией синтетической активности клеток (возрастание доли ДНК синтезирующих стволовых кроветворных клеток, синтетического потенциала эритроидных и грануломоноцитарных клеток костного мозга), относительным увеличением незрелых миелокариоцитов, снижением неэффективного гемопоэза, что усиливает образование форменных элементов крови.

Эффект ПГ на клетки реализуется через взаимодействие с сохранившимися способностью к делению миелокариоцитами. Последнее является необходимым событием для экспрессии рецепторов клеток к фактору роста. Ассоциация лиганда с экспрессированными рецепторами запускает специфический клеточный ответ, характерный для этапа активации клетки. По мере увеличения уровня ПГ и, тем самым, связывания ПГ-низкоаффинных рецепторов, происходит изменение конформации рецепторов к фактору роста, снижение числа мест связывания последнего, что проявляется торможением специфического компонента клеточных реакций. Действием ингибиторов синтеза ПГ достигается блокада экспрессии факторчувствительных рецепторов, что приводит к сходному с высокими концентрациями ПГ влиянию. Установлено, что ПГ имеют определенное отношение к образованию ИЛ₂, и, вероятно, прочих факторов роста их клетками-продуцентами. Кроме того, при поступлении ПГ в миелокариоциты, они способны связываться с генетическим аппаратом клетки, в результате чего происходит конформационный переход двунитевой молекулы ДНК и изменение синтетических параметров клетки (И.Х. Измайлов, 1998).

Исследуя в нашей лаборатории состояние регенераторных процессов тканей в условиях воздействия на организм экстремальных факторов С.В. Цвиренко (1994) пришел к заключению, что на изменение репаративной регенерации в тканях в этих условиях существенное влияние оказывают сдвиги метаболических процессов, эффект которых зависит от периода регенераторного ответа. В ранние сроки после повреждения способствует регенерации умеренная активация ПОЛ, лизосомального аппарата, усиление окислительного метаболизма, снижение концентрации кГАГ. Угнетает ответ значительное повышение лизосомальной активности, повышение кГАГ, уменьшение ПОЛ и АОА и окислительного метаболизма. В поздние сроки после повреждения способствует регенерации

усиление окислительного метаболизма, умеренное повышение лизосомальной активности и кГАГ. Повышение ПОЛ и снижение АОО, уменьшение концентрации кГАГ и лизосомальной активности оказывают обратный эффект.

Функциональное состояние энергетического аппарата, системы ПОЛ-АОО, а также содержание ГАГ играют роль универсальных метаболических регуляторов регенераторных процессов, способных изменять чувствительность клеток к индукторам пролиферации и активность пластических процессов в тканях. Они являются важным фактором, определяющим состояние регенераторных процессов в тканях при экстремальных воздействиях на организм. Влияние метаболических факторов на регенераторные процессы зависит от выраженности сдвига и времени действия. Направленные воздействия на эти метаболические системы позволяют изменять интенсивность и характер регенераторных ответов в тканях.

Говоря о регуляции регенерации в системе крови, следует особо выделить участие в ней гликозаминогликанов (ГАГ), которые также можно рассматривать как своеобразные метаболиты, являющиеся естественной составной частью клеточной мембраны и надмембранного слоя клеток, состав и концентрация которых значительно меняются при экстремальных воздействиях на организм. Установлено (Б.Г. Юшков, 1984), что кислые и нейтральные гликозаминогликаны оказывают различное действие на гемопоэз. Изменения эритропоэза связаны преимущественно с нейтральными ГАГ, в то время как для поддержания и индукции гранулоцитопоэза необходимы кислые гликозаминогликаны. Действие гликозаминогликанов на кроветворные клетки осуществляется через изменение проницаемости клеточных мембран для кальция и активацию аденилатциклазной системы, что приводит к стимуляции синтетических процессов в клетках и повышению их митотической активности. Необходимо также особо выделить важную роль гликопротеинов в изменении состава межклеточной среды гемопоэтической ткани, которая обусловлена как веществами, поступающими в нее с кровью, так и образуемыми клетками самой ткани. Специальное изучение этих вопросов оказалось перспективным как в плане выявления наиболее гемопоэтически активных веществ, так и для создания препаратов для коррекции нарушенного кроветворения.

Регуляция регенерации тканей при экстремальных воздействиях посредством метаболитов может иметь еще один весьма существенный аспект. Установлено, что уменьшение притока липидов в мембрану приводит к переключению клетки из пролиферации

в состояние покоя. Вместе с тем известно, что приток липидов в мембрану имеет определенное отношение к процессам перекисного окисления, состояние которого подвержено значительным изменениям при экстремальных воздействиях. Можно считать, что взаимодействие легкоокисляющихся липидов, свободных радикалов и антиоксидантов является необходимым условием прохождения клеток по их жизненному циклу. Так, при увеличении притока антиоксилителей происходит уменьшение окисления легкоплавких липидов, и одновременно повышается содержание легкоокисляющихся липидов. Последнее сопровождается усилением деления клеток, активацией регенерации ткани. Образование перекисей фосфолипидов увеличивает на ранних стадиях окисления проницаемость мембран, а на поздних может ингибировать активность мембраносвязанных ферментов. Такая зависимость показана более чем для 40 различных ферментов, в том числе гуанилат- и аденилатциклазы, ферментов синтеза нуклеиновых кислот. Возможное участие продуктов перекисного окисления липидов в регуляции регенераторных процессов костного мозга при экстремальных состояниях подробно изучалось в нашей лаборатории Мещаниновым В.Н. (1983). Было установлено, что повышение уровня перекисного окисления липидов в кроветворной ткани в ранние сроки после воздействия экстремальных факторов имеет важное значение в индукции гемопозеза в данных условиях, так как повышает доступность кроветворных клеток для гуморальных индукторов и увеличивает проницаемость мембраны для предшественников синтеза нуклеиновых кислот. Снижение уровня перекисного окисления липидов в активно пролиферирующих кроветворных клетках способствует повышению митотической активности кроветворной ткани. Необходимо также отметить, что при повышении потребностей организма в эритроцитах в миелокариоцитах костного мозга выявляются фазные изменения функциональной активности лизосомального аппарата: лабилизация лизосомных мембран в начальной стадии регенерации и стабилизация таковых в период активной пролиферации (Л.И. Савельев, 1989).

В 90-е годы определился наш специальный интерес к проблеме **регенерации тканей в условиях возрастной инволюции организма**. Проблема старения населения стала одной из наиболее актуальных для большинства стран в мире, в том числе и России. Стареющий организм имеет массу особенностей, требующих специальной организации медицинской и социальной помощи, которая должна обеспечить сохранение физического, психического

и социального здоровья пожилого человека. Сохранение в активном состоянии возможностей для регенерации тканей является одной из существенных задач геропротекторной терапии.

Процесс старения организма имеет несколько аспектов, существенных для течения пролиферативных процессов в ткани. Первый аспект связан с возрастными изменениями самих клеток, продвигающихся по жизненному циклу. Второй аспект — с изменением состояния процессов клеточной пролиферации, появлением особенностей обновления клеток при их старении. И третий аспект — с особенностями состояния регулирующих систем, обеспечивающих течение компенсаторно-приспособительных процессов в стареющем организме. Процессы, определяющие старение, неразрывно связаны с противоположно направленным процессом — восстановлением утраченных и поврежденных структур, или клеточной регенерацией. Единство этих двух явлений и определяет исход жизненного цикла клетки, что в свою очередь вызывает значительный интерес исследователей к клеточному уровню развития возрастных изменений и регенераторных процессов в тканях. Анализ показателей, полученных с помощью метода проточной ДНК-цитометрии, позволил выделить основные возрастные изменения пролиферативных процессов, происходящие в костном мозге. У старых животных они связаны со снижением величины пролиферативного пула клеток. Ослабление активности пролиферативных процессов в миелоидной ткани происходит за счет уменьшения числа ДНК-синтезирующих клеток и клеток, проходящих через премитотический период цикла (С.В. Сазонов, 1997). У старых животных обнаружено также изменение временных параметров митотического цикла миелоидных клеток.

Изучение особенностей регенерации тканей в пожилом и старческом возрасте позволило выделить особую роль тучных клеток в регуляции регенерации тканей в условиях возрастной инволюции. При изучении особенностей регенераторных процессов нами была обнаружена определенная закономерность: скорость процессов физиологической клеточной регенерации пропорциональна числу тучных клеток в органе. При этом последние, как правило, обнаруживаются около генеративных зон, где происходит наиболее активное клеточное размножение. В цитоплазме тучных клеток цитохимическим методом обнаружены вещества, идентифицированные как кГАГ. При этом их концентрация в указанных клетках значительно превышает содержание кГАГ во всех других изученных структурах. Проведенные в нашей лаборатории исследования показали, что изменения содержания кГАГ в ткани

при действии экстремальных факторов на организм если не определяют, то, несомненно, модулируют развитие регенераторных процессов. Полученные данные также свидетельствуют, что роль этих веществ не ограничивается только гемопоэтической тканью. Кислые гликозаминогликаны, имеют значение в регуляции пролиферативных процессов для более широкого круга органов и тканей. При этом изменение концентрации кГАГ, в первую очередь, зависит от морфофункционального состояния популяции тучных клеток соответствующего органа.

В костном мозге крыс при старении обнаружены существенные изменения со стороны основных показателей, характеризующих тучные клетки. В группе старых животных, по сравнению с зрелыми, увеличивается число тучных клеток расположенных между клеточными элементами миелоидной ткани. При этом возрастает доля мелких форм тучных клеток, что приводит к уменьшению их средних размеров. Одновременно в 2,2 раза увеличивается доля дегранулированных тучных клеток, абсолютное количество которых у старых животных больше в 22,3 раза. Таким образом, на фоне ослабления активности пролиферативных процессов в миелоидной ткани старых крыс одновременно происходит увеличение количества в ней тучных клеток, увеличивается доля дегранулированных форм, происходит относительное перераспределение в сторону клеток с меньшими размерами.

Тимус является органом, возрастные изменения в котором проявляются наиболее отчетливо. Возрастная инволюция характеризуется уменьшением массы органа, снижением клеточности лимфоидной ткани, стиранием границ между корковым и мозговым веществом, увеличением доли стромальных элементов, количества и размеров телец Гассала, уменьшением активности пролиферативных процессов. В соединительной ткани стромы органа в междольковых прослойках изменяется представительство тучных клеток. В тимусе старых животных, по сравнению со зрелыми крысами увеличивается в 2,1 раза их число, возрастает доля дегранулированных форм. Не обнаружено достоверного увеличения размеров тучных клеток, хотя число крупных клеток у старых животных в тимусе на 5% больше, чем у зрелых. Таким образом, в тимусе крыс при старении на фоне торможения пролиферативных процессов, замедления выхода клеток в митотический цикл, увеличения времени прохождения премитотического периода цикла наблюдается накопление тучных клеток в строме органа, с одновременным увеличением числа их дегранулированных форм.

Тучные клетки в печени сосредоточены исключительно в соединительной ткани порталных трактов, в непосредственной близости от наиболее активной в плане пролиферативных процессов зоны классической печеночной дольки. Мастоциты, как правило, небольших размеров, чаще всего неправильной формы, количество протеогликанов в них невелико. Тучные клетки не выходят за пределы порталных трактов и не встречаются между клетками печеночных балок. С возрастом, число тучных клеток в соединительной ткани порталных трактов увеличивается. В печени старых крыс их количество в 2,6 раза выше, чем в группе зрелых животных. Так же возрастает (в 3,3 раза) и число дегранулированных форм. Размеры тучных клеток в печени старых животных больше на 24,8%. Таким образом, на фоне торможения процессов клеточного деления и одновременного усиления процессов полиплоидизации гепатоцитов в печени у животных из старшей возрастной группы в соединительной ткани ее порталных трактов увеличивается число тучных клеток, возрастает число дегранулированных форм.

Содержание ТК в соединительной ткани является одной из характеристик, присущих данному роду и виду животных и связано с их положением в систематике, с особенностями их филогенеза. Животные обладают определенной стабильностью содержания ТК — пределы колебания их числа у особей одного рода ограничены. В период эмбриогенеза ТК появляются у человека на 3-4 месяц эмбрионального развития. У эмбрионов белых крыс и мышей ТК появляются на 14-15 день развития. У человека отмечается резкое уменьшение числа ТК в первые две недели жизни, в период между 2 и 3 годом жизни их число нарастает до 15-20 лет и затем в последующие сроки постнатального развития количество тучных клеток снижается. Старение животных сопровождается новым подъемом их числа во всех изученных органах на фоне изменения состояния пролиферативных процессов в тканях. В быстро обновляющихся тканях с единственным механизмом клеточной регенерации происходит ослабление процессов пролиферации за счет замедления выхода клеток в митотический цикл. В органах с низкой скоростью клеточного обновления торможение процессов клеточного деления сопровождается усилением полиплоидизации клеток.

Уточнить роль тучной клетки в регуляции пролиферативных процессов стало возможным после проведения экспериментов в модели индуцированной регенерации. Индукция регенераторных процессов в миелоидной ткани при кровопотере в ранние сроки не

сопровождается увеличением числа тучных клеток, но резко возрастает их функциональная активность и стимулируются процессы дегрануляции, что приводит к выбросу из цитоплазмы клеток гранул с содержащимися в них биологически активными веществами. Однако, как показали количественные гистохимические исследования, в ранние сроки после индукции содержание кГАГ в клетках и межклеточном веществе значительно снижается. Несмотря на активный выброс гранул содержащих кГАГ из тучных клеток в межклеточное вещество этот процесс не приводит к увеличению содержания протеогликанов во внеклеточном пространстве в ранние сроки после кровопотери. Более того, количество протеогликанов вне клеток, а также их общее содержание заметно снижается. По-видимому, одновременно с увеличением освобождения ГАГ, усиливается процесс их деградации. Наиболее вероятно, что это связано с активизацией лизосомального аппарата клеток костного мозга. Через 1 сутки после кровопотери наблюдается увеличение на 40,2% доли свободной активности кислой фосфатазы, что отражает лабильность лизосомальных мембран и связанное с этим освобождение гидролитических ферментов. Последующая стабилизация лизосомальных мембран и снижение их проницаемости совпадает по времени с увеличением общего количества протеогликанов и числа тучных клеток в ткани и сопровождается снижением активности пролиферативных процессов в костном мозге. Возможность угнетения процессов клеточного деления с помощью кГАГ показана и в опытах *in vitro* в различных клеточных культурах. Таким образом, стимуляция пролиферативных процессов в гемопоэтической ткани происходит без изменения числа тучных клеток, увеличения концентрации в межклеточном веществе гистамина и уменьшения содержания кГАГ. После прохождения пика пролиферативного ответа на кровопотерю одновременно со снижением активности регенераторных процессов наблюдается подъем числа тучных клеток и рост концентрации кГАГ в миелоидной ткани.

Несмотря на то, что тучные клетки являются источником синтеза и секреции значительного числа активных веществ с часто разнонаправленным действием, именно выделение ими кГАГ после дегрануляции может играть одну из основных ролей в определении клеточного ответа на многочисленные факторы контроля за состоянием уровня пролиферации. Именно кГАГ и их конъюгаты с белками являются основным компонентом внеклеточного матрикса костного мозга, участвуют в межклеточных взаимодействиях со стволовыми клетками и клетками-предшественниками, определяя их адгезию, миграцию, пролиферацию, дифференцировку. В то же

время они могут функционировать как медиатор, взаимодействуя с элементами стромы, благодаря своим анионным свойствам взаимодействовать со многими факторами роста и цитокинами, обладающими высокой афинностью к ГАГ или их белковой части. Только после предварительного взаимодействия с гепарансульфатом плазматической мембраны клеток или гепарансульфатом — протеогликаном внеклеточного матрикса основной фактор роста фибробластов способен связываться с рецептором и обеспечивать митогенный ответ эффекторных клеток. Синтетические поликатионы после взаимодействия с гепарином способны изменять вторичную структуру молекулы ДНК, что влияет на активность процессов репликации транскрипции и трансляции. Интенсивность синтеза ДНК при этом может изменяться в несколько раз.

Кроме того, что при старении снижается общий уровень пролиферации в миелоидной ткани, увеличение числа и активности тучных клеток приводит к изменению в соотношениях между процессами пролиферации и дифференцировки в различных ростках кроветворения, что сопровождается прогрессивным увеличением числа гранулоцитарных гемопоэтических островков. При этом не обнаружено усиления эритропоэза, снижается выход эритроидных гемопоэтических островков. Увеличение числа и функциональной активности ТК приводит к накоплению в этих условиях в основном веществе гемопоэтической ткани кГАГ. А как было показано в более ранних работах, проведенных в нашей лаборатории, именно кислые ГАГ поддерживают гранулоцитопозэ.

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о связи возрастного снижения активности пролиферативных процессов в изученных тканях с увеличением числа и функциональной активности тучных клеток. Проведенные эксперименты показывают их роль не только в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки в гемопоэтической ткани, но и в регуляции пролиферативных процессов в других тканях при возрастной инволюции органов. Все это позволяет выделить тучные клетки как самостоятельный элемент общей системы регуляции клеточного деления, участвующий в условиях развития возрастной инволюции органов в торможении пролиферации через поддержание определенного уровня концентрации кГАГ в ткани.

Весьма перспективными следует признать и исследования, выполненные в нашей лаборатории В.Н. Мещаниновым (1999), изучающим роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) системы крови в процессах возрастной инволюции организма в условиях воздействия экстремальных факторов. Им установлены особенности

влияния ПОЛ периферической крови пациентов пожилого, старческого и зрелого возраста с полиорганной патологией на процессы возрастной инволюции организма, показана возможность изменения ее интенсивности у пациентов разных возрастных групп путем модификации уровня ПОЛ/АОА периферической крови.

Последние 15 лет мне приходится совмещать работу патофизиолога с административной работой в роли ректора Уральской государственной медицинской академии. Я совсем не склонен полагать, что моя административная работа помогает мне выполнять научные исследования. Вместе с тем навыки исследовательской работы оказались очень ценными для выполнения ректорских задач. Может быть именно такой исследовательский подход позволил нам не заблудиться в бурном потоке экономических и педагогических реформ, определить свой путь, привлечь к его решению способных, творческих исполнителей (*Лапина Л.Г.*, 1998; *Созонова Г.С.*, 1999).

В названии настоящего выступления обозначен теоретический и прикладной аспект наших исследований. На протяжении всего изложения я объективно старался показать, как решение фундаментальной научной задачи — раскрытие новых механизмов регенерации тканей в экстремальных условиях позволило определить и внедрить новые принципы патогенетической терапии, вести поиск новых активных факторов, влияющих на процессы регенерации тканей. Между тем, разделение науки на две составляющие: фундаментальной и прикладной, является занятием весьма сомнительным. В этом отношении я полностью присоединяюсь к мнению Луи Пастера, который всегда отрицал наличие двух наук, и утверждал, что «есть наука и есть приложение науки». Я очень хотел бы верить, что мне и моим ученикам посчастливилось заниматься настоящей наукой.

**ДОКТОРСКИЕ И КАНДИДАТСКИЕ ДИССЕРТАЦИИ,
ВЫПОЛНЕННЫЕ ПОД РУКОВОДСТВОМ
ЗАСЛУЖЕННОГО ДЕЯТЕЛЯ НАУКИ РОССИИ,
АКАДЕМИКА РАЕН, ПРОФЕССОРА
А.П. ЯСТРЕБОВА**

ДОКТОРСКИЕ ДИССЕРТАЦИИ

- | | |
|--------------------------------|---|
| 1. Юшков Борис Германович | Механизмы повреждения и компенсации системы гемопоеза в условиях воздействия на организм экстремальных факторов. 1984. |
| 2. Осипенко Артур Васильевич | Механизмы взаимосвязи гемопоеза и остеогенеза при дистракционном остеосинтезе. 1986. |
| 3. Макеев Олег Германович | Роль простагландинов в механизмах регуляции кроветворения при воздействии на организм экстремальных факторов. 1993. |
| 4. Северин Макс Валентинович | Регенерация поджелудочной железы в условиях гипокинезии (экспериментальное исследование). 1993. |
| 5. Габинский Ян Львович | Биоритмологические аспекты острого инфаркта миокарда. 1993. |
| 6. Цвиренко Сергей Васильевич | Состояние регенераторных процессов тканей в условиях воздействия на организм экстремальных факторов. 1994. |
| 7. Ковальчук Людмила Ахметовна | Особенности энергетического обмена и системы крови мелких млекопитающих при экстремальных воздействиях (в природе и лабораторном эксперименте). 1995. |

8. Садовников Николай Васильевич Морфофункциональные изменения в иммунных органах цыплят разной степени физиологической зрелости до и после воздействия регуляторными пептидами. 1995.
9. Грицук Александр Иванович Энергетический обмен и некоторые энергозависимые реакции различных тканей при гипокинезии. 1995.
10. Мещанинов Виктор Николаевич Роль перекисного окисления липидов системы крови в процессах возрастной инволюции организма в условиях воздействия экстремальных факторов. 1999.
11. Сазонов Сергей Владимирович Возрастные особенности состояния пролиферативных процессов при действии экстремальных факторов. 1999.

КАНДИДАТСКИЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Яценко Евгений Алексеевич Липидный обмен костного мозга при стимуляции эритропоэза. 1971.
2. Чижов Алексей Ярославович Полярографическое определение напряжения кислорода в тканях у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких в анестезиологической практике. 1973.
3. Сырнев Валерий Авенирович Исследование окислительного метаболизма тканей у животных с экспериментальным силикозом при действии дизельных выхлопных газов. 1976.
4. Сегаль Надежда Константиновна Изучение энергетических процессов лимфатических клеток при воздействии на организм экстремальных факторов. 1977.

5. Киппер Светлана Николаевна Полярнографическое исследование напряжения кислорода в формирующейся костной мозоли в различных условиях заживления перелома (экспериментальное исследование). 1978.
6. Цвиренко Сергей Васильевич О связи пластических и энергетических процессов при повышенной регенерации ткани. 1979.
7. Попугайло Михаил Владимирович Изучение роли лимфоидных клеток в регуляции гемопоэза при экстремальных воздействиях на организм. 1979.
8. Грицук Александр Иванович Исследование некоторых сторон энергетических процессов в организме при гипокинезии различной длительности. 1981.
9. Макеев Олег Германович Влияние метаболитов на гемопоэз при экстремальных воздействиях. 1981.
10. Мещанинов Виктор Николаевич Исследование перекисного окисления липидов кроветворной ткани в условиях изменения гемопоэза при экстремальных воздействиях. 1983.
11. Наливайко Александр Михайлович Морфологическая и цитохимическая характеристика лимфоидных органов при гипоксии и гипербарической оксигенации (экспериментальное исследование). 1985.
12. Горелова Наталья Васильевна К функциональной характеристике гемоглобина при экстремальных воздействиях на организм. 1986.
13. Кодолова Галина Ивановна О состоянии регенераторных процессов в печеночной ткани в условиях гипокинезии. 1986.
14. Атанова Светлана Александровна Ферментный статус лимфоцитов и состояние кислородного режи-

- ма тканей при физической нагрузке различной тяжести. 1987.
15. Бабина Раиса Тургутовна Характеристика железodefицитной анемии у детей раннего возраста, страдающих аллергическим диатезом и его эволютивными кожными формами. 1988.
 16. Бочкарев Юрий Михайлович Лечение больных псориазом УФ-облучением аутокрови с учетом перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма. 1989.
 17. Савельев Леонид Иосифович Состояние лизосомного аппарата и перекисного окисления липидов в кроветворной ткани при воздействии на организм экстремальных факторов. 1989.
 18. Базарный Владимир Викторович Значение лимфоидной регуляции гемопоэза в патогенезе железodefицитной анемии. 1989.
 19. Сазонов Сергей Владимирович Состояние регенераторных процессов в почке при воздействиях холода на организм. 1990.
 20. Шаравара Андрей Александрович Состояние гемопоэза в условиях воздействия низкой температуры на организм. 1990.
 21. Коротков Артем Владимирович Роль простагландинобразующей системы почек в механизмах регуляции гемопоэза при экстремальных воздействиях на организм. 1992.
 22. Медведева Светлана Юрьевна Состояние регенераторных процессов в тонкой кишке при воздействиях холода на организм. 1994.
 23. Гребенюк Оксана Анатольевна Состояние аминокислотного обмена в кроветворной ткани при экстремальных воздействиях на организм. 1997.

24. Соколова Марина Александровна Влияние эндотоксинемии на состояние гемопоза при действии на организм экстремальных факторов. 1977.
25. Измайлов Ильяс Хамзевич Роль конформационных изменений в макромолекулах кровяных клеток при воздействии на организм экстремальных факторов. 1998.
26. Лапшина Лариса Георгиевна Формирование внебюджетных источников финансирования медицинского вуза в условиях становления рыночных отношений. 1998.
27. Гаврилов Илья Валерьевич Состояние процессов свободно-радикального окисления в органах системы крови в онтогенезе при воздействии на организм различных газовых режимов. 1999.
28. Созонова Галина Сергеевна Педагогический мониторинг успешности обучения в системе непрерывного медицинского образования. 1999.
29. Сандлер Евгений Анатольевич Исследование механизмов старения в условиях общесоматической патологии у пациентов пожилого и старческого возраста и их коррекция терапией газовыми смесями. 1999.
30. Антропова Ирина Петровна Хронобиологические аспекты анизотропного структурообразования при остром инфаркте миокарда различной тяжести и локализации. 1999.

Ястребов А.П.

**ИЗУЧЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ
ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ**

Актровая речь

ЛР № 064960 от 29.01.97 г.

Подписано в печать 19.04.99 г. Формат 60х90/16.

Усл. печ. л. 2,0. Гарнитура «академия».

Печать офсетная. Бумага офсетная № 1.

Тираж 300 экз. Заказ № 160.

ООО «СВ-96»

620086, г. Екатеринбург, ул. Ясная, д. 1/1, ком. 506

Отпечатано с готовых диапозитивов
на ФГУИПП «Уральский рабочий»
620219, г. Екатеринбург, ул. Тургенева, 13