

ЯСТРЕБОВ

Анатолий

Петрович

*Заведующий кафедрой патологической
физиологии УГМА, Заслуженный
деятель науки России, академик РАЕН,
доктор медицинских наук, профессор*

НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ

40 лет тому назад (в октябре 1958 г.) перешагнул я порог кафедры патофизиологии. За плечами остались 2 студенческих года кафедры анатомии, гистологии, нормальной физиологии, биохимии. Однако именно здесь, на кафедре патофизиологии, я почувствовал какую-то особую, очень симпатичную для себя ауру. Здесь даже пахло как-то по-другому, а прямо напротив входа в учебный класс был вход в виварий, где жили такие для меня всегда любимые собаки, кролики, крысы, которые так искренне хотели помочь нам познать волнующие тайны жизни и смерти. Здесь можно было определить для решения самую интересную задачу и попытаться найти из нее благополучный выход (впоследствии я узнал, что это означает правильно сформулировать цель исследования, найти экспериментальную модель и определить способы экспериментальной терапии). Такое мое восторженное состояние на кафедре патофизиологии было замечено, и, более того, мой первый научный наставник, вероятно не только опытный педагог, но и хороший психолог — Е.П. Кожевникова (тогда ассистент кафедры) еще больше укрепила меня в мысли, что именно здесь, на кафедре патофизиологии, можно наиболее успешно решить все медицинские проблемы. И я без долгого размышления взял старт для их решения.

Первая моя научная работа сильно пахла мочой, поскольку я работал на кроликах, которым предварительно оперативным путем выводил на брюшную поверхность мочеточники. Когда же результаты работы были переведены в графики и таблицы, мне казалось, что моя

работа пахнет лучшими французскими духами. И вот 1-я научная публикация «Влияние антиретикулярной цитоксической сыворотки (сыворотки Богомольца) на функцию почек». Конечно, сейчас, когда количество печатных работ более двухсот, первая представляется далеко не совершенной. Однако в то время она означала для меня испытать счастье и радость первопроходца в науке, что навсегда определило мой дальнейший жизненный путь. В 1962 г. по окончании учебы в мединституте я поступил в аспирантуру при кафедре патофизиологии и получил прекрасную возможность стать учеником замечательного ученого-патофизиолога Якова Герасимовича Ужанского. Тема, которую я получил 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, каковым 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 то же 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. В этом отношении мне исключительно повезло, поскольку своим становлением я полностью обязан моему учителю 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 увеличению продуктов распада эритроцитов, которые являются эритропоэтически активными веществами. Кроме того, гипоксия различных тканей и органов, возможно в первую очередь почек, индуцирует продукцию эритропоэтина. Повышение, таким образом, эритропоэтических свойств

Некоторые итоги и перспективы изучения механизмов регенерации тканей при воздействии на организм экстремальных факторов

крови при введении кобальта активирует процессы в костном мозге и приводит к его гиперплазии, усиливается эритропоэзобразующая функция костного мозга, увеличивается образование и выход в периферическую кровь эритроцитов, формирующие развитие «кобальтовой полицитемии». В 1965 году наша работа прошла успешную защиту, но еще более, чем ее защита, нас обрадовало напечатание полного перевода нашей статьи из журнала «Пат.физиология и экспериментальная терапия» (1965 г.) — «К вопросу о механизме действия кобальта на эритропоэз» — в американском журнале *Federation Proceedings*, V. 25, № 4, 1966, что свидетельствовало о значительном интересе наших коллег к опубликованной работе.

Изучая механизм действия кобальта на эритропоэз, у нас возникла мысль о том, что кобальтовый эритропоэз — это лишь частный случай действия гипоксии на организм, развивающийся 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 полярграфического 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 мозге 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.

Некоторые итоги и перспективы изучения механизмов регенерации тканей при воздействии на организм экстремальных факторов

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 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 эритродиализа. 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 1-й 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, на что указывает уменьшение радиуса тканевого цилиндра костного мозга.

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

тате кровопотери, включение этих механизмов способствует более эффективной оксигенации кроветворной 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 1-й 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 и отличаются более высокой энергизованностью метаболического состояния. Последнее может зависеть от усиления физиологической активности селезенки в этих условиях в связи с повышением процесса эритродиереза.

При стимуляции эритропоэза в условиях анемии и введения корбальта отмечается значительная активация 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 уровня НЭЖК и глицерина в костном мозге, а также повышение интенсивности окисления β -оксимасляной кислоты митохондриями костного мозга.

Отмечается прямая зависимость между степенью интенсивности эритропоэза и интенсивностью энергетического метаболизма митохондрий костного мозга. Наибольшее увеличение фосфорилирования наблюдается в костном мозге животных с фенилгидразиновой анемией, которая отличается высоким эритропоэзом. При угнетении эритропоэза (в условиях трансфузионной полититемии или бен-

Некоторые итоги и перспективы изучения механизмов регенерации тканей при воздействии на организм экстремальных факторов

зольной 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* глицина- C^{14} 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.

Из вышеперечисленных назову некоторые положения, получившие дальнейшее специальное изучение в нашей лаборатории. Так, подробно исследовался **липидный обмен костного мозга в условиях стимуляции эритропоэза**. (Яценко Е.А., 1971), в результате чего было установлено, что гипоксия индуцирует не только эритродиерез, но и липодиерез, а метаболиты последнего поддерживают высокий уровень энергетических процессов костного мозга. Подробное изучение **связи энергетических и пластических процессов в тканях при экстремальных воздействиях на организм** проведено в нашей лаборатории Цвиренко С.В. (1979–1993), Севериным М.В. (1982–1993). Значение сохранения высокого уровня **энергетических процессов** в тканях в условиях экстремального повреждения для **адаптации организма к повреждающим факторам** было предметом изучения сотрудников нашей лаборатории В.А.Сырнева (1976–1995), Л.А. Ковальчук (1980–1998).

Изучение роли оксии в регенерации костной ткани позволило определить оптимальные условия для регенерации кости в условиях перелома (Осипенко А.В., 1990; Киппер С.Н., 1978). Последующие исследования дали нам возможность сосредоточить свое

внимание на вопросах *метаболической регуляции регенерации 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, регулируя процесс ресинтеза АТФ, то они, как, впрочем, и многие факторы, способствующие восстановлению содержания АТФ в клетке, могут активировать процессы синтеза нуклеиновых кислот и белков в клетке и таким образом участвовать в 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 активация 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.

Некоторые итоги и перспективы изучения механизмов регенерации тканей при воздействии на организм экстремальных факторов

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 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 гемопоэза 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 условиях повышенной регенерации печени, вызванной частичной экстирпацией органа, была установлена тесная связь пластических и энергетических процессов регенерирующей ткани (Цвиленко С.В., 1979). Выявлена ведущая роль 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 синтеза АТФ, образованию субстратов биосинтеза.

В исследованиях, проведенных в нашей лаборатории по изучению механизмов регенерации крови, было установлено, что такие метаболиты, как янтарная кислота, β -оксимасляная кислота, инозин и цАМФ, при повышении их фонда в кроветворной ткани усиливают гемопоэз (Макеев О.Г., 1981). Последнее было показано как в условиях *in vitro*, так и при изучении действия этих метаболитов при перфузии изолированной голени кролика. В разработанной системе для перфузии, 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. Говоря о регуляции регенерации в системе крови, следует особо выделить участие в ней гликозаминогликанов (ГАГов), 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 (Юшков Б.Г., 1984), что кислые и нейтральные гликозаминогликаны оказывают различное действие на гемопоэз. Изменения эритропоэза связаны преимущественно с нейтральными ГАГами, в то время как для поддержания и индукции гранулоцитопоэза необходимы кислые гликозаминогликаны.

Некоторые итоги и перспективы изучения механизмов регенерации тканей при воздействии на организм экстремальных факторов

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.

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 состояния пролифрации 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, взаимодействие легкоокисляющихся липидов, свободных радикалов и антиоксидантов является необходимым условием прохождения клеток по их жизненному циклу. Так, при увеличении притока антиоксидантов происходит уменьшение окисления легкоплавких липидов, повышается содержание легкоокисляющихся липидов. Последнее сопровождается усилением деления клеток, а следовательно, активацией регенерации ткани. Образование перекисей фосфолипидов увеличивает на ранних стадиях окисления проницаемость мембран, а на поздних может ингибировать активность мембраносвязанных ферментов.

Такая «перекисилипидзависимость» 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 гемопоэза 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: лабализация лизосомных мембран в начальной стадии регенерации и стабилизация таковых в период активной пролиферации (Савельев Л.И., 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 геронпротекторной 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. Следует также подчеркнуть, что старение организма протекает на всех уровнях его организации. 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 красном 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, прохо-

Некоторые итоги и перспективы изучения механизмов регенерации тканей при воздействии на организм экстремальных факторов

дящих через премитотический период цикла (Сазонов С.В., 1997). У старых животных обнаружено также увеличение продолжительности временных параметров митотического цикла миелоидных клеток. Особенно существенно подобные изменения развиваются в условиях воздействия экстремальных факторов. Старение организма сопровождается ослаблением синтетических процессов, замедлением выхода клеток в митотический цикл, что приводит к снижению активности регенерации миелоидной ткани. При старении организма снижение общего уровня пролиферации в гемопоэтической ткани сопровождается изменением в соотношениях между процессами пролиферации и дифференцировки в различных ростках кроветворения и прогрессивным увеличением числа гранулоцитарных гемопоэтических островков. При этом увеличение числа и функциональной активности тучных клеток приводит к накоплению в этих условиях в основном веществе гемопоэтической ткани кислых гликозаминогликанов (кГАГ), которые поддерживают гранулоцитопоез. Можно полагать, что снижение пролиферативных процессов в кроветворной ткани в процессе старения связано с увеличением числа и функциональной активности тучных клеток. Проведенные дальнейшие 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.

Весьма перспективными следует признать и исследования, выполненные в нашей лаборатории В.Н. Мещаниновым (1989–1999), изучающим роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) системы крови в процессах возрастной инволюции организма в условиях воздействия экстремальных факторов. Им установлены возрастные особенности влияния периферической крови пациентов пожилого, старческого и зрелого возраста с полиорганной патологией на процессы возрастной инволюции организма, показана возможность изменения интенсивности возрастной инволюции у пациентов разных возрастных групп с полиорганной патологией путем модификации уровня ПОЛ/антиокислительной активности (ПОЛ/АОА) периферической крови с учетом возрастных различий.

В заключение я хочу заметить, что нашу статью мы назвали — итоги и перспективы изучения механизмов регенерации тканей. Вместе с тем при ее прочтении может показаться, что она главным

образом посвящена итогам. Однако можно ли вообще говорить о подведении итогов по изучению проблемы регенерации тканей, которая остается одной из самых актуальных в современной биологии и медицине? Хотелось бы верить, что нам удалось коснуться одних из самых перспективных направлений исследования механизмов регенерации тканей, индуцировать интерес к их изучению и искренне надеяться, что нашим ученикам и занимающимся этой проблемой коллегам удастся значительно ближе, чем нам, приблизиться к их раскрытию. Огромный интерес, который проявляется к проблеме регенерации тканей клиницистами, свидетельствует о том, что она имеет большое будущее.