

УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
СВЕРДЛОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ
ГОСПИТАЛЬ ДЛЯ ВЕТЕРАНОВ ВОЙН

на правах рукописи

ГАВРИЛОВ ИЛЬЯ ВАЛЕРЬЕВИЧ

**ВОЗДЕЙСТВИЕ РАЗЛИЧНЫХ ГАЗОВЫХ РЕЖИМОВ
НА СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ
ЛИПИДОВ В УСЛОВИЯХ ВОЗРАСТНОЙ
ИНВОЛЮЦИИ**

(14 . 00 . 16 – ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ)

ДИССЕРТАЦИЯ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

Научный руководитель:

ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР,
ЗАСЛУЖЕННЫЙ ДЕЯТЕЛЬ НАУКИ РФ,
АКАДЕМИК РАЕН А.П. ЯСТРЕБОВ

Научный консультант:

ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ДОЦЕНТ,
В.Н. Мещанинов

ЕКАТЕРИНБУРГ
2000

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОСНОВНЫЕ УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Теории старения.....	13
1.2. Возрастная инволюция организма	14
1.2.1. Изменение структуры и функции клеток при старении.....	14
1.2.2. Изменения в периферической крови при старении	16
1.2.3. Изменение функции кроветворных клеток костного мозга при старении.....	17
1.2.4. Изменение структуры и функции гепатоцитов при старении.....	18
1.3. Процессы перекисного окисления липидов в живых организмах.....	19
1.3.1. Роль перекисного окисления липидов в организме в условиях нормы.....	21
1.3.2. Роль перекисного окисления липидов в организме в условиях патологии.....	23
1.3.3. Роль перекисного окисления липидов в процессе возрастной инволюции организма.....	25
1.4. Гипоксия в организме человека и животных.....	28
1.4.1. Механизмы адаптации к гипоксии и их роль в повышении резистентности организма.....	28
1.4.2. Механизмы повреждающего действия гипоксии. Влияние гипок- сии на процессы перекисного окисления липидов в организме.....	31
1.4.3. Гипоксия в условиях возрастной инволюции организма.....	32
1.5. Гиперкапния в организме человека и животных.....	33
1.5.1. Роль углекислого газа в организме человека и животных	33
1.5.2. Влияние гиперкапнии на кислотно-основное состояние, метабо- лизм и функциональную активность органов человека и животных.....	35
1.5.3. Влияние гиперкапнии на процессы перекисного окисления	

липидов в организме.....	36
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
ГЛАВА 2. МЕТОДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Характеристика животных и пациентов, привлеченных для исследования.....	40
2.2. Моделирование условий воздействия различных газовых режимов на животных и пациентах.....	43
2.2.1. Моделирование условий нормобарической гипоксической гипоксии на животных.....	43
2.2.2. Методика проведения пациентам сеансов нормобарической гипоксической гипоксии.....	45
2.2.3. Моделирование воздействия «сухих» углекислых ванн на животных.....	46
2.2.4. Методика проведения пациентам сеансов «сухих» углекислых ванн.....	48
2.2.5. Моделирование животным условий постгеморрагической анемии...	49
2.2.6. Инкубация миелокариоцитов в условиях гиперкапнии in vitro	49
2.3. Получение материалов для исследований у животных и пациентов..	51
2.4. Оценка кислотно-основного состояния периферической крови у животных и пациентов.....	52
2.5. Гематологические и морфологические методы исследования	53
2.6. Оценка уровня перекисного окисления липидов в периферической крови, миелокариоцитах и печени.....	53
2.7. Оценка антиокислительной активности периферической крови, миелокариоцитов и печени.....	56
2.8. Исследование резистентности эритроцитов периферической крови животных и пациентов.....	58
2.9. Метод определения содержания общего белка.....	58
2.10. Методы статистической обработки результатов исследования.....	59

ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ ЕГО ВОЗРАСТНОЙ ИНВОЛЮЦИИ	60
3.1. Влияние кратковременной нормобарической гипоксической гипоксии ГГС-10 на процессы перекисного окисления липидов и антиокислительной активности в периферической крови, миелокариocyтах и печени зрелых и старых животных.....	62
3.2. Влияние кратковременной нормобарической гипоксической гипоксии ГГС-5 на процессы перекисного окисления липидов и антиокислительной активности в периферической крови, миелокариocyтах и печени зрелых и старых животных.....	67
3.3. Влияние хронической нормобарической гипоксической гипоксии ГГС-10 на процессы перекисного окисления липидов и антиокислительной активности в периферической крови, миелокариocyтах и печени зрелых и старых животных.....	71
3.4. Влияние хронической нормобарической гипоксической гипоксии ГГС-5 на процессы перекисного окисления липидов и антиокислительной активности в периферической крови, миелокариocyтах и печени зрелых и старых животных.....	77
3.5. Влияние хронической нормобарической гипоксической гипоксии ГГС-10 на процессы перекисного окисления липидов и антиокислительной активности в периферической крови пациентов в условиях возрастной инволюции.....	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ К 3 ГЛАВЕ	90

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ «СУХИХ» УГЛЕКИСЛЫХ ВАНН НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ ЕГО ВОЗРАСТНОЙ ИНВОЛЮЦИИ	97
4.1. Исследование влияния «сухих» углекислых ванн на показатели перекисного окисления липидов и антиокислительной активности в периферической крови, миелокариocyтах и печени у животных в условиях возрастной инволюции.....	98
4.2. Исследование влияния «сухих» углекислых ванн на показатели перекисного окисления липидов и антиокислительной активности в периферической крови, миелокариocyтах и печени зрелых и старых животных в условиях постгеморрагической анемии.....	105
4.3. Исследование влияния различных концентраций углекислого газа на процессы перекисного окисления липидов в миелокариocyтах зрелых и старых крыс при инкубации <i>in vitro</i>	112
4.4. Исследование влияния «сухих» углекислых ванн на показатели пере- кисного окисления липидов и антиокислительной активности в пери- ферической крови пациентов в условиях возрастной инволюции.....	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ К 4 ГЛАВЕ	121
ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ	127
ВЫВОДЫ	137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	139
БЛАГОДАРНОСТЬ	173

ОСНОВНЫЕ УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

АОА – антиокислительная активность

АОЗ – антиокислительная защита

ХЛ – индуцированная хемилюминесценция

ГГС-10 – гипоксическая газовая смесь с 10% содержанием кислорода

ГГС-5 – гипоксическая газовая смесь с 5% содержанием кислорода

ДК – диеновые конъюгаты

КАОА – коэффициент антиокислительной активности

КПОЛ – коэффициент перекисного окисления липидов

КОС – кислотно-основное состояние

МДА – малоновый диальдегид

ОРЭ – осмотическая резистентность эритроцитов

ПРЭ – перекисная резистентность эритроцитов

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СУВ – «сухие» углекислые ванны

Нб – гемоглобин

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Проблема старения организма является одним из наиболее актуальных вопросов современной науки. В настоящее время существует множество различных теорий о причинах и механизмах старения живых организмов, что свидетельствует об отсутствии единого мнения в понимании этого сложного процесса. К современным теориям старения относится свободнорадикальная теория, связывающая причины возрастных изменений с накоплением молекулярных повреждений свободными радикалами и продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) (Эмануэль Н.М., 1984; Серкиз Я.И., 1984; Обухова Л.К., 1986; Барабой В.А. с соавт., 1992; Мещанинов В.Н. с соавт., 1999; Harman D., 1992; Kalous M., 1996; Stadtman E.R. et al., 1997).

На процессы ПОЛ в организме влияют многие факторы. В литературе содержатся сведения о воздействии газовых режимов с различным содержанием кислорода и углекислого газа на состояние процессов ПОЛ в организме зрелого возраста. При гипоксии в тканях происходит снижение антиокислительной активности (АОА) и активация ПОЛ (Меерсон Ф.З. с соавт., 1982; Нагорнев С.И. с соавт., 1996; Марченко В.В. с соавт., 1996). В результате адаптации зрелого организма к гипоксии усиливается оксигенация тканей, расходование кислорода становится более экономичным, происходит активация АОА и снижение уровня ПОЛ в тканях (Меерсон Ф.З., 1986; Чукаев С. А. с соавт., 1991; Малышев В. В. с соавт., 1995; Закощиков К. Ф., 1996).

В тоже время в литературе остается недостаточно изученным вопрос о воздействии гипоксии на ПОЛ в процессе возрастной инволюции организма и, следовательно, о роли гипоксии в механизмах старения. Середенко М. М. (1965), Коркушко О.В. (1980), Harman D. (1995) считают, что при старении организма у него повышается чувствительность и снижается устойчивость к гипоксическим воздействиям. Проводятся аналогии между старением и синдромом липидной перекисидации (Ястребов А. П. с соавт., 1988; Илющенко В. Г., 1988; Богацкая Л. Н. с соавт., 1990; Мещанинов В.Н., 1999; Casale G. et al., 1987; Harman D., 1995). Напротив, по мнению Фролькиса В.В. (1988),

Нагорнева С.Н. (1996) в пожилом и старческом возрасте, на фоне общего понижения резистентности организма, происходит повышение его резистентности к гипоксии.

В литературе содержится большое количество работ о роли углекислого газа в метаболизме организма и регуляции функций его систем (Маршак М.Е., 1973; Царфис П.Г. с соавт., 1991; Сергеев О.С., 1996; Гулый М.Ф., 1978, 1997). Недавно появились сведения о наличии у углекислого газа антиоксидантных свойств, представлены несколько различных механизмов его влияния на процессы ПОЛ в организме животных и человека (Львов С.Н., 1995; Болевич С. с соавт., 1996; Елисеева С.В. с соавт., 1996; Коган А.Х., 1996). В то же время роль углекислого газа в организме при старении в литературе не освещена.

Таким образом, взаимосвязь газового режима организма с ПОЛ в процессе возрастной инволюции остается не изученной, что не позволяет оценить влияние изменяющегося с возрастом газового режима организма на процессы старения и существенно затрудняет использование различных газовых режимов в качестве терапии для лиц пожилого и старческого возраста. Отсутствие сведений о влиянии различных газовых режимов на процессы ПОЛ в условиях возрастной инволюции обусловило актуальность настоящего исследования.

Цель работы. Изучить состояние ПОЛ и АОА в организме человека и животных разного возраста в условиях воздействия газовых режимов с различным содержанием кислорода и углекислого газа.

Задачи исследования.

1. Изучить состояние показателей ПОЛ и АОА в системе крови и печени зрелого и старого организма в условиях однократного (острого) воздействия гипоксических режимов различной интенсивности.
2. Изучить состояние показателей ПОЛ и АОА в системе крови и печени зрелого и старого организма в условиях многократного (хронического) воздействия гипоксических режимов различной интенсивности.
3. Изучить состояние показателей ПОЛ и АОА в системе крови и печени зрелого и старого организма при многократном (хроническом) воздействии

гиперкапнии, создаваемой с помощью СУВ, в условиях нормы и измененного уровня гемопозза (после кровопотери).

4. Оценить особенности механизмов действия различных газовых режимов на процессы ПОЛ и АОА в системе крови и печени зрелого и старого организма.

Научная новизна. Впервые выявлены особенности влияния газовых режимов с различным содержанием кислорода и углекислого газа на процессы ПОЛ и АОА в периферической крови, миелокариocyтах и печени организма в условиях его возрастной инволюции.

Установлено, изменение ПОЛ и АОА в периферической крови, миелокариocyтах и печени под действием газовых режимов с различным содержанием кислорода и углекислого газа носит в ряде случаев возрастную зависимость. Острое воздействие гипоксии на организм животных зрелого и старого возраста вызывает в периферической крови повышение уровня ПОЛ, снижение резистентности эритроцитов и сопровождается стимуляцией эритропоза. Старый организм, в отличие от зрелого, более чувствителен к действию острой и хронической гипоксии. В старом организме при адаптации к гипоксии возрастает роль системы крови и процессов ПОЛ в связи со снижением возможностей дыхательной и сердечно-сосудистой систем. В реакции старого организма на действие гипоксии, в отличие от зрелого, преобладает повышение ПОЛ в периферической крови, миелокариocyтах и печени, снижение резистентности эритроцитов и активация эритропоза.

Воздействие СУВ вызывает у пациентов зрелого, пожилого и старческого возраста и животных зрелого возраста снижение уровня ПОЛ в периферической крови. Под действием СУВ у зрелых и старых животных снижается ПОЛ в печени, у старых животных – в миелокариocyтах. Более выраженный антиоксидантный эффект СУВ в периферической крови у зрелых животных и пациентов пожилого и старческого возраста связан с улучшением оксигенации периферической крови и активацией антиоксидательных ферментов. Углекислый газ участвует в механизмах адаптации к гипоксии. Воздействие

СУВ активирует у зрелых животных эритропоэз. В условиях кровопотери антиоксидантное и антигипоксическое действие СУВ замедляет у зрелых животных восстановление в крови содержания эритроцитов. У старых животных СУВ, стимулируя костномозговое кроветворение, способствует ускоренному восстановлению в периферической крови количества эритроцитов и гемоглобина. Антиоксидантное, антигипоксическое и метаболическое действие СУВ корректирует возрастные изменения в механизме поддержания газового гомеостаза.

Практическая ценность и пути реализации. В работе показано влияние газовых режимов с различным содержанием кислорода и углекислого газа на процессы ПОЛ и АОО в периферической крови, миелокариocyтах и печени организма в условиях его возрастной инволюции.

Использование полученных результатов позволит в клинике с помощью методов гипокситерапии и СУВ корректировать ряд патологических состояний, сопровождающихся нарушением газового режима и активацией ПОЛ в организме пациентов с учетом их возраста.

Предлагается использование курсов гипоксии и СУВ в качестве антиоксидантного воздействия у лиц зрелого возраста. У пациентов пожилого и старческого возраста в качестве антиоксидантного воздействия и антигипоксического воздействия рекомендуется использование курса СУВ.

Внедрение результатов исследования. Результаты проведенных исследований используются при подготовке курсовых работ, практикумах, а также при преподавании разделов патофизиология старения, патофизиология дыхания, типические патологические процессы (гипоксия), перекисное окисление липидов и антиокислительная защита на кафедрах патологической физиологии и биохимии Уральской государственной медицинской академии.

Результаты работы применяются в виде практических рекомендаций в физиотерапевтическом отделении и отделении СУВ Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя ветеранов войн. Исследованные механизмы влияния различных газовых режимов на процессы

ПОЛ и АОА используются на базе лаборатории патофизиологии старения в Свердловском областном клиническом психоневрологическом госпитале для ветеранов войн для создания методов коррекции биологического возраста.

Апробация работы. Материалы диссертации докладывались на:

1. Втором международном симпозиуме «Патология эритрона и метаболизм железа», Рязань, 1995 г.
2. Межобластной научно-практической конференции «Актуальные вопросы геронтологии и гериатрии, медицинского обслуживания ветеранов войн», Екатеринбург, 1996 г.
3. Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни», Москва, 1996 г.
4. Межобластной научно-практической конференции «Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии», Екатеринбург, 1997 г.
5. Всероссийской конференции «Гипоксия. Механизмы, адаптация, коррекция», Москва, 1997 г.
6. 52 научной конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения», Екатеринбург, 1997 г.
7. Межобластной научно-практической конференции «Геронтология и гериатрия, послевоенная медицина», Екатеринбург, 1998 г.
8. Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни», Москва, 1998 г.
9. Межобластной научно-практической конференции «Геронтология и гериатрия», Екатеринбург, 1999 г.
10. 54 научной конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения», Екатеринбург, 1999 г.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 работ.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Острое воздействие гипоксии на организм животных зрелого и старого возраста вызывает повышение уровня ПОЛ в периферической крови и сопровождается стимуляцией эритропоэза. У старых животных, в отличие от зрелых, после острой гипоксии происходит увеличение ПОЛ в миелокариocyтах и печени.
2. У пациентов и животных зрелого возраста при хроническом воздействии гипоксии в периферической крови происходит повышение АОА, снижение уровня ПОЛ и увеличение резистентности эритроцитов. У животных старого и пациентов пожилого и старческого возраста при аналогичном воздействии в периферической крови повышается ПОЛ, снижается резистентность эритроцитов, активируется эритропоэз. Усиление дефицита кислорода при воздействии ГГС-5 снижает активность эритропоэза у старых животных.
3. Курс СУВ вызывает снижение ПОЛ в периферической крови у животных зрелого возраста и пациентов зрелого, пожилого и старческого возраста. Антиоксидантный эффект СУВ наблюдается в печени у зрелых и старых животных и миелокариocyтах у старых животных. Антиоксидантное действие СУВ на периферическую кровь зрелых животных и миелокариocyты старых в условиях кровопотери сохраняется.
4. В старом организме, в связи со снижением возможностей дыхательной и сердечно-сосудистой систем, при адаптации к гипоксии возрастает роль системы крови и процессов ПОЛ. Воздействие СУВ поддерживает высокий уровень гемопоэза в старом организме.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 173 страницах текста, набранного на компьютере в текстовом редакторе Microsoft Word 2000, содержит 34 таблицы и 10 рисунков. Основной материал изложен на 80 страницах текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, двух глав собственных исследований, общего заключения, выводов и списка литературы, включающего 226 работ на русском и 78 работ на иностранных языках.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Теории старения

Несмотря на большой фактический материал, накопленный по проблеме старения организма, эта тема продолжает оставаться одним из наиболее актуальных вопросов современной науки. В настоящее время существует около 500 различных теорий относительно причин и механизмов старения. Теории старения разделяют на 3 основные группы (Чеботарев Д.Ф. с соавт., 1978; Фролькис В.В., 1988; Ястребов А.П., с соавт., 1999). К первой группе относятся теории, рассматривающие старение как результат накапливающихся в течение жизни повреждений. К ним относятся аутоинтоксикационная теория старения Мечникова И.И., в которой впервые сделана попытка связать старение с нарастающим накоплением в организме метаболитов (Мечников И.И., 1908; Чеботарев Д.Ф., с соавт., 1978). К одной из современных теорий старения относится свободнорадикальная теория, связывающая причины возрастных изменений с накоплением молекулярных повреждений свободными радикалами и продуктами перекисного окисления липидов. Это научное направление явилось следствием концепции, разработанной Н.М. Эмануэлем (1984) и Harman D. (1988), о роли свободнорадикальных реакций в нормальных и патологических процессах в живых системах. Процесс свободнорадикального окисления повреждает все структурные компоненты клетки, влияя на продолжительность их нормального функционирования. В целом это оказывает существенное влияние на скорость старения, как отдельных клеток, так и организма в целом (Обухова Л.К., 1982). В настоящее время свободнорадикальная теория старения рассматривается как важный фрагмент современных представлений о механизмах старения организма (Bortz W. M., 1989).

Вторая группа теорий старения - это генетические теории. Они представляют старение, как результат закономерного развития программы, заложенной в

генетическом аппарате. Сторонники этих теорий основываются на строгой закономерности и последовательности наступающих при старении сдвигов: возможность появления новых фракций РНК и белков (некоторые антигены), возможность включения активных запрограммированных механизмов гибели клеток (Ванюшин Б.Ф., 1972; Бердышев Г.Д., 1973; Strehler, 1972; Cutler, 1974 и др. цит. по Чеботареву Д.Ф., с соавт., 1978).

Третью группу представляют современные синтетические теории старения, рассматривающие старение как комплексный процесс взаимодействия генетических и средовых факторов. К ним относится адаптационно-регуляторная теория, разработанная В.В. Фролькисом, представляющая возрастное развитие, как взаимодействие двух противоположных процессов: старения и совокупности механизмов противодействующих процессам старения – витаукта. Взаимоотношение, баланс этих процессов, их преимущественное течение в той или иной системе определяют синдромы старения, популяционные и индивидуальные особенности его развития. Автор представляет причину ускорения процессов старения как результат нарастающего несоответствия старения и витаукта, приводящего к развитию возрастной патологии (Фролькис В.В., 1992).

1.2. Возрастная инволюция организма

1.2.1. Изменение структуры и функции клеток при старении

Старение свойственно всем живым организмам и протекает на всех уровнях организации живого – от молекулярно-генетического до организменного. Старение сопровождается изменением структур и функций организма. Основным морфологическим проявлением старения считают атрофию органов и тканей, которая характеризуется уменьшением числа паренхиматозных клеток. Гибель части клеток приводит к тому, что на оставшиеся клетки ложится большая нагрузка, и это способствует их гиперфункции и гипертрофии (Чеботарев Д.Ф., 1990). Частью авторов было показано замедление

регенераторных и пролиферативных процессов в органах и тканях при старении (Литошенко А.Я., 1981; Rattan S.I.S, 1996), при этом имеются данные о сохранении и даже усилении этих процессов в условиях нормы, патологии и воздействия экстремальных факторов. По-видимому, при старении регенерация тканей в целом не подвергается экстремальным изменениям, а имеет место нарушение отдельных ее механизмов (Замараев В. Н., 1973; Сидорова В. Ф., 1976).

Большинство исследователей связывают первичные механизмы старения с нарушением в генетическом аппарате клеток. Изменения наступают во всех звеньях передачи генетической информации, приводят к сдвигам в синтезе белков и заканчиваются нарушением функции клеток (Бердышев Г.Д., 1992; Донцов В. И., 1997). С возрастом происходит деградация и снижение функциональной активности митохондрий, количество их снижается, размер может резко увеличиваться. Во многих клетках снижается потребление кислорода, уменьшается активность дыхательных ферментов, содержание АТФ, креатинфосфата (Априкян Г.В., с соавт., 1992). В качестве компенсации отмечается активация гликолиза (Воргалик В.Г. с соавт., 1980), увеличение сопряжения окисления и фосфорилирования. В результате этих изменений отмечается энергодефицит, торможение цикла Кребса, снижение активности пентозофосфатного пути, торможение липогенеза и снижения липолиза (Чеботарев Д.Ф., 1990; Ястребов А.П., 1999). Нарушение при старении обмена липидов вызывает изменение их состава в клеточной мембране, что приводит к снижению ее текучести, увеличению микровязкости, изменению проницаемости (Кольтовер В. К., 1981; Гацко Г. Г. с соавт., 1988; Иванова Л.И., с соавт., 1984; Benedetti A. et al., 1988; He Xuemin et al., 1988; Wiek G., 1989). Нарушается транспорт веществ через мембрану. В результате этих изменений снижаются функциональные возможности клеток, уменьшается их лабильность.

1.2.2. Изменения в периферической крови при старении

Наблюдаемые с возрастом изменения в периферической крови по сравнению с другими органами минимальны. В процессе старения в крови нарастает содержание холестерина (Van Liew J. B. et al., 1993), триглицеридов, атерогенных липопротеидов, незатерифицированных жирных кислот, снижается содержание эфиров холестерина, фосфолипидов, ряда полиненасыщенных жирных кислот в составе субклеточных фракций (Никитин В. Н. с соавт., 1987) и липопротеидов низкой плотности (Quincey D. et al., 1987). У пожилых людей отмечено повышение коэффициента холестерин/фосфолипиды в сыворотке крови по сравнению со средним возрастом (Чухриенко Н. Д. с соавт., 1988; Барсель В. А. с соавт., 1988). При старении в крови наблюдается снижение АОА и накопление продуктов ПОЛ (Коляго Е.С. с соавт, 1988). Об изменении морфологического состава крови при физиологическом старении в настоящее время не существует единого мнения. Некоторые авторы (Щерба М. М., 1963; Дэнхэм М. Д., 1989; Nilsson-Ehle H. et al., 1989) в своих работах отмечают снижение при старении у практически здоровых людей (после 60 лет) в периферической крови содержания эритроцитов и гемоглобина на 5 – 7 %. Другие авторы (Пименов Ю. С., 1991; Донцов В. И. с соавт., 1997; Lizada M.C. et al., 1981; Casale G., 1987; Biasi D. et al., 1996; Michalska G. et al., 1997) не обнаружили достоверных изменений с возрастом морфофункциональных показателей периферической крови человека и животных. Однозначного мнения о причинах изменений в периферической крови при старении не существует. Некоторые авторы считают, что гематологические параметры изменяются с возрастом только при патологии (Corberand J. et al., 1987; Fulop T. et al., 1989).

1.2.3. Изменение функции кроветворных клеток костного мозга при старении

Исследования параметров гемопоэза при физиологическом старении не дают однозначных результатов. В работах ряда авторов отмечено снижение при старении людей и животных некоторых параметров гемопоэза (Тодрия Т. В., 1998; Hadnagy C., 1986; Casale G., 1987; Eren R. et al., 1987; Walsh J. R., 1989) и эритропоэза (Бурчинский С. Г., 1980). При старении показано повышение лейко-эритробластического соотношения (Бурчинский С.Г., 1980), в эритробластограмме на стадии полихроматофильного нормобласта отмечена задержка созревания эритроцита (Коркушко О. В. с соавт., 1988). В красном костном мозге у старых крыс и мышей по сравнению со зрелыми показано увеличение числа диплоидных клеток и уменьшение величины пролиферативного пула при снижении доли клеток, находящихся в синтетическом и премитотическом периодах, уменьшение скорости выхода клеток в митотический цикл из периода покоя и более медленный переход их в синтетический период (Сазонов С.В., 1997). У мышей при старении наблюдалось снижение пролиферативного потенциала стволовых кроветворных клеток и уменьшение их количества (Садовникова И. П. с соавт., 1981). Другой автор (Андрианова Л. Ф., 1987; 1988) отмечает у старых мышей сохранение количества клеток в костном мозге при снижении пролиферативного потенциала стволовых кроветворных клеток. По данным Freedman M. L., (1987) при старении замедляется синтез гема и ускоряется его распад, с возрастом снижается реакция клеток костного мозга на эритропоэтин, что замедляет восстановление гемоглобина в крови после кровопотери.

В некоторых работах было показано повышение отдельных показателей гемопоэза при старении. Авторы предполагают, что стабильное количество клеток периферической крови у старых людей обеспечивается активацией пролиферации кроветворных клеток при уменьшении их количества (Козлов В.А. с соавт., 1991; Resnitzky P. et al., 1987). Показано, что у старых мышей

линии СВА в костном мозге содержание клеток-предшественников эритроцитов выше, чем у зрелых. На этом основано мнение, что компенсация снижения продолжительности жизни эритроцитов старых мышей происходит за счет повышения скорости эритропоэза (Magnani M. et al., 1988).

В литературе есть также и данные об отсутствии достоверных изменений параметров гемопоэза при физиологическом старении (Чакина Л. А., 1970; Смитненко О. В., 1989; Lizada M. C. et al., 1981; Lipschitz D. A. et al., 1986; Freedman M. L., 1987; Magnani M. et al., 1988).

Существенные различия в функционировании кроветворных клеток у старого и зрелого организма в условиях воздействия на организм повреждающих факторов проявляются при стрессе (Freedman M. L., 1987), в условиях постгеморрагической анемии (Lizada M. C. et al., 1981), воспаления (Пименов Ю. С., 1991), при наличии генетических дефектов (Гольдберг Е. Д. с соавт., 1998). В условиях постгеморрагической анемии у старых мышей, в отличие от зрелых, наблюдается замедление восстановления гемоглобина (Шмелева Н.И., 1977; Садовникова И. П. с соавт., 1981; Lizada M. C. et al., 1981). Предполагают, что кровопотеря вызывает у старых животных большее напряжение кроветворения, чем у зрелых животных (Шмелева Н. И., 1977).

Наличие в литературе множества противоречивых данных свидетельствует о недостаточной изученности этой проблемы.

1.2.4. Изменения структуры и функции гепатоцитов при старении

В литературе имеются сведения о снижении при старении функциональной активности печени по показателям ферментативных систем, что может быть связано с накоплением структурных повреждений в ДНК гепатоцитов в результате снижения с возрастом эффективности АОО и увеличение уровня ПОЛ (Эмануэль Н.М., 1984; Западнюк В.И., с соавт., 1992). При физиологическом старении в печеночных клетках отмечается снижение содержания АТФ, креатинфосфата, белоксинтезирующей функции (Новикова

С. Н., 1978; Литошенко А. Я., 1981), угнетение антитоксической функции (Белай И.М., 1992).

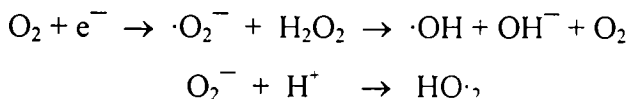
Снижение с возрастом диапазона компенсаторно-приспособительных возможностей систем энергообразования и биосинтеза белка делает старых животных более чувствительными к воздействию экстремальных факторов (Богацкая Л. П. с соавт., 1990). В результате гепатэктомии у старых крыс более выражена гипертрофия и увеличение плоидности гепатоцитов, повышение количества двуядерных клеток и числа патологических митозов, чем у зрелых. В регенерирующей печени старых животных более выражены структурные преобразования хроматина (Мозжухина Т.Г. с соавт., 1992). При повышенном функционировании печени в условиях острой кровопотери у старых животных стимуляция белоксинтезирующей функции выражена слабее и наступает позже по времени, чем у зрелых животных. Снижение содержания макроэргов в этих условиях у старых животных слабее и наступает позже. В ходе инкубации в гипотонических растворах было выявлено, что значительная доля митохондрий печени старых крыс имеет поврежденную наружную мембрану, тогда как большая часть митохондрий молодых животных сохраняет нативную структуру (Шех В.Е. 1992).

Таким образом, в литературе имеются сведения об ослаблении активности многих функций печени при старении. Многими авторами отмечено уменьшение антитоксической, антиокислительной, синтетической функции, развитие энергодефицита в клетках, снижение регенеративных возможностей печени на фоне повышения ПОЛ. Морфологические изменения в клетках печени при старении отмечаются преимущественно в условиях воздействия экстремальных факторов.

1.3. Процессы перекисного окисления липидов в живых организмах

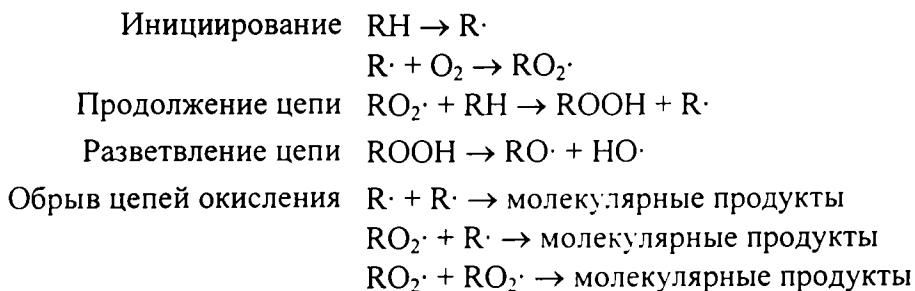
Свободнорадикальное окисление липидов является сложным многостадийным процессом. В качестве субстратов перекисного окисления

выступают преимущественно ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов биологических мембран. Активатором перекисного окисления липидов служат свободнорадикальные формы кислорода, образующиеся при одноэлектронном восстановлении или одновалентном окислении в ферментативных и неферментативных реакциях (Журавлев А.И. с соавт., 1975; Эмануэль Н.М., 1984; Bannister J.V. et al., 1982):



Кислородные радикалы $\cdot\text{O}_2^-$ – супероксидный; $\cdot\text{OH}$ – гидроксильный; $\text{HO}_2\cdot$ – пероксидный, обладающие высокой реакционной способностью, вызывают окисление липидов, полимеризацию углеводов, образование сшивок в белках.

В процессе окисления выделяют следующие основные стадии (Эмануэль Н.М., 1965):



Где $\text{R}\cdot$ – свободный радикал; RH – субстрат окисления.

В результате реакций последовательно образуется широкий спектр продуктов: свободнорадикальные интермедиаты ПОЛ, продукты начального этапа окисления липидов (гидроперекиси), промежуточные или вторичные соединения, образующиеся в результате распада гидроперекисей (малоновый диальдегид и др.) и конечные продукты ПОЛ – низкомолекулярные легколетучие углеводороды (этан, пентан) и липофусциноподобные пигменты (Александровский Ю.А. с соавт., 1991).

Для сдерживания процессов ПОЛ в клетке существуют антиокислительные защитные механизмы. Неспецифическим фактором регуляции ПОЛ, действующим практически на всех стадиях процесса, является «структурный антиоксидантный эффект», который рассматривается как комплекс свойств липидного бислоя мембран, ограничивающих доступность активных форм кислорода, катализаторов ПОЛ, радикальных интермедиатов к полиеновым ацилам фосфолипидов (Каган В.Е. с соавт., 1986). К факторам, защищающим органы и ткани от избыточного перекисления, относятся ферментные системы, основными из которых являются супероксиддисмутаза, превращающая супероксидные радикалы кислорода в перекись водорода; каталаза, разрушающая перекись водорода; пероксидаза, инактивирующая перекиси липидов с использованием восстановленного глутатиона, а также глутатионредуктаза, церулоплазмин и некоторые другие (Дурнев А.Д. с соавт., 1990; Bannister J.V. et al., 1982). В организме имеются ингибиторы свободнорадикального окисления – антиоксиданты, которые способны непосредственно реагировать с перекисными радикалами липидов, вызывая их инактивацию (Эмануэль Н.М. с соавт., 1977; Обухова Л.К. с соавт., 1979; Шкляр А.С., 1980; Дегтерев И. А. с соавт., 1985; Зенков Н.К. с соавт., 1996; Губин Д.Г. с соавт., 1997).

Благодаря наличию взаимосвязанных систем, осуществляющих регуляцию свободнорадикальных процессов, в физиологических условиях окисление липидов протекает на определенном стационарном уровне (Журавлев А.И., 1975).

1.3.1. Роль перекисного окисления липидов в организме в условиях нормы

В норме, благодаря суммарной АОА тканей, ПОЛ поддерживается в организме на достаточно низком уровне. В физиологических условиях величина АОА и ПОЛ во многом определяется полом, возрастом, сезонностью,

циркадными ритмами, а также видом органов, тканей и ряда других факторов. Минимальные значения ПОЛ у людей и животных наблюдаются в сыворотке крови в среднем возрасте, максимум в молодом и старческом возрасте. Более низкий уровень ПОЛ отмечается у женщин по сравнению с мужчинами (Барабой В.А. с соавт., 1988; Calles-Escandon J. et al., 1995). Как правило, более высокий уровень АОА и низкий ПОЛ характерен для органов с интенсивным метаболизмом, в частности для головного мозга (Журавлев А.И., 1975). Высокая АОА и низкий уровень ПОЛ показаны также для периферической крови и костного мозга (Тараненко Г. А., 1966; Бурлакова Е.Б., 1967; Дударев В. П. с соавт., 1977; Ястребов А. П. с соавт, 1988; Lutzak-Mann C. et al., 1952). В печени уровень ПОЛ выше, а АОА – ниже, чем в костном мозге (Бурлакова Е.Б., 1967). Высокая защищенность системы крови антиоксидантами делает ее достаточно резистентной к воздействию экстремальных факторов и, по-видимому, к возрастным изменениям.

Установлено, что свободнорадикальное окисление имеет важное значение в метаболизме органов и тканей (Эмануэль Н.М., 1965; Бурлакова Е.Б, 1975). Перекиси липидов участвуют в окислительном фосфорилировании (Сейланов А.С. с соавт., 1983), биосинтезе простагландинов, стероидных гормонов, тромбоксанов (Александровский Ю.А, с соавт., 1991), трансформации жирных кислот в углеводы (Лебкова Н.П. с соавт., 1997). ПОЛ участвует в регуляции обновления и проницаемости липидов биологических мембран (Строев Е.А., 1986). Установлено, что интенсивность ПОЛ оказывает влияние на активность мембранных белков (Бурлакова Е.Б., 1977). Важное значение придается перекисям липидов в регуляции синтеза ДНК, РНК и белковых макромолекул (Александровский Ю.А, с соавт., 1991). Было показано, что в физиологических условиях перекиси липидов участвуют в клеточном метаболизме и поддержании постоянства внутренней среды организма (Казначеев В.П., 1980; Меерсон Ф.З., 1981, 1984).

Таким образом, свободнорадикальное окисление протекает непрерывно в норме во всех тканях живых организмов и при низкой интенсивности является

одним из неотъемлемых компонентов нормальных метаболических процессов (Журавлев А.И., 1968).

1.3.2. Роль перекисного окисления липидов в организме в условиях патологии

В многочисленных работах было показано, что различного рода патология приводит к активации процессов ПОЛ, что сопровождается комплексом структурно-функциональных нарушений мембран (Калмыкова с соавт., 1978; Меерсон с соавт., 1981, 1984; Барсель В. А. с соавт., 1988; Абдрашитова Н.Ф. с соавт., 1996; Абдуллаев Н.Х. с соавт., 1996). Также активация ПОЛ и угнетение АОО отмечены при стрессе различной этиологии (Бурлакова Е.Б. с соавт., 1975; Мхитарян В.Г. с соавт., 1982; Марачев А.Г. с соавт., 1983; Меерсон Ф.З., 1984; Эмирбеков Э.З., 1998).

Установлено, что в ранние сроки (1 час – 1 сутки) воздействия экстремальных факторов на животных происходит повышение активности ПОЛ в кроветворной ткани, а при более длительном (2 – 6 суток) воздействии – активация АОО и снижение уровня ПОЛ в костном мозге, при этом усиливается его пролиферативная активность (Мещанинов В.Н., 1983).

Ведущим звеном в активации процессов ПОЛ при экстремальных состояниях и патологических процессах является гипоксия. Недостаток кислорода вызывает энергетическое голодание тканей, нарушение метаболизма и функции клеток, что приводит к активации ПОЛ (Смирнов А.В. с соавт., 1996).

Накопление перекисей разобщает окисление и фосфорилирование, нарушает проницаемость мембран, снижает активность многих мембранных ферментов (Новиков В.Е., 1982; Montanari G. et al, 1996). В клетке отмечается нарушение структуры и функции органелл. Наблюдается выраженный отек клеточных структур, входящих в состав биологических барьеров. Повреждение митохондрий вызывает нарушение энергетического обмена, что стимулирует процессы ПОЛ в клетке (Смирнов А.В. с соавт., 1996; Guerrieri F. et al, 1995).

Повреждение лизосом способствует выходу из них кислых гидролаз и гибели клеток (Данилов В.С. с соавт., 1972; Абдуллаев Н.Х. с соавт., 1996).

От состояния ПОЛ зависит эритроцитарный состав крови млекопитающих (Гладилов В. В., 1996). Показана способность свободных радикалов увеличивать образование метгемоглобина, повышать мембранную проницаемость за счет липидной пероксидации, белкового окисления, в результате снижается устойчивость эритроцита к повреждающим воздействиям (Della R. F. et al., 1995). При повышении ПОЛ происходит снижение перекисной резистентности эритроцитов, развитие эритродиереза (Марачев А.Г. с соавт., 1983). Возрастающая активность ПОЛ при экстремальных состояниях усугубляет имеющиеся нарушения и может стать причиной развития патологических состояний.

В литературе имеются сведения об участии перекисей липидов в адаптационных реакциях организма (Казначеев В.П., 1980; Меерсон Ф.З., 1981, 1984). Отмечается, что ПОЛ и АОА имеют определенное значение в функционировании системы крови при адаптации организма к воздействию экстремальных факторов. Показана возможность участия продуктов ПОЛ в регуляции регенераторных процессов костного мозга при экстремальных состояниях (гипоксическая гипоксия, кровопотеря). Повышение ПОЛ введением смеси соли двухвалентного железа с аскорбиновой кислотой активирует эритропоэз и включение ^3H -тимидина в ДНК миелокариоцитов. Авторы предполагают, что повышение уровня ПОЛ в кроветворной ткани в ранние сроки после воздействия экстремальных факторов имеет важное значение в индукции гемопоза, так как повышает доступность кроветворных клеток для гуморальных индукторов и увеличивает проницаемость мембраны для предшественников синтеза нуклеиновых кислот. Активация АОА и снижение уровня ПОЛ в активно пролиферирующих клетках способствует повышению митотической активности кроветворной ткани (Смирнова О. И., 1966; Мещанинов В. Н., 1983; Ястребов А. П. с соавт., 1988).

Активация ПОЛ при воздействии экстремальных факторов в периферической крови вызывает повышенный эритродиерез, что способствует накоплению эритропоэтически активных продуктов и стимуляции эритропоэза (Марачев А. Г. с соавт., 1983; Калиман П.А. с соавт., 1997). Способность ПОЛ и АОА участвовать в регуляции гемопоэза подтверждается также экспериментами по введению в организм зрелых крыс окисленной олеиновой кислоты, содержащей перекисные соединения, в результате чего происходило разрушение старых эритроцитов и усиленная регенерация костного мозга (Кудряшов Ю. Б. с соавт., 1963).

1.3.3. Роль перекисного окисления липидов в процессе возрастной инволюции организма

В литературе нет однозначного мнения о роли ПОЛ и АОА в процессе возрастной инволюции. В ряде работ показано у человека и животных при старении снижение концентрации или активности отдельных компонентов АОЗ (Пальмина Н. П. с соавт., 1979; Девяткина Т. А. с соавт., 1988; Сакальникас Р. Г. Р. с соавт., 1988; Коркина Л.Г. с соавт., 1998; Semsel I. et al., 1989; Petruzzi E. et al., 1997) и увеличение содержания некоторых продуктов ПОЛ, которым авторы отводят центральную роль в инициации возрастных изменений (Серкиз Я.И., 1984; Барабой В. А. с соавт., 1988; Салганик Р. Ш. с соавт., 1995; Титов С.А. с соавт., 1996; Гусев В.А. с соавт., 1997; Пассватер Р. 1998; Harman D, 1981; Wolman M., 1987; Kalous M., 1996; Rollo C.D. et al., 1996). Ведущими причинами снижения АОА с возрастом считают увеличивающийся дефицит витаминов в организме (Аграновский З. М. с соавт., 1978) и повреждение генов, ответственных за синтез антиокислительных ферментов (Urking R. et al., 1989).

Накопление при старении перекисей липидов и конечных продуктов ПОЛ (Einsele H. et al., 1987; Ando K. et al., 1995) приводит к увеличению повреждений субклеточных структур, митохондриальной ДНК и липидов,

снижению текучести мембран митохондрий, дисбалансу в электронтранспортной цепи, снижению энергетического обмена (Воргалик В.Г. с соавт., 1980; Harman D., 1995; Ames B. N. et al., 1995; Kalous M., et al., 1996). При повышении уровня ПОЛ с возрастом отмечено усиление образования в белках дисульфидных связей (Halbhube K. L. et al., 1987), повышение концентрации окисленных молекул белков (Jmanishi H., 1985; Гаврилов О. К. с соавт., 1985; Olivier C. N. et al., 1987; Einsele H. et al., 1987).

На уровень ПОЛ при старении оказывают влияние возрастные изменения состава липидов, которые в зависимости от вида и состава жирных кислот способны проявлять про- или антиоксидантные свойства (Бурлакова Е.Б., 1985). При старении отмечено снижение содержания в крови легкоокисляемых ненасыщенных липидов и накопление трудноокисляемых высоконасыщенных липидов (Дукравец Н.А. с соавт., 1988; Богацкая Л.Н. с соавт., 1990). Эти изменения оказывают ингибирующий эффект на процесс ПОЛ (Кузьмина Е. И. с соавт., 1983; Белоконь Н. С. с соавт., 1985; Адамчик Е.И., 1986; Кандул С. В. с соавт., 1988; Журавлев А.И., 1991; Topinka J. et al., 1989; Duncan C. et al., 1989).

Есть сведения, что уровень ПОЛ при старении изменяется в различных органах не однозначно (Барабой В. А. с соавт., 1988; Ехалов В. В. с соавт., 1988; Паранич А. В. с соавт., 1989; Гусев В.А. с соавт., 1997; Nagy I. et al., 1987; Sohal R. S. et al., 1989). У собак при старении отмечено повышение содержания свободных радикалов в селезенке, скелетных мышцах, гипофизе и эритроцитах; снижение – в легких, печени, сердце, надпочечниках; отсутствие изменения – в почках и коре головного мозга (Петяев М. М., 1972; Ажипа Я. И., 1979). В печени крыс при старении показано повышение уровня ПОЛ (Yagi K. et al., 1988) и уменьшение содержания аскорбиновой кислоты (Rikans L.E. et al., 1996).

В литературе имеются сведения об увеличении с возрастом некоторых показателей ПОЛ (Macejka J. et al., 1988) и снижение отдельных показателей АОА в периферической крови (Коляго Е. С. с соавт., 1988; Fornanini G., 1967; Legge M. et al., 1977; Einsele H. et al., 1987). В старых эритроцитах содержится

больше, чем в зрелых, количество гидроперекисей фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, свободных и связанных форм малонового диальдегида (Ando K. et al, 1995). При старении в эритроците показано снижение активности каталазы (Macejka J. et al., 1988), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Гаврилов О. К. с соавт., 1985; Jmanishi H., 1985; Olivier C. N. et al., 1987; Einsele H. et al., 1987), содержания α -токоферола (Боровкова Г. И. с соавт., 1986), соотношения восстановленной формы глутатиона к его окисленной форме (Jmanishi H., 1985; Battista P. et al., 1986), восстановительного и антиокислительного потенциалов (Гаврилов О. К. с соавт., 1985; Коляго Е. С. с соавт., 1988; Legge M. et al., 1977; Jmanishi H., 1985; Olivier C. N. et al., 1987; Einsele H. et al., 1987).

От состояния ПОЛ зависит эритроцитарный состав крови млекопитающих (Гладилов В. В., 1996). Эритроциты людей и животных при старении приобретают меньшую устойчивость к гемолизирующим воздействиям (Барбарук Л. Г., 1981; Wang T. P., 1989), снижается их способность к деформации (Judkiewicz L. et al, 1988) и уменьшается длительность жизни (Turchetti V. et al., 1997). В качестве причины гемолиза эритроцитов в пожилом возрасте обсуждается роль изменения текучести мембраны под действием ПОЛ, приводящая к снижению с одной стороны резистентности эритроцитов, с другой стороны – возможности противостоять ПОЛ (Войтенко В. П. с соавт., 1986).

В литературе имеются также работы, в которых содержатся сведения об отсутствии существенных изменений показателей ПОЛ в периферической крови при старении (Лобань Г. А. с соавт., 1986; Корман Д. Б. с соавт., 1995; Tateishi T. et al., 1987; Sushil I. K., 1988; Kalra J. et al., 1989; Barnett Y. A. et al., 1995; King C. M. et al., 1995; Andersen H. R. et al., 1997). Некоторыми авторами в организме в процессе старения было обнаружено снижение уровня ряда показателей ПОЛ (Кузьмина Е. И. с соавт., 1983; Кандул С. В. с соавт., 1988; Topinka J. et al., 1989; Duncan C. et al., 1989). Наряду с данными о разнонаправленном изменении ПОЛ при старении, аналогичные данные

получены и для показателей АОА (Rikans L. E. et al., 1988; Duncan C. et al., 1989). Некоторыми авторами было обнаружено повышение в периферической крови различных показателей АОА с возрастом (Кузьмина Е. И. с соавт., 1983; Кандул С. В. с соавт., 1988; Topinka J. et al., 1989; Duncan C. et al., 1989).

Существенную роль ПОЛ и АОА в механизмах старения подтверждает исследование на экспериментальных моделях ускоренного старения (Бурлакова Е.Б., 1986; Мурадян Х.К., 1989) и его коррекции с помощью введения антиоксидантов (Бобырев В. Н. с соавт., 1981; Эмануэль Н. М., 1984; Левицкий Е. Л. с соавт., 1988; Yagi K. et al., 1988; Honda S. et al., 1988). У антиоксидантов было показано наличие геропротекторных и антигипоксических свойств. Они увеличивают ненасыщенность и текучесть липидов, влияют на активность мембраносвязанных ферментов. Антиоксиданты при длительном введении способны восстанавливать снижающийся в процессе физиологического старения процесс метилирования ДНК, замедлять накопление повреждений в ДНК, предупреждать повреждения ДНК гидроксильными радикалами, а также подавлять процесс миграции и пролиферации стволовых кроветворных клеток (Обухова Л. К., 1982; Садовникова И. П., 1986). Антиоксиданты способны снижать уровень ПОЛ в отдельных органах и увеличивать продолжительность жизни определенной части исследуемой группы многих видов животных (Измайлов Д. М. с соавт., 1996; Olinescu R. et al., 1995).

1.4. Гипоксия в организме человека и животных

1.4.1. Механизмы адаптации к гипоксии и их роль в повышении резистентности организма

В результате недостаточного поступления кислорода в ткани или нарушения его использования клетками в процессе биологического окисления развивается гипоксия. Гипоксия встречается при различных физиологических состояниях организма, таких как внутриутробный период развития плода в организме матери, тяжелая физическая работа, гипоксия жизненно важных органов, в том

числе головного мозга после приема пищи и т.д. (Гебель Г.Я. с соавт., 1996; Башкиров А.А., 1997; Агаджанян Н.А. с соавт., 1997). Гипоксия также является важнейшим механизмом, присутствующим в патогенезе заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой системы, ишемий органов, болезней крови, инфекционных, воспалительных процессов, а также при экстремальных состояниях, отравлениях и ряде других патологических состояний (Окунева Г.Н. с соавт., 1996; Агаджанян Н.А. с соавт., 1997; Белай И.М., 1997).

Показано, что развитие гипоксии является стимулом для включения комплекса компенсаторных и приспособительных реакций, направленных на восстановление нормального снабжения тканей кислородом (Дроздова И.П., 1971; Гладилов В.В., 1996; Аполлонова Л.А., 1997). В первую очередь происходит активация дыхания, усиливается кровообращение, увеличивается масса циркулирующей крови за счет выхода эритроцитов из депо (Баркрофт Д., 1937; Дударев В.П. с соавт., 1977; Сергеев О.С. с соавт., 1996). В тканях активируется гликолиз. Долговременными компенсаторными реакциями на гипоксию является повышение кислородной емкости крови за счет возрастания в ней количества эритроцитов и концентрации гемоглобина при активации эритропоэза (Ястребов А.П. с соавт., 1988; Павлов А.Д., 1996; Гольдберг Е.Д. с соавт., 1997). Также отмечается образование новых альвеол в легких, гипертрофия дыхательной мускулатуры и миокардиоцитов, в клетках увеличивается количество митохондрий, усиливается сродство дыхательных ферментов к кислороду, происходит развитие коллатерального кровообращения и т.д. Гипоксия является сильным стрессорным фактором, под действием которого происходит активация гипоталамо-адреналовой системы, увеличивается выделение в кровь глюкокортикоидов, которые активируют дыхательные ферменты и повышают стабильность мембран лизосом. Гипоксия вызывает активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков и усиление пластических процессов (Быков Н.П., 1997). Использование энергии клетками становится более экономичным. При развитии адаптации к гипоксии

происходит нормализация дыхания, кровообращения, активируется стресс-лимитирующая система (Меерсон Ф.З., 1984).

Механизмы компенсации гипоксии вызывают повышение устойчивости организма к ряду экстремальных факторов и патологических состояний (кровопотеря, травмы, воспалительные процессы, инфекционные заболевания, лучевая болезнь и др.) (Агаджанян Н.А. с соавт., 1970; Меерсон Ф.З., 1973; Башкиров А.А., 1985; Караш Ю.М. с соавт., 1988).

Показано, что адаптация человека и животных к гипоксии может приводить к активации АОА и снижению уровня ПОЛ в организме и предотвращению его активации при воздействии на организм экстремальных факторов (Меерсон Ф.З., 1986; Чукаев С. А. с соавт., 1991; Малышев В. В. с соавт., 1995; Закошиков К. Ф., 1996). Воздействие на организм нормобарической гипоксии за несколько минут до и во время радиоактивного облучения приводит к повышению АОА и снижению ПОЛ во внутренних органах (Горбань Е.Н. с соавт., 1997), предотвращает повреждение пролиферирующих, коммитированных и стволовых кроветворных клеток кроветворных органов, что является причиной увеличения выживаемости животных после облучения (Коркушко О. В. с соавт., 1980; Жаворонков Л. П., 1982; Жаворонков Л. П., 1984). Адаптация к гипоксической гипоксии способствует повышению активности каталазы, содержания сульфгидрильных групп восстановленного глутатиона в эритроцитах периферической крови у людей зрелого возраста (Мосиенко В. С. с соавт., 1984). Воздействие прерывистой нормобарической гипоксической гипоксии приводит к снижению спонтанного гемолиза эритроцитов и повышению ПРЭ. При адаптации к умеренной гипобарической гипоксии происходит повышение чувствительности дыхательного центра к углекислому газу, повышение ОРЭ, восстановление физической и умственной работоспособности (Агаджанян Н. А. с соавт., 1997). На культуре ткани хондроцитов эмбрионов цыпленка показано, что снижение содержания кислорода с 18 % до 8 % в газовой смеси замедляет процесс их старения: у них дольше сохраняется высокий темп размножения (Nevo W. et al., 1988).

Адаптация к возникающей в организме гипоксии, может способствовать выживанию и продлению активной жизнедеятельности (Башкиров А.А., 1997). На способности гипоксии повышать неспецифическую резистентность организма к экстремальным воздействиям и ряду патологий основан метод прерывистой нормобарической гипоксии: дыхание газовыми смесями с 10% содержанием кислорода (ГГС-10) (Караш Ю.М. с соавт., 1988; Агаджанян Н.А. с соавт., 1997).

1.4.2. Механизмы повреждающего действия гипоксии.

Влияние гипоксии на процессы перекисного окисления липидов в организме

При воздействии гипоксии адаптационные механизмы могут оказаться недостаточными, происходит декомпенсация, характеризующаяся выраженными биохимическими и функциональными и структурными нарушениями (Архипенко Ю. В., 1997; Guenard H., 1988). В основе всех нарушений при гипоксии лежит снижение образования макроэргических соединений, что ограничивает функциональные возможности и способность клеток поддерживать гомеостаз (Горизонтов П.Д., 1981, 1983; Лукьянова Л.Д., 1997). Гликолиз при длительной гипоксии вызывает в результате накопления молочной кислоты метаболический ацидоз, который изменяет активность тканевых ферментов (Коркушко О.В. с соавт., 1980; Дудченко А.М., 1997). При дефиците энергии снижается производительность мембранных насосов, что приводит к нарушению мембранного потенциала, баланса ионов и набуханию клеток (Лебкова Н.П. с соавт., 1997). Накапливающиеся в клетки ионы кальция активизируют фосфолипазу A_2 митохондрий, которая разрушает липидные комплексы клеточных мембран и в еще большей степени повреждает работу ионных насосов и функцию митохондрий (Лукьянова Л.Д., 1996; Кожевникова Л.М. с соавт., 1997).

При гипоксии в результате снижения рН, активации фосфолипаз, нарушения окисления в митохондриях, повреждения мембран и т.д. происходит снижение АОА и активация ПОЛ (Меерсон Ф.З. с соавт., 1982; Нагорнев С.И. с соавт., 1996; Марченко В.В. с соавт., 1996). ПОЛ является существенным элементом повреждающего воздействия гипоксии на организм, при этом большее значение имеет повышение чувствительности ткани к свободнорадикальным процессам при снижении уровня АОА (Архипенко Ю. В., 1997). Активация ПОЛ уменьшает в эритроцитах сродство гемоглобина к кислороду (Зинчук В. В. с соавт., 1996), что снижает транспорт кислорода к тканям, нарушает окислительное фосфорилирование в митохондриях и усугубляет гипоксию (Меерсон Ф.З. с соавт., 1982; Смирнов А.В. с соавт., 1996). В результате активации ПОЛ и снижения АОА в эритроцитах при гипоксии отмечается повышение микровязкости мембран (Крайнова Н.Н., 1993).

В результате метаболических расстройств клетки утрачивают способность выполнять свои функции, что лежит в основе нарушений функций систем организма и приводит к развитию ряда патологий.

1.4.3. Гипоксия в условиях возрастной инволюции организма

При старении организма отмечаются дистрофические изменения в дыхательной системе, приводящие к уменьшению газообмена в легких, диффузии кислорода в кровь, снижению степени насыщения кислородом эритроцитов, падению напряжения кислорода в крови (Середенко М. М., 1965; Чеботарев Д.Ф., 1978, 1990; Иванов В. Н. с соавт., 1988; Korkusko O. V. et al., 1989). Снижение функциональных возможностей легких в пожилом возрасте вызывает развитие респираторной гипоксии (Дроздова И.Л., 1971). В результате возрастных изменений в сердечно-сосудистой системе транспорт O_2 становится менее эффективным, экономичным и более напряженным (Коркушко О.В. с соавт., 1980, 1990), что способствует неравномерности

распределения O_2 в организме и возникновению циркуляторной гипоксии (Колчинская А. З., 1981). При уменьшении с возрастом количества функционирующих капилляров происходит увеличение расстояния между ними, что вызывает снижение pO_2 в тканях. Падение активности дыхательных ферментов приводит к замедлению потребления, утилизации кислорода тканями и развитию тканевой гипоксии (Дроздова И.Л., 1971; Колчинская А. З., 1981). В результате у стареющего организма повышается чувствительность и снижается устойчивость к гипоксическим воздействиям (Середенко М. М., 1965; Коркушко О.В. с соавт, 1980). Одной из причин, обуславливающих большую чувствительность тканей старых крыс к острой гипоксии, является возрастное изменение проницаемости гистогематических барьеров (Ступина А. С. с соавт., 1989).

Развитие с возрастом эндогенной гипоксии (Коркушко О. В., 1980) делает сомнительным использование ГГС-10 у пациентов пожилого и старческого возраста в качестве антиоксиданта и геропротектора. Однако, по мнению Караш Ю. М. с соавт. (1988), поскольку в пожилом и старческом возрасте на фоне общего понижения резистентности наблюдается повышение резистентности к отдельным факторам, а именно к гипоксии, голоданию, использование гипоксической тренировки с лечебными и профилактическими целями представляется целесообразным. Это подтверждается результатами лечения пациентов в возрасте 55 – 76 лет с разнообразной соматической патологией с помощью курса 30 сеансов ГГС-10 и ГГС-11, в результате которого 97 % пациентов закончили лечение с клиническим улучшением состояния здоровья (Кузнецова М. Л. с соавт., 1995).

1.5. Гиперкапния в организме человека и животных

1.5.1. Роль углекислого газа в организме человека и животных

Углекислота является важнейшим продуктом метаболизма, образующимся в организме при окислении органических веществ. Она содержится в тканях в

форме растворимого углекислого газа ($p\text{CO}_2$), угольной кислоты (H_2CO_3), бикарбонатов (HCO_3^{1-}), карбонатов (CO_3^{2-}), карбоматов (R-NH-COOH) (Гулый М.Ф., 1978, 1997) и играет важную роль в регуляции функций дыхательной (Маршак М.Е., 1973; Сергеев О.С., 1996), сердечной, сосудистой, гормональной, нервной и пищеварительной систем (Гулый М.Ф., 1978, 1997; Царфис П.Г. с соавт., 1991).

Углекислота участвует в поддержании кислотно-основного гомеостаза, постоянство которого является необходимым условием существования живых организмов (Горизонтов П.Д., 1981). Соединения углекислоты образуют бикарбонатный буфер системы крови. Хотя его емкость составляет лишь 7-9% от общей буферной емкости крови, он очень важен т.к. соединяет другие буферные системы (Ястребов А.П. с соавт., 1999).

Углекислота также является важнейшим метаболитом живых организмов. В настоящее время в тканях животных и человека известно около 2-х десятков реакций карбоксилирования, в которых углерод углекислоты превращается в углерод органических соединений. Углекислота принимает участие в биосинтезе жирных кислот, липидов, многих аминокислот, углеводов *de novo* за счет других органических соединений, образовании пуриновых и пиримидиновых оснований, а также в реакциях трикарбонового цикла и других процессах обмена веществ. Так, например, образовавшийся в ацетил-КоА-карбоксилазной реакции малонил, участвует в синтезе жирных кислот, фосфолипидов. В реакции карбоксилирования пропионил-КоА обеспечивается превращение пропионовой кислоты в янтарную, которая служит субстратом для синтеза углеводов, включается в цикл трикарбоновых кислот и усиливает его функцию как источника энергии. В реакции карбоксилирования пирувата происходит синтез щавелевоуксусной кислоты за счет пирувата и т.д. (Гулый М.Ф., 1978; 1997).

Изменение скорости образования и выведения углекислого газа под влиянием различного рода факторов (диетических, респираторных, ряда физиологических и патологических) может приводить к увеличению

(гиперкапния) или снижению (гипокапния) концентрации углекислоты в организме и стать причиной нарушения кислотно-основного гомеостаза – развития ацидоза или алкалоза (Гулый М.Ф., 1978; 1997).

1.5.2. Влияние гиперкапнии на кислотно-основное состояние, метаболизм и функциональную активность органов человека и животных

Незначительные повышения концентрации углекислоты в организме вызывает развитие компенсированного газового ацидоза, при котором в карбонатном буфере соотношение угольной кислоты и бикарбонатов сохраняется в пределах нормы (1:20) и pH крови не подвергается изменениям. Повышение $p\text{CO}_2$ вызывает активацию дыхательного центра, развитие гипервентиляции легких и усиленное выведение углекислого газа из организма (Маршак М.Е., 1969; Сулимо-Самуйлло Э.С., 1971; Гулый М.Ф., 1978).

Значительное повышение концентрации углекислоты вызывает развитие некомпенсированного ацидоза, при котором изменяются не только абсолютные концентрации угольной кислоты и бикарбонатов, но и их соотношение, в результате происходит снижение pH и развитие патологии.

При старении у людей отмечено уменьшение в крови $p\text{CO}_2$, что авторы связывают с дыхательной адаптацией к развивающемуся метаболическому ацидозу крови (Frassetto L. et al., 1996). Усиление возрастного метаболического ацидоза может отражать увеличивающееся с возрастом хроническое заболевание почек. В другой работе (Коркушко О.В., 1990), показано развитие при старении артериальной гиперкапнии, связанной с нарушением выведения углекислого газа при атеросклерозе альвеолярно-капиллярных мембран.

В работе М.Ф. Гулого (1997) отмечена роль субстратного регулирования углекислотой основных биосинтетических процессов в цикле окисления трикарбоновых кислот. При повышении концентрации углекислоты в организме до уровня верхней границы физиологической нормы у людей и животных с помощью фармакологического препарата «Намацит» было

показано усиление биосинтетических процессов и метаболических функций цикла трикарбоновых кислот, активация процессов регенерации тканей при повреждении, ускоренное восстановление крови при постгеморрагической анемии.

Также была отмечена способность углекислоты специфически изменять активность ряда ферментов, не связанных непосредственно с процессами карбоксилирования: АТФ-азы, аконитазы, малатдегидрогеназы, трипсина, глутаминазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др. Механизм воздействия на указанные ферменты не изучен. Отмечена способность углекислоты влиять на проницаемость клеточных мембран (Гулый М.Ф., 1978; 1997).

1.5.3. Влияние гиперкапнии на процессы перекисного окисления липидов в организме

В литературе имеются некоторые сведения об антиоксидантной роли углекислоты. Обнаружено, что воздействие 8,2% углекислого газа снижает в 3,2 раза генерацию супероксидного анион-радикала при прямом контакте с митохондриями печени белых мышей, эффект сохраняется и при воздействии углекислого газа на целый организм (дыхание газовой смесью с 8,2% или 16,4% углекислым газом) (Елисеева С.В. с соавт., 1996). Углекислый газ повышает сопряженность окисления и фосфорилирования в митохондриях, расходование кислорода становится более экономным, снижается время фосфорилирования АДФ (Клименко О.С. с соавт., 1980). В другой работе (Коган А.Х., 1996) также показано, что углекислый газ в концентрации, близкой к содержанию в крови (5,1%), и в высоких концентрациях (8,2% – 20%) в клетках животных и человека оказывает выраженное ингибирующее влияние на генерацию супероксидного анион-радикала. В работах Белевича С. (1996) отмечено снижение генерации фагоцитами активных форм кислорода, уровня МДА у здоровых пациентов и у больных бронхиальной астмой под действием гиперкапнии. У крыс в периферической крови углекислота снижает

интенсивность процесса ПОЛ, активированного при гипоксии. Установлено, что бикарбонат натрия, как источник углекислоты, в искусственных средах *in vitro* способствует более быстрому разложению перекиси водорода, что свидетельствует о его непосредственном взаимодействии с продуктами ПОЛ (Львов С.Н., 1995). В данной работе показано, что углекислый газ замедляет скорость окисления оксигемоглобина, метгемоглобинообразование и автоускорение реакций свободнорадикального окисления. По мнению автора, данные факты можно объяснить следующим образом: углекислый газ способен непосредственно взаимодействовать с перекисью водорода с образованием пероксокарбонатов и взаимодействовать со свободными аминогруппами белкового комплекса гемоглобина; увеличение в среде растворенного углекислого газа способствует снижению количества оксигенированной формы гемоглобина, которая является инициатором свободнорадикального окисления, предшественником перекиси водорода *in vitro*.

В доступной нам литературе сведений о влиянии углекислого газа на уровень ПОЛ в органах или тканях организма в условиях возрастной инволюции обнаружить не удалось. В литературе также отсутствуют сведения о влиянии углекислого газа на АОО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время накоплены многочисленные данные, свидетельствующие об изменениях, наступающих в организме в процессе старения, однако, причины и механизмы возрастной инволюции представляются исследованными не достаточно. Во многих работах показана тесная связь процессов возрастной инволюции организма с накоплением молекулярных повреждений свободными радикалами и продуктами перекисного окисления липидов.

На процессы ПОЛ в организме воздействуют многие факторы. Значительное влияние на ПОЛ оказывает содержание в тканях кислорода. Активирующееся при гипоксии ПОЛ вызывает в организме, с одной стороны, существенное

повреждающее действие, с другой стороны, является необходимым компонентом в механизме его адаптации к действию гипоксии.

В литературе нет единого мнения о влиянии гипоксии на организм в процессе его возрастной инволюции. Некоторые авторы считают, что при старении, на фоне общего понижения резистентности организма, происходит повышение его резистентности к гипоксии. Напротив, по мнению других авторов, при старении организма у него повышается чувствительность и снижается устойчивость к гипоксическим воздействиям. Данные литературы свидетельствуют о влиянии гипоксии на ПОЛ и об участии ПОЛ в процессе старения организма. При этом вопрос о действии гипоксии на ПОЛ в процессе возрастной инволюции организма остается недостаточно изученным.

Другим важным компонентом газовой среды организма является углекислый газ. В литературе имеются некоторые сведения о наличии у углекислого газа антиоксидантных свойств, приводятся различные механизмы его влияния на процессы ПОЛ в организме животных и человека зрелого возраста. В ряде работ отмечено прямое ингибирующее влияние углекислого газа на процессы ПОЛ. В тоже время в литературе отсутствуют данные о влиянии углекислого газа на процессы ПОЛ в условиях возрастной инволюции. Нет сведений о роли углекислого газа в процессах старения организма.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о заметном влиянии газового режима организма на состояние ПОЛ, при этом взаимосвязь газового режима с ПОЛ в процессе возрастной инволюции остается не изученной. Отсутствие этих сведений не позволяет оценить влияние изменяющегося с возрастом газового режима организма на процессы старения и существенно затрудняет использование различных газовых режимов в качестве терапии для лиц пожилого и старческого возраста.

Таким образом, вопрос о влиянии различных газовых режимов на процессы ПОЛ в условиях возрастной инволюции остается изученным недостаточно, что и определило актуальность, цель и задачи настоящего исследования.

Цель работы. Изучить состояние ПОЛ и АОА в организме человека и животных разного возраста в условиях воздействия газовых режимов с различным содержанием кислорода и углекислого газа.

Задачи исследования.

1. Изучить состояние показателей ПОЛ и АОА в системе крови и печени зрелого и старого организма в условиях однократного (острого) воздействия гипоксических режимов различной интенсивности.
2. Изучить состояние показателей ПОЛ и АОА в системе крови и печени зрелого и старого организма в условиях многократного (хронического) воздействия гипоксических режимов различной интенсивности.
3. Изучить состояние показателей ПОЛ и АОА в системе крови и печени зрелого и старого организма при многократном (хроническом) воздействии гиперкапнии, создаваемой с помощью СУВ, в условиях нормы и измененного уровня гемопозза (после кровопотери).
4. Оценить особенности механизмов действия различных газовых режимов на процессы ПОЛ и АОА в системе крови и печени зрелого и старого организма.

ГЛАВА 2

МЕТОДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика животных и пациентов, привлеченных для исследования

Экспериментальные исследования выполнены на крысах-самцах линии Вистар зрелого (8 - 10 месяцев, массой 200 - 250 г) и старого (20 - 22 месяца, массой 400 - 500 г) возрастов. Взвешивание крыс производили на весах ВТЦ - 10 (ГОСТ 7327 - 55). Календарный возраст и масса тела, используемых в эксперименте, старых и зрелых крыс соответствуют аналогичным показателям, приводимых в работах ряда авторов (Лидер В.А., 1988; Ржевская В.Н., 1988, Мещанинов В.Н., 1999; Elmadfa I. et al., 1987; Sletvold O., 1987; Tsuda T. et al., 1988; Harrison D. E., 1988). Использование нами в эксперименте крыс с возрастом в 20 - 22 месяца в качестве старых основывалось на рекомендациях Мещанинова В.Н. (1999). Он считает, что исследование процессов старения необходимо сосредоточить в ходе их развития, когда имеется развернутая картина с выраженными процессами повреждения и адаптации, и существует достаточная уверенность в эффективности корректирующих воздействий. В противном случае может быть затруднена интерпретация результатов по возрастным особенностям коррекции нарушенных процессов ПОЛ с выходом на обсуждение различий механизмов старения.

Старых и зрелых крыс (с известной датой рождения) доставляли из питомника «Рапполово» (Ленинградская обл.). Животные содержались в стандартных условиях лабораторного вивария, получали пищевой рацион в соответствии с Приказом 1179 от 10.10.83, утвержденном МЗ СССР "Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения". В эксперимент брали здоровых животных, которых выдерживали на карантине не менее двух недель.

Таблица 2.1.

Исследования влияния различных газовых режимов на крыс разного возраста и количество использованных животных

Раздел исследования	Контроль	Опыт	Всего
Отработка методов исследования	30	30	60
Исследование процессов ПОЛ и АОА в периферической крови, миелокариocyтах и печени старых и зрелых крыс при действии кратковременной нормобарической гипоксической гипоксии (ГГС-10)	12	12	24
Исследование процессов ПОЛ и АОА в периферической крови, миелокариocyтах и печени старых и зрелых крыс при действии хронической прерывистой нормобарической гипоксической гипоксии (ГГС-10)	12	12	24
Исследование процессов ПОЛ и АОА в периферической крови, миелокариocyтах и печени старых и зрелых крыс при действии кратковременной нормобарической гипоксической гипоксии (ГГС-5)	12	12	24
Исследование процессов ПОЛ и АОА в периферической крови, миелокариocyтах и печени старых и зрелых крыс при действии хронической прерывистой нормобарической гипоксической гипоксии (ГГС-5)	12	12	24
Исследование влияния «сухих» углекислых ванн (СУВ) на процессы ПОЛ и АОА в периферической крови, миелокариocyтах и печени старых и зрелых крыс	12	12	24
Исследование влияния «сухих» углекислых ванн (СУВ) на процессы ПОЛ и АОА в периферической крови, миелокариocyтах и печени старых и зрелых крыс с однократной кровопотерей (через 5 суток)	14	28	42
Исследование влияния различных концентраций CO ₂ на процессы ПОЛ в миелокариocyтах зрелых и старых крыс при инкубации in vitro	6	6	12
Итого:	110	124	234

Примечание. В опытных и контрольных группах соотношение животных зрелого и старого возрастов составляло 1 : 1.

Для учета суточной и сезонной изменчивости исследуемых нами показателей (Хачатурьян М. Л. с соавт., 1995; Casale G., 1987; Woodhouse P.R. et all., 1993), а также для снижения методической ошибки во всех проведенных нами исследованиях, наряду с опытными животными, в те же дни и часы в эксперименте использовали контрольных животных. Все исследования выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом МЗ СССР № 755 от 12.08. 1977 г. Данные о проведенных экспериментах и количестве использованных в них животных представлены в таблице 2.1.

Исследование влияния нормобарической гипоксической гипоксии и СУВ на пациентов мужского пола разного возраста проводилось на базе Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя ветеранов войн. Группы формировались по возрасту на основании классификации возрастных групп в соответствии с рекомендациями ВОЗ (Чеботарев Д.Ф. с соавт., 1990). Выделяли возрастную группу пациентов зрелого возраста (от 29 до 55 лет) и группу пациентов пожилого и старческого возраста (от 60 до 89 лет). Для исследования отбирали пациентов, находящихся на обследовании или плановом лечении, имеющих патологию пограничного психоневрологического характера и хронические заболевания внутренних органов в фазе ремиссии. Контрольная группа формировалась из пациентов соответствующих возрастных групп с аналогичной патологией, находящихся на обследовании или лечении в госпитале. Эти пациенты, получали только стандартное преимущественно медикаментозное лечение, им не проводились воздействия различными газовыми средами. Данные о проведенных исследованиях и количестве использованных в них пациентов представлены в таблице 2.2.

Таким образом, исследования проведены на 234 крысах-самцах линии Вистар зрелого и старого возраста, 72 пациентах зрелого, пожилого и старческого возрастов.

Таблица 2.2.

Исследования влияния различных газовых режимов на пациентов разного возраста и количество привлеченных в них испытуемых

Раздел исследования	Контрольная	Основная	Всего:
Отработка методов исследования	12	12	24
Исследование влияния хронической прерывистой нормобарической гипоксической гипоксии ГГС-10 на процессы ПОЛ и АОА в периферической крови у пациентов зрелого, пожилого и старческого возрастов	12	12	24
Исследование влияния СУВ на процессы ПОЛ и АОА в периферической крови у пациентов зрелого, пожилого и старческого возрастов	12	12	24
Итого:	36	36	72

Примечание.1. В основных и контрольных группах соотношение числа пациентов зрелого возраста к числу пациентов пожилого и старческого возрастов составляло 1 : 1

2.2. Моделирование условий воздействия различных

газовых режимов на животных и пациентах

2.2.1. Моделирование условий нормобарической

гипоксической гипоксии на животных

Условия острой и хронической прерывистой нормобарической гипоксической гипоксии для животных моделировали на сконструированной нами установке (рис. 2.1.) с учетом методических рекомендаций (Стрелков Р.Б. с соавт., 1988; Агаджанян Н.А. с соавт., 1997). Она состояла из транспортного 40 - литрового газового баллона с газообразным азотом без токсических примесей (ГОСТ 9293-74, ТУ-6-21-27-77), понижающего давление редуктора с манометром высокого и низкого давления (ДКП-1-65), наркозного аппарата с инжекционной ротаметрической системой типа АН-8 для ингаляционного наркоза, барокамеры объемом 150 литров и кислородного монитора (OT-101 oxygen monitor DATEX INSTRUMENTARIUM CORP., Helsinki, Finland).

Кислородный монитор использовался для контроля содержания кислорода в приготовленной гипоксической газовой смеси (ГГС). Перед проведением воздействий на животных ГГС, монитор тестировался с использованием сухого 100% кислорода по прилагаемой к нему инструкции.

Принцип работы установки заключался в следующем. Азот из газового баллона (1) пройдя через редуктор, поступал в наркозный аппарат (2), где происходило его смешивание с атмосферным воздухом в необходимом соотношении. На выходе образовывалась смесь газов с 5 или 10 % содержанием кислорода (ГГС-5, ГГС-10). К трубке, через которую ГГС поступала в камеру с животными, был подключен датчик кислородного монитора (5). ГГС подавалась в барокамеру (3) с экспериментальными животными со скоростью 10 л/мин. в течение 1 часа. Для поглощения углекислого газа на дно барокамеры помещали гранулированный едкий натр (7) (Стрелков Р.Б. с соавт., 1983).

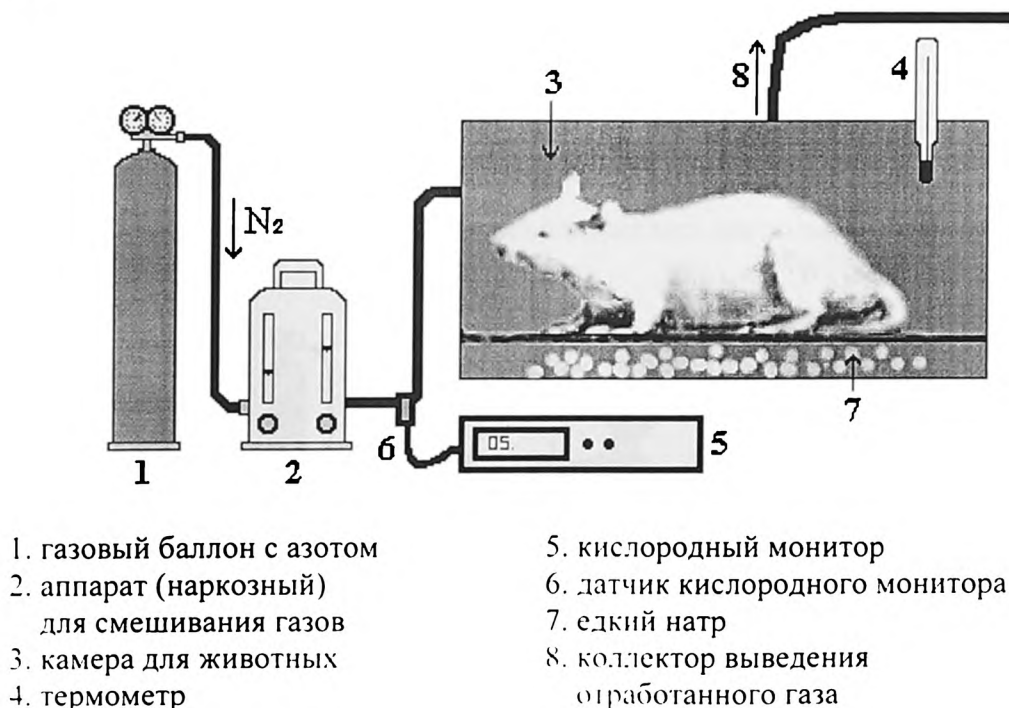


Рис. 2.1. Схема установки для воздействия на животных ГГС-5 и ГГС-10

Отработанная газовая смесь выводилась через коллектор (8) во внешнюю среду. Контрольные животные в той же камере получали сеансы дыхания атмосферным воздухом, подаваемым в том же режиме.

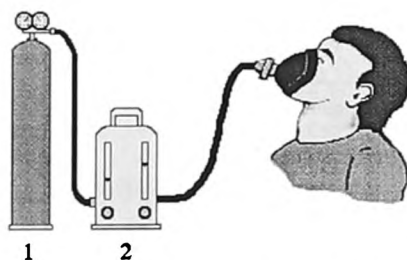
На животных исследовалось однократное (1 сеанс) и длительное (10 сеансов по 1 сеансу в день) воздействие ГГС-10, ГГС-5.

Исследование влияния гипоксии на животных проводилось совместно с зав. лабораторией патофизиологии старения госпиталя ветеранов войн доц. Мещаниновым В.Н.

2.2.2. Методика проведения пациентам сеансов нормобарической гипоксической гипоксии

Воздействие на пациентов хронической прерывистой нормобарической гипоксической гипоксии (ГГС-10) проводили на основе методических рекомендаций (Стрелков Р.Б. с соавт., 1988; Полунова В.М. с соавт., 1993;

Агаджанян Н.А. с соавт., 1997) в физиотерапевтическом отделении Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн. Установка для приготовления гипоксической газовой смеси (рис. 2.2.) была аналогична той, что использовалась для животных (рис. 2.1.).



1. газовый баллон с азотом 2. Аппарат (наркозный)
для смешивания газов

Рис. 2.2. Схема установки для воздействия на пациентов ГГС-10

Испытуемые через дыхательную маску получали курс дыхания ГГС-10, состоящий из 12 сеансов, проводимых один раз в день по 40 минут. Сеансы проводились циклично: дыхание ГГС-10 в течение 5 минут сменялось 5-минутным дыханием атмосферным воздухом. В контрольной группе пациенты вместо сеансов дыхания ГГС-10 получали в тех же условиях 12 сеансов дыхания атмосферным воздухом.

Применение ГГС-10 по описанной схеме допустимо для пациентов всех возрастных групп в соответствии с методическими рекомендациями МЗ и МП РФ № 10-11/35, Москва, 1985; N10-11/119, Москва, 1988; Москва, 1994 (Закощиков К.Ф., 1996). Процедуры проводились с учетом известных показаний и противопоказаний по направлению врача-физиотерапевта Каргополовой Л.Н. и под её контролем. Исследования влияния гипоксии на пациентов проводились совместно с врачом-геронтологом аспирантом Сандлером Е.А.

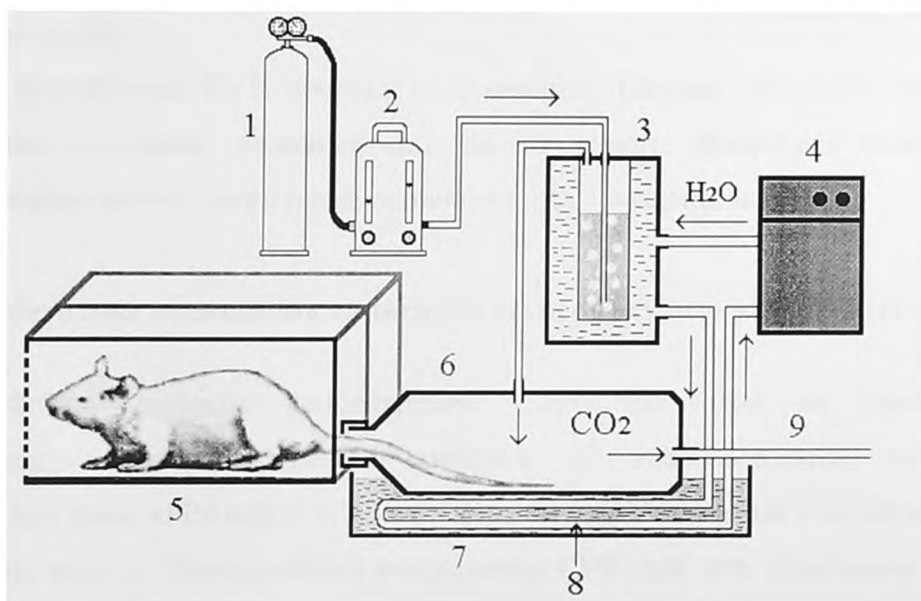
2.2.3. Моделирование воздействия «сухих» углекислых ванн (СУВ) на животных

Воздействие углекислым газом проводилось кожно-резорбтивным методом на хвосты экспериментальных животных по разработанной нами методике. Она учитывала режимы, используемые на практике при проведении пациентам «сухих» углекислых ванн, а также более высокую резистентность крыс к различным воздействиям.

Для воздействия углекислым газом на животных нами была собрана оригинальная установка (рис. 2.3.), состоящая из специальной клетки для животных, транспортного 40 - литрового газового баллона с газообразным CO_2 , понижающего давление редуктора с манометром высокого и низкого давления (ДКП - 1 - 65), наркозного аппарата с эжекционной ротаметрической системой типа АН-8 (ТУ 64-1-3454-80) для ингаляционного наркоза в качестве газового

счетчика, а также системы подачи, увлажнения, подогрева рабочей газовой смеси и системы выброса отработанной смеси газов.

В клетку (5) помещалось одновременно 8 крыс (4 зрелых и 4 старых), разделенных между собой перегородками. На хвосты животных, выведенных наружу через отверстия в дверцах клетки, были надеты пластиковые емкости по 0,5 литра с мягкими резиновыми муфтами (6), в дно которых были впаяны пластиковые трубки для входа и выхода смеси газов. В крышках этих емкостей имелись отверстия для хвостов крыс. Из 8 крыс, находившихся в клетке, 4 получали воздействие углекислым газом. 4 крысы являлись контролем, им создавались те же условия температуры, влажности, ограниченного пространства, и т.д. без воздействия углекислым газом.



- | | |
|--|---|
| 1. газовый баллон с углекислым газом | 6. пластиковая емкость |
| 2. аппарат для смешивания газов | 7. поддон с теплой водой |
| 3. камера нагрева и увлажнения CO_2 | 8. батарея из стеклянных трубок |
| 4. водяной термостат | 9. коллектор для выведения отработанных газов |
| 5. клетка с животными | |

Рис. 2.3. Схема установки для воздействия на животных СУВ

Углекислый газ из газового баллона (1), пройдя через редуктор, наркозный аппарат (2) поступал в камеру (3), где продуванием через горячую воду ($t = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$) нагревался и увлажнялся. Затем по распределительной системе готовая газовая смесь (100% углекислый газ с относительной влажностью 100% при $40\text{ }^{\circ}\text{C}$) поступала в пластиковые емкости (6), в которых находились хвосты крыс. Для поддержания стабильной температуры все пластиковые бутылки с хвостами крыс были помещены в поддон с теплой водой (7) ($t = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$), температура которой поддерживалась посредством собранной из стеклянных трубок батареи (8), по которой принудительно из термостата циркулировала горячая вода. У контрольных животных хвосты были помещены в подогреваемые пластиковые баллоны с обыкновенным увлажненным до 100%, воздухом. Пройдя через пластиковые емкости, отработанная смесь газов собиралась в общий коллектор (9) и выводилась во внешнюю среду.

Курс воздействий СУВ состоял из 7 сеансов. Сеансы проводили крысам ежедневно в первой половине дня по 90 минут. Животных брали на исследование через 1 сутки после окончания курса воздействий СУВ.

2.2.4. Методика проведения пациентам сеансов «сухих» углекислых ванн

Воздействие высоких концентраций углекислого газа на пациентов проводили кожно-резорбтивным методом с использованием «сухих» углекислых ванн «РЕАБОКС-СУВ» («Прима-мед», Москва) на базе госпиталя ветеранов войн (г. Екатеринбург) в отделении СУВ (зав. отд. Дербышев Е.А.). Обнаженный пациент находился в ванне, где на его туловище и конечности воздействовала газовая смесь с 30 – 40 % содержанием углекислого газа, при влажности 98%, $t = 30 - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$, давлении 600 – 800 мм. рт. ст.

Пациенты получали курс из 8-10 ежедневных сеансов продолжительностью по 30 – 40 минут. Сеансы проводились строго с учётом имеющихся показаний и

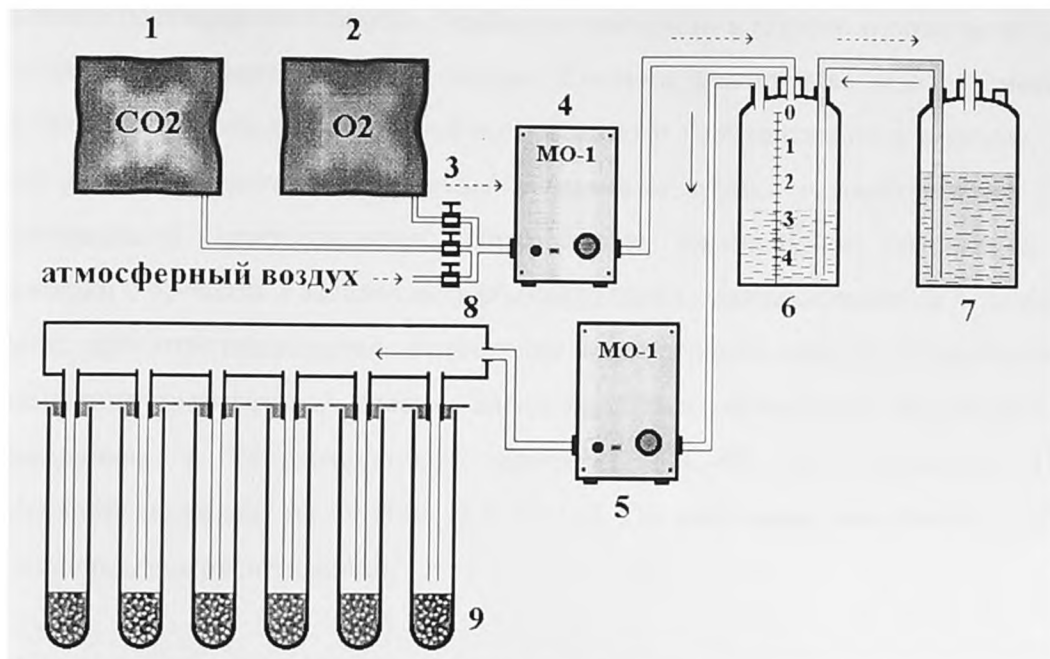
противопоказаний по направлению лечащего врача и под контролем врачей отделения СУВ Звездиной Е.М., Дербышева Е.А.

2.2.5. Моделирование животным условий постгеморрагической анемии

В качестве воздействия, стимулирующего гемопоэз у животных, использовали постгеморрагическую анемию – наиболее физиологическую модель гемической гипоксии (Середенко М.М., 1987). Постгеморрагическую анемию у крыс вызывали под легким эфирным рауш-наркозом путем отсечения кончика хвоста. Кровь в объеме 1,5 % от массы тела животного забирали в градуированные пробирки с подогретым стерильным физиологическим раствором и 3 – 4 каплями раствора гепарина (5000 ЕД в 1 мл), гемостаз по окончании операции производили с помощью раствора тромбопластина. Контрольным животным под легким эфирным рауш-наркозом в стерильных условиях наносили неглубокую кожную рану на кончик хвоста. Периферическую кровь и внутренние органы животных исследовали через 5 суток после кровопотери или ложной операции.

2.2.6. Инкубация миеелокариоцитов в условиях гиперкапнии *in vitro*

Для исследования влияния различных концентраций углекислого газа на миеелокариоциты крыс в экспериментах *in vitro* использовались газовые смеси с концентрацией углекислого газа от 0,03% до 75% (с интервалом 5%) и стандартным содержанием кислорода (21%). Газовые смеси готовились на собранной нами установке (рис. 2.4.), которая состояла из стеклянной градуированной колбы для смешивания газов (6), обменной колбы с водой (7), двух медицинских отсасывателей МО-1 (модифицированных в газовые насосы) (4, 5), резиновой подушки с кислородом (40 л.) (2), резиновой подушки с углекислым газом (40 л.) (1) и системы для продува проб газовой смесью (8). Составные части установки соединялись между собой резиновыми трубками.



- | | |
|---|--|
| 1. резиновая подушка с углекислым газом | 4, 5. газовые насосы |
| 2. резиновая подушка с кислородом | 6. колба для смешивания газов |
| 3. газовые краны | 7. обменная колба с водой |
| | 8. система для продува проб газовой смесью |
| | 9. пробирки с суспензией миелокарицитов |

Рис. 2.4. Схема установки для воздействия различных концентраций углекислого газа на миелокарициты крыс разного возраста в условиях *in vitro*

Принцип действия установки был основан на вытеснении газом жидкости из колбы для смешивания газов в обменную колбу. По количеству вытесненной воды определяли объем газа, поступивший в колбу для смешивания. Перед приготовлением смеси колба для смешивания газов заполнялась водой из обменной колбы. Затем в колбу для смешивания газов подавались поочередно в необходимом объеме углекислый газ, кислород и атмосферный воздух.

Миелокарноциты для проведения исследования в условиях *in vitro* отделяли от жировых клеток, эритроцитов и других компонентов костного мозга, выделенного из бедер крыс. Затем они суспендировались в среде «ИГЛА-199», к которой был добавлен трис-буфер ($\text{pH} = 7,4$). Из суспензии миелокарицитов старых и зрелых крыс на каждую концентрацию углекислого газа отбирали в

длинные пробирки по 3 пробы. Пробирки помещали в штатив и подключали к системе для продува газовой смесью. Система для продува газовой смесью состояла из полого цилиндра, зафиксированного горизонтально в штативе, по всей длине которого были впаяны стеклянные трубки с надетыми на них пластиковыми наконечниками. Пластиковые наконечники опускались в пробирки с пробами. Газовая смесь обдувала пробы миелокариоцитов в течение 5 мин., при этом происходило вытеснение атмосферного воздуха из пробирок и насыщение проб газовой смесью. Затем пробирки герметично закрывались и помещались в суховоздушный термостат (ТС-80 М-2, Одесское ПО «Медлабортехника») на 90 мин. ($t = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$). По окончании инкубации пробы отбирались для исследований.

2.3. Получение материалов для исследований у животных и пациентов

Через сутки после последнего сеанса воздействия, в утренние часы у крыс производили забор периферической крови, костного мозга и печени.

Периферическую кровь забирали у крыс из кончика хвоста после его отсечения, для анализа кислотно-основного состояния – в специальные стеклянные капилляры, для изучения морфологии – в сухие пластмассовые микропробирки, обработанные этилендиаминтетраацетатом.

Забой животных осуществляли путем декапитации под легким эфирным рауш-наркозом. Периферическую кровь, полученную при декапитации, стабилизировали раствором гепарина (10000 ЕД в 1 мл). Плазму получали центрифугированием периферической крови при 3000 об./мин. в течение 15 минут.

Костный мозг извлекали у крыс из бедер. Все манипуляции производили на холоду (при температуре от 0 до + 4 градусов $^{\circ}\text{C}$). Для биохимических исследований костный мозг суспендировали в физиологическом растворе и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут на центрифуге ОПН - 8. Содержимое пробирки разделялось на 3 фракции: жировые клетки,

супернатант, миелокариоциты. Миелокариоциты отделяли от других фракций и разводили до стандартных значений содержания клеток в забуференном физиологическом растворе.

После вскрытия брюшной полости у крыс выделяли печень. Для удаления крови печень перфузировали холодным физиологическим раствором, разрезали на мелкие кусочки и дважды промывали холодным физиологическим раствором. Гомогенизацию кусочков печени с целью разрушения клеток производили в гомогенизаторе Поттера-Эльвегейма (стекло-тефлон) с электроприводом при 3000 об/мин. на ледяной бане в течение 2 минут. Гомогенат разводили до стандартных значений содержания белка в забуференном физиологическом растворе. Все манипуляции с печенью производили на холоду (при температуре от 0 до + 4 градусов C°).

Забор периферической крови у пациентов производили из локтевой вены натошак в количестве 8 мл одноразовыми стерильными инъекционными иглами в процедурном кабинете, для предотвращения свертывания крови пробирку для взятия крови ополаскивали раствором гепарина. Для получения плазмы крови ее центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 15 минут.

2.4. Оценка кислотно-основного состояния периферической крови у животных и пациентов

Анализ парциального давления кислорода крови (pO_2 , мм.рт.ст.), парциального давления углекислого газа крови (pCO_2 , мм.рт.ст.), насыщения крови кислородом (SAT, %), актуального избытка оснований крови (ABE, ммоль/л), стандартного избытка оснований крови (SBE, ммоль/л), стандартного бикарбоната крови (SBC, ммоль/л), кислотности (pH) крови, общего CO_2 плазмы (TCO_2 , ммоль/л), бикарбоната плазмы (HCO_3^- , ммоль/л) проводили в клинической лаборатории областной детской клинической больницы № 1 г. Екатеринбурга (зав. лаб. к. м. н. доцент Савельев Л.И.) на автоматическом газовом анализаторе ABL-330 (Radiometer, Копенгаген, Дания).

2.5. Гематологические и морфологические методы исследования

Содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов определяли в периферической крови с помощью гематологического анализатора Micros (Rosche, Швейцария) на кафедре нормальной физиологии УрГМА. На основании полученных данных вычисляли цветовой показатель.

Для подсчета ретикулоцитов и лейкоцитарной формулы использовали периферическую кровь из хвоста крыс. Количество ретикулоцитов подсчитывали в мазках периферической крови при увеличении микроскопа 10x90x1,5 с иммерсионным объективом (Кост Е. А., 1975). Лейкоцитарную формулу подсчитывали в мазках периферической крови из расчета на 300 клеток при тех же условиях микроскопии (Меньшиков В.В. с соавт., 1987; Караш Ю.М. с соавт., 1988).

Морфологию костного мозга исследовали в мазках, окрашенных азурином, с помощью микроскопа Биолам Р - 11 при увеличении 90x15x1,5 с использованием масляной иммерсии (Ромейс Б., 1954). Подсчитывали все дифференцируемые элементы костного мозга, вычисляли соотношение лейко/эритро (Владимирская Е.Б., 1993) (совместно с морфологическим отделом ЦНИЛ УрГМА при участии мл. науч. сотр., канд. биол. наук Бересневой О.Ю.).

Количество миелокариоцитов (на 1 л суспензии) подсчитывали в камере Горяева по числу ядродержащих клеток. Для гемолиза 0,05 мл суспензии миелокариоцитов в физиологическом растворе к ней добавляли 0,2 мл 3% уксусной кислоты (Меньшиков В.В. с соавт., 1987).

2.6. Оценка уровня перекисного окисления липидов в периферической крови, миелокариocyтах и печени

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) в периферической крови и тканях оценивали по нескольким методам.

Регистрацию ПОЛ в биообразце проводили с помощью индуцированной перекисью водорода хемилюминесценции (ХЛ) (Журавлев А.И. с соавт., 1985). Исследование проводили на люминометре 1420. 1 (ТОО "Конструктор", Н. Новгород). Люминометр был соединен с персональным компьютером IBM PC/AT 286, на котором для регистрации и расчета параметров ХЛ была установлена программа «Диагност» (ТОО "Конструктор", Н. Новгород).

Для калибровки люминометра в качестве стандартного источника свечения использовали светодиод, дающий сверхслабое излучение в области 400 - 600 нм. Исследование ХЛ проводили на основе методических рекомендаций нескольких авторов (Серкиз Я. И. с соавт., 1984; Добротина Н.А. с соавт., 1991).

Ход работы. Кювету с пробой вносили в термостатируемую ($37\text{ }^{\circ}\text{C}$) кюветную камеру люминометра. После открытия шторки прибора, разделяющей кювету и фотоэлектронный умножитель, записывали исходный уровень свечения, затем в пробу вводили 0,5 мл 3 % перекиси водорода для стимуляции ПОЛ в стандартных условиях. Вспышку ХЛ и дальнейшую ее динамику регистрировали в течение 3 минут в виде кривой, отражающей зависимость интенсивности ХЛ от времени. По окончании регистрации сигнала с люминометра компьютерная программа «Диагност» рассчитывала в относительных единицах величину максимального подъема кривой – амплитуду ХЛ и площадь, ограниченную горизонтальной осью координат и кривой ХЛ – светосумму ХЛ.

Определение диеновой конъюгации (ДК) высших ненасыщенных жирных кислот проводили по методу Стальной И.Д. (1977), Кагана В.Е. (1986) в нашей модификации. Принцип метода состоял в спектрофотометрической регистрации характерного для ДК максимума поглощения при длине волны 233 нм: система сопряженных двойных связей в ненасыщенных жирных кислотах – диеновая конъюгация.

Ход определения: на холоду к 1 мл гомогената органа или сыворотки крови приливали 9 мл смеси изопропилового спирта и гептана (1 : 1). Полученную суспензию гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера-Эльвегейма (стекло-

тефлон) на ледяной бане в течение 10 минут; после гомогенизации смесь центрифугировали 15 мин. при 4000 об/мин., затем к супернатанту приливали 1 мл дистиллированной воды и энергично встряхивали. После разделения фаз из верхней (гептановой) фазы отбирали 2,5 мл для спектрофотометрии в ультрафиолетовой части спектра при длинах волн 215 нм (общие липиды) (Klein R. A., 1970) и 232 нм (диеновая конъюгация) на спектрофотометре СФ-46 против чистого гептана. Результаты исследования ДК выражали в молях на 1 г липидов, или на 1 млн клеток.

Определение количества МДА проводили на основе общепринятого метода (Стальная И.Д. с соавт., 1977; Каган В.Е. с соавт., 1986) в нашей модификации, которая заключалась в предварительной инкубации гомогената органа в стандартных условиях для активации ПОЛ. Это позволило нам оценивать способность системы АОА регулировать процессы ПОЛ.

Ход определения: к 2 мл гомогената органа добавляли 0,5 мл 0,05 М трис-НСI-буфера с рН 7,36 и инкубировали в термостате при температуре 37 °C в течение 1,5 часов. Затем производили осаждение белка добавлением 0,2 мл 50% трихлоруксусной кислоты на холоду, после этого пробы центрифугировали 15 минут при 4000 об/мин. К образовавшемуся супернатанту приливали 1 мл 0.8% тиобарбитуровой кислоты и помещали на кипящую водяную баню на 15 минут, затем вновь центрифугировали. Полученный раствор розового цвета фотометрировали при длинах волн 535 нм (максимум специфического поглощения образовавшегося триметинового комплекса) и 450 нм (неспецифическое поглощение). Расчет результатов производили в наномолях МДА на 1 млн клеток или на 1 г липидов с учетом коэффициента молярной экстинкции $1,56 \times 10^5 \text{ см}^{-1} \times \text{M}^{-1}$.

Полученные показатели ПОЛ сыворотке крови соотносили с содержанием в ней общих липидов, показатели ПОЛ печени – с ее сырой массой, а показатели ПОЛ миелокариоцитов костного мозга – с количеством клеток в пробе.

2.7. Оценка антиокислительной активности периферической крови, миелокариоцитов и печени

Для оценки АОА проводилось исследование активности антиокислительных ферментов (каталаза, пероксидаза) и концентрации антиоксиданта церулоплазмينا.

Активность пероксидазы (КФ 1.11.1.7) определяли по методу Попова Т. с соавт. (1971). Метод основан на регистрации снижения интенсивности окраски раствора при окислении перекисью водорода индигокармина в присутствии пероксидазы.

Ход определения. К 1 мл 0,2 М ацетатного буфера с рН 4,9 приливали 1 мл 0,0005 М раствора индигокармина и 0,5 мл гомогената тканей исследуемых органов или 0,5 мл гемолизата цельной крови в разведении 1 : 1000. Смесь прогревали 5 минут на водяной бане при $t = 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ и приливали к ней 0,5 мл 0,03 М перекиси водорода. Реакцию останавливали через 2 минуты добавлением 3 мл 20% серной кислоты. Пробы спектрофотометрировали при длине волны 610 нм против дистиллированной воды. Активность фермента рассчитывали в каталах на 1 г белка (для органов) или 1 г гемоглобина (для периферической крови).

Активность каталазы (КФ 1.11.1.6) определяли по методу Баха-Зубковой (Бах А. Н., 1937). Метод основан на титровании в кислой среде остатка неразложившейся под действием фермента перекиси водорода. Активность фермента рассчитывали в каталах на 1 г белка или 1 г гемоглобина.

Определение содержания церулоплазмينا в сыворотке крови проводили по методу Тен Э. В. (1981).

Учитывая трудность однозначной трактовки состояния ПОЛ и АОА по отдельным показателям, мы интегрировали получаемые результаты. Для комплексной оценки состояния ПОЛ и АОА в периферической крови и исследуемых органах нами был модифицирован коэффициент

антиокислительной защиты (КАОЗ) предложенный Нагорневым С.Н. с соавт. (1996).

В результате получены формулы коэффициента перекисного окисления липидов (КПОЛ) и коэффициента антиокислительной активности (КАОА):

$$КПОЛ = \sqrt{\frac{\left(\frac{\text{Амплит.ХЛ}}{\text{Амплит.ХЛ}}\right)^2 + \left(\frac{\text{Светосум.ХЛ}}{\text{Светосум.ХЛ}}\right)^2 + \left(\frac{\text{МДА}}{\text{МДА}}\right)^2 + \left(\frac{\text{ДК}}{\text{ДК}}\right)^2}{N}}$$

$$КАОА = \sqrt{\frac{\left(\frac{\text{Каталаза}}{\text{Каталаза}}\right)^2 + \left(\frac{\text{Пероксидаза}}{\text{Пероксидаза}}\right)^2 + \left(\frac{\text{Церулоплазмин}}{\text{Церулоплазмин}}\right)^2}{N}}$$

КПОЛ и КАОА рассчитывались отдельно для каждого животного или пациента. Для этого в числителе формул вводились индивидуальные значения показателей, полученных у животных (пациентов), в знаменатели – средние значения этих показателей из всей выборки. Сумма квадратов соотношений исследуемых показателей делилась на N – число показателей используемых в формуле.

Полученные КПОЛ и КАОА имели, в отличие от предлагаемых другими авторами (Нагорнев С.Н. с соавт., 1996), два принципиальных преимущества. Во-первых, появилась возможность достоверно оценивать у животных изменения показателей относительно контроля статистическими методами: в КАОЗ для расчета одновременно использовались значения контроля и опыта исследуемого показателя, в результате получалось одно число. Во-вторых, стало возможным отслеживать ситуации, когда при повышении уровня ПОЛ наблюдалась активация АОА, а при уменьшении уровня ПОЛ наблюдалось снижение АОА (т.к. в КАОЗ показатели АОА делятся на показатели ПОЛ, КАОЗ в этих случаях не изменяется).

2.8. Исследование резистентности эритроцитов периферической крови животных и пациентов

Исследования перекисной резистентности эритроцитов проводили по методу Покровского А. А. с соавт. (1964). Метод основан на учете степени гемолиза эритроцитов периферической крови в присутствии перекиси водорода. Эритроциты отмывали от плазмы в забуференном фосфатным буфером физиологическом растворе ($\text{pH} = 7,36$). Образовавшуюся суспензию эритроцитов инкубировали с раствором перекиси водорода. Для контроля использовали инкубацию эритроцитов без перекиси водорода. Степень гемолиза эритроцитов определяли по содержанию свободного гемоглобина в супернатанте с помощью фотометрирования на СФ-46 после центрифугирования проб. Перекисную резистентность эритроцитов оценивали в % как величину, обратную степени гемолиза эритроцитов.

Осмотическую резистентность эритроцитов (ОРЭ) определяли колориметрически по степени гемолиза эритроцитов периферической крови в гипотоническом растворе хлористого натрия (0,5%) (Войтенко В. П., 1984). Степень гемолиза эритроцитов рассчитывали в % по отношению к полному гемолизу (100%). Осмотическую резистентность эритроцитов оценивали в как величину, обратную степени гемолиза эритроцитов.

2.9. Метод определения содержания общего белка

Содержания общего белка в сыворотке крови и в гомогенатах органов животных определяли по биуретовому методу с помощью стандартных наборов реактивов (Реакомплекс «ДИА-М», Москва). Перед определением белка из гомогенатов органов проводили экстракцию мешающих определению липидов и пигментов подогретой (до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$) смесью этилового спирта с диэтиловым эфиром (4 : 1) (Ястребов А.П., 1965).

2.10. Методы статистической обработки результатов исследования

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием непараметрических и параметрических критериев статистики.

Анализ производился на персональном компьютере Celeron 333A в специально созданной в Visual Basic (на базе Excel 97) программе для сравнения средних величин. В программе были заложены общепринятые статистические методы. Осуществлялось автоматическое отбрасывание выпадающих значений с достоверностью $p < 0,05$ по методике Ашмарина И.П. с соавт. (1975). Для оценки достоверности различий между сравниваемыми группами из параметрических критериев использовался t-критерий Стьюдента для независимых и попарно связанных вариант, из непараметрических критериев – ранговый W-критерий Вилкоксона для попарно связанных вариант (Лакин Г.Ф., 1980). В программе была заложена достоверность различий сравниваемых величин $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$. В некоторых особо обозначенных случаях использовали достоверность $p = 0,05$ (соотношение опытное значение коэффициента Стьюдента/табличное значение коэффициента Стьюдента было меньше единицы не более чем на 5%). В ходе работы программы происходил выбор максимальной достоверности, различия считались достоверными, если хотя бы один из методов давал положительный результат.

В экспериментальных исследованиях сравнение проводили между опытными и контрольными группами зрелых и старых животных.

В клинических исследованиях сравнивали результаты контрольных и опытных групп пациентов зрелого, пожилого и старческого возраста до и после воздействия.

ГЛАВА 3

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ
ГИПОКСИИ НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ
ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ ЕГО ВОЗРАСТНОЙ ИНВОЛЮЦИИ

Гипоксия встречается в различных физиологических состояниях организма и играет важную роль в процессе его жизнедеятельности (Гебель Г.Я. с соавт., 1996; Башкиров А.А., 1997; Агаджанян Н.А. с соавт., 1997). Механизмы компенсации к гипоксии вызывают повышение неспецифической устойчивости организма к ряду экстремальных факторов и патологических состояний (Агаджанян Н.А. с соавт., 1970; Меерсон Ф.З., 1973; Башкиров А.А., 1985; Караш Ю.М. с соавт., 1988). В механизмах адаптации к условиям гипоксии важная роль принадлежит системе крови, которая реагирует на гипоксическую ситуацию изменением интенсивности процессов ПОЛ (Гладилов В. В., 1996; Архипенко Ю. В., 1997; Мещанинов В.Н., 1999) и активацией эритропоэза (Ястребов А. П. с соавт., 1988). При адаптации к гипоксии в системе крови происходит повышение АОА и снижение уровня ПОЛ, что при воздействии на организм экстремальных факторов предотвращает активацию ПОЛ и уменьшает его повреждающее действие (Меерсон Ф.З., 1986; Закошиков К. Ф., 1996).

В тоже время гипоксия является распространенным элементом повреждения организма в условиях патологии и при воздействии экстремальных факторов (Коркушко О.В., с соавт., 1980). Неспособность механизмов адаптации компенсировать возникшую гипоксию приводит к существенному повышению ПОЛ в органах и тканях организма, что вызывает повреждения их структуры и функции (Меерсон Ф.З. с соавт., 1982; Нагорнев С.И. с соавт., 1996; Марченко В.В. с соавт., 1996) и усиливает имеющуюся гипоксию (Меерсон Ф.З. с соавт., 1982; Смирнов А.В. с соавт., 1996). В литературе имеются данные, где на разных моделях показана прооксидантная роль гипоксии, проводятся аналогии между старением и синдромом липидной пероксидации (Ястребов А. П. с

соавт., 1988; Илющенко В. Г., 1988; Богацкая Л. Н. с соавт., 1990; Мещанинов В.Н., 1999; Casale G. et al., 1987; Harman D., 1995).

О роли гипоксии в организме в условиях возрастной инволюции в литературе нет единого мнения. При старении показано развитие в организме эндогенной гипоксии (Иванов Л.А., 1969; Коркушко О.В. с соавт., 1980; Колчинская А. З., 1981, 1997; Fulop T. et al., 1989), что, по мнению ряда авторов, повышает чувствительность и снижает устойчивость стареющего организма к гипоксическим воздействиям (Середенко М. М., 1965; Коркушко О.В. с соавт., 1980). С другой стороны, в пожилом и старческом возрасте показано повышение резистентности к гипоксии на фоне понижения общего уровня резистентности (Караш Ю. М. с соавт., 1988). В литературе имеются сведения об использовании гипоксической тренировки с лечебными и профилактическими целями у пожилых пациентов, в результате которых у них наблюдалось улучшение состояния здоровья (Кузнецова М. Л. с соавт., 1995). Однако при этом, участие процессов ПОЛ в механизмах повреждения и адаптации стареющего организма к гипоксии не исследовалось.

Имеющиеся в литературе данные о влиянии нормобарической гипоксии на процессы ПОЛ немногочисленны и противоречивы, а в возрастном аспекте этот вопрос в литературе практически не освещался (Кузнецова М. Л. с соавт., 1995; Агаджанян Н. А. с соавт., 1997). Исследование состояния ПОЛ и АОА в организме и, в частности, в системе крови и печени животных разного возраста при воздействии различных гипоксических режимов представляется актуальным, поскольку может отражать особенности механизмов адаптации организма к гипоксии и ПОЛ в условиях возрастной инволюции. Сведения такого характера помогут оценить чувствительность организма зрелого и старого возраста к действию различных режимов гипоксии, определить эффективность проведения на практике пациентам зрелого, пожилого и старческого возраста гипоксической терапии, предложить рекомендации по ее применению у пациентов различного возраста.

Целью данной части исследования (глава 3) было 1) изучить влияние острых и хронических режимов нормобарической гипоксии (ГГС-10, ГГС-5) на состояние процессов ПОЛ и АОА в системе крови и печени у животных зрелого и старого возраста 2) исследовать состояние процессов ПОЛ и АОА в периферической крови пациентов зрелого, пожилого и старческого возраста после проведения им курса прерывистой нормобарической гипокситерапии 3) сопоставить полученные на животных и пациентах результаты, выявить закономерности участия ПОЛ и АОА в механизмах адаптации к гипоксии.

Использование двух режимов кратковременной гипоксии различной тяжести было ориентировано на определение чувствительности зрелых и старых животных к этим воздействиям, на изучение особенностей запуска механизмов адаптации к гипоксии в разном возрасте, участия в них процессов ПОЛ и АОА. Применение двух режимов хронической гипоксии различной интенсивности было направлено на выяснение возможных механизмов адаптации к гипоксии у животных разного возраста, участия в адаптации процессов ПОЛ и АОА.

3.1. Влияние кратковременной нормобарической гипоксической гипоксии ГГС-10 на процессы перекисного окисления липидов и антиокислительной активности в периферической крови, миелокариоцитах и печени зрелых и старых животных

Дыхание в течение 1,5 часов гипоксической газовой смесью с 10% содержанием кислорода (ГГС-10) оценивалось нами как воздействие наиболее слабое по времени и интенсивности. После него у старых и зрелых крыс существенных изменений в гематологических показателях периферической крови не происходило (таб. 3.1.1.). У зрелых крыс наблюдалось снижение ПРЭ – на 34,4% ($p < 0,05$), у старых – на 64,1% ($p < 0,05$) относительно соответствующих показателей зрелых и старых интактных животных.

Таблица 3.1.1.

Гематологические показатели, ПРЭ и ОРЭ периферической крови зрелых и старых крыс после воздействия 1 сеанса ГГС-10, $M \pm m$, $n=6$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые ГГС-10	Старые контроль	Старые ГГС-10
№ группы	1	2	3	4
Эритроциты, Т/л	5,98±0,09	5,98±0,19	5,72±0,1 1*	5,53±0,32
Гемоглобин, г/л	117,61±1,87	110,68±3,63	115,94±1,95	108,29±6,71
Ретикулоциты, % от числа эритроцитов	2,04±0,17	2,55±0,18	2,18±0,2	2,73±0,16
ОРЭ, % гемолиза	15,32±1,52	9,76±1,56	12,11±1,46	13,81±2,43
ПРЭ, % гемолиза	4,19±0,3	5,63±1,06 1*	3,83±0,3	6,28±1,62 3*

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

У зрелых крыс после воздействия 1 сеанса ГГС-10 в периферической крови повышалось количество эозинофилов на 91,7% ($p < 0,05$), палочкоядерных нейтрофилов – на 62,5% ($p < 0,05$), однако значения эти показателей оставались в пределах физиологической нормы (таб. 3.1.2.).

В периферической крови старых и зрелых крыс после воздействия 1 сеанса ГГС-10 наблюдалось повышение уровня ПОЛ. У старых крыс светосумма ХЛ сыворотки крови увеличилась на 36,7% ($p < 0,05$), амплитуда ХЛ сыворотки крови – на 40% ($p < 0,05$) (таб. 3.1.3.). У зрелых крыс светосумма ХЛ сыворотки крови увеличилась на 69,4% ($p < 0,05$), амплитуда ХЛ сыворотки крови – на 69% ($p < 0,05$), КПОЛ повысился на 28,3% ($p < 0,05$).

Воздействие на старых и зрелых крыс 1 сеанса ГГС-10 не вызвало у них существенных изменений уровня ПОЛ в миелокариоцитах костного мозга и гомогенате печени (таб. 3.1.4.). У зрелых крыс в миелокариоцитах после воздействия 1 сеанса ГГС-10 наблюдалось повышение активности пероксидазы

– на 37,5% ($p<0,01$), у старых крыс – на 30,1% ($p<0,05$) относительно соответствующих значений зрелых и старых интактных животных (таб. 3.1.4.).

Таблица 3.1.2.

Количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула периферической крови у старых и зрелых крыс после 1 сеанса ГГС-10, $M \pm m$, $n = 5$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые ГГС-10	Старые контроль	Старые ГГС-10
№ группы	1	2	3	4
Лейкоциты, Г/л	6,53±0,1	6,54±0,37	6,91±0,09 1**	7,22±0,2
Палочкоядерные нейтрофилы, Г/л	0,056±0,012	0,091±0,034 1*	0,09±0,016	0,086±0,026
Сегментоядерные нейтрофилы, Г/л	2,046±0,089	2,087±0,128	2,394±0,223	2,431±0,205
Эозинофилы, Г/л	0,096±0,014	0,184±0,044 1*	0,136±0,025	0,135±0,029
Базофилы, Г/л	0,029±0,007	0,035±0,019	0,031±0,008	0,018±0,008
Лимфоциты, Г/л	3,24±0,244	3,271±0,342	3,717±0,104	3,621±0,249
Моноциты, Г/л	0,756±0,081	1,108±0,268	0,857±0,102	0,922±0,096
Лимфоциты/ сегментоядерные нейтрофилы	1,586±0,168	1,583±0,161	1,491±0,149	1,568±0,226

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

Таким образом, после проведения крысам зрелого и старого возраста 1 сеанса ГГС-10 в реакции ПОЛ и АОА периферической крови, миелокариоцитов и печени отсутствовали возрастные различия на воздействие острой гипоксии. Активация ПОЛ в периферической крови старых и зрелых крыс после 1 сеанса ГГС-10, по-видимому, связана с запуском реакций адаптации организма к гипоксии, в которых ПОЛ играет важную роль (Казначеев В.П., 1980; Меерсон Ф.З., 1981, 1984). В литературе, одним из механизмов участия ПОЛ в адаптации к гипоксии считают снижение под действием перекисей липидов резистентнос-

Таблица 3.1.3.

Показатели ПОЛ и АОА периферической крови зрелых и старых крыс после воздействия 1 сеанса ГГС-10, $M \pm m$, $n = 6$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые ГГС-10	Старые контроль	Старые ГГС-10
№ группы	1	2	3	4
Светосумма ХЛ сыворотки крови, отн. ед./г липидов	13241 $\pm$ 720	22428 $\pm$ 7935 1*	12761 $\pm$ 720	17440 $\pm$ 2499 3*
Амплитуда ХЛ сыворотки крови, отн. ед./г липидов	190,1 $\pm$ 12	321,2 $\pm$ 111,3 1*	174,2 $\pm$ 12,6	243,9 $\pm$ 48,8 3*
ДК сыв. крови, мкмоль/г липидов	3,101 $\pm$ 0,232	2,923 $\pm$ 0,321	2,544 $\pm$ 0,24	3,237 $\pm$ 0,264
КПОЛ сыворотки крови	0,683 $\pm$ 0,03	0,876 $\pm$ 0,196 1*	0,67 $\pm$ 0,025	0,739 $\pm$ 0,09
Пероксидаза крови, мккат/г Нб	37,44 $\pm$ 1,05	40,89 $\pm$ 1,62	37,45 $\pm$ 1,01	37,47 $\pm$ 2,16 2*
КАОА крови	1,106 $\pm$ 0,034	1,17 $\pm$ 0,046	1,036 $\pm$ 0,034	1,072 $\pm$ 0,062 2*

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

ти эритроцитов, развитие эритродиереза и образование продуктов, стимулирующих эритропоэз (Марачев А.Г. с соавт., 1983). Обнаруженное нами снижение ПРЭ у зрелых и старых крыс под действием 1 сеанса ГГС-10 подтверждает этого предположение. Отсутствие изменений в активности пероксидазы эритроцитов периферической крови старых и зрелых крыс, при созданных условиях гипоксии, способствует активации ПОЛ, что может свидетельствовать об участии ПОЛ и АОА в физиологических механизмах адаптации организма к гипоксии.

Активация ПОЛ в периферической крови старых крыс оказалась менее выраженной, чем у зрелых крыс. Возможно, это связано со снижением при старении содержания в крови легкоокисляемых ненасыщенных липидов и накоплением трудноокисляемых высоконасыщенных липидов (Дукравец Н.А. с соавт., 1988; Богацкая Л.Н. с соавт., 1990), которые оказывают ингибирующий

Таблица 3.1.4.

Показатели ПОЛ и АОА миелокариоцитов и гомогената печени зрелых и старых крыс после воздействия 1 сеанса ГГС-10, $M \pm m$, $n = 6$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые ГГС-10	Старые контроль	Старые ГГС-10
№ группы	1	2	3	4
Светосумма ХЛ миелокариоцитов, отн. ед./г липидов	19484±595	17928±2055	18751±595	16900±1070
Амплитуда ХЛ миелокариоцитов, отн. ед./г липидов	221,3±6,5	208±21,3	210,4±6,5	211,7±9,3
МДА миелокариоцитов, нмоль/г липидов	1,517±0,063	1,710±0,142	1,639±0,063	1,836±0,248
КПОЛ миелокариоцитов	0,996±0,028	1,045±0,104	0,963±0,029	0,961±0,064
Пероксидаза миелокариоцитов, мккат/г белка	24,7±1,03	33,96±4,22 1**	24,04±1,03	31,27±3,67 3*
МДА печени, нмоль/г липидов	3,51±0,11	3,76±0,29	3,85±0,12 1*	3,69±0,27

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

эффект на процесс ПОЛ (Кандул С. В. с соавт., 1988; Журавлев А.И., 1991; Duncan C. et al., 1989).

Отсутствие изменений в соотношении лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы у старых и зрелых животных после 1 сеанса ГГС-10 свидетельствует о том, что данное воздействие не вызывает у них стрессовой реакции (Гаркави Л. Х. с соавт., 1976; Караш Ю. М. с соавт., 1988).

3.2. Влияние кратковременной нормобарической гипоксической гипоксии ГГС-5 на процессы перекисного окисления липидов и антиокислительной активности в периферической крови, миелокариоцитах и печени зрелых и старых животных

Воздействие 1 сеанса ГГС-5 вызвало в периферической крови зрелых крыс увеличение содержания ретикулоцитов на 47% ($p<0,05$), эритроцитов – на 9,7% ($p<0,05$), гемоглобина – на 7,8% ($p<0,05$) и снижение ПРЭ на 185,8% ($p<0,05$), ОРЭ – на 73,3% ($p<0,05$) относительно соответствующих показателей зрелых интактных животных (таб. 3.2.1.). В периферической крови у старых животных в этих условиях увеличивалось содержание ретикулоцитов на 49,7% ($p<0,05$) и наблюдалось снижение ОРЭ на 122,2% ($p<0,05$). После 1 сеанса ГГС-5 в

Таблица 3.2.1.

Гематологические показатели, ПРЭ и ОРЭ периферической крови зрелых и старых крыс после воздействия 1 сеанса ГГС-5, $M\pm m$, $n = 6$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые ГГС-5	Старые контроль	Старые ГГС-5
№ группы	1	2	3	4
Эритроциты, Т/л	$5,98\pm 0,09$	$6,56\pm 0,3$ 1*	$5,72\pm 0,1$ 1*	$5,99\pm 0,3$
Гемоглобин, г/л	$117,61\pm 1,87$	$126,75\pm 4,1$ 1*	$115,94\pm 1,95$	$120,01\pm 6,56$
Ретикулоциты, % от числа эритроцитов	$2,04\pm 0,17$	$3\pm 0,19$ 1*	$2,18\pm 0,2$	$3,26\pm 0,61$ 3*
Цветовой показатель	$0,92\pm 0,006$	$0,935\pm 0,03$	$0,927\pm 0,007$	$0,926\pm 0,023$
Лейкоциты, Г/л	$6,53\pm 0,1$	$4,86\pm 0,76$ 1***	$6,91\pm 0,09$ 1**	$5,26\pm 0,37$ 3***
ОРЭ, % гемолиза	$15,32\pm 1,52$	$26,56\pm 8,06$ 1*	$12,11\pm 1,46$	$26,91\pm 12,67$ 3*
ПРЭ, % гемолиза	$4,19\pm 0,3$	$11,97\pm 6,1$ 1*	$3,83\pm 0,3$	$5,02\pm 2,15$

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

периферической крови происходило уменьшение количества лейкоцитов: у зрелых крыс на 25,6% ($p<0,001$), у старых – на 23,9% ($p<0,001$) относительно соответствующих показателей зрелых и старых интактных животных.

После воздействия 1 сеанса ГГС-5, как и после 1 сеанса ГГС-10, в периферической крови старых и зрелых крыс наблюдалось повышение показателей ПОЛ. У старых крыс светосумма ХЛ сыворотки крови увеличилась на 27,2% ($p<0,01$), амплитуда ХЛ сыворотки крови – на 34,5% ($p<0,05$), в сыворотке крови недостоверно повышалось количество ДК (на 45,3%), КПОЛ возрастал на 37,3% ($p<0,01$) (таб. 3.2.2.). У зрелых крыс увеличивалась свето-

Таблица 3.2.2.

Показатели ПОЛ и АОА периферической крови зрелых и старых крыс после воздействия 1 сеанса ГГС-5, $M \pm m$, $n = 6$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые ГГС-5	Старые контроль	Старые ГГС-5
№ группы	1	2	3	4
Светосумма ХЛ сыворотки крови, отн. ед./г липидов	13241 $\pm$ 720	16709 $\pm$ 1575 1*	12761 $\pm$ 720	16227 $\pm$ 1123 3**
Амплитуда ХЛ сыворотки крови, отн. ед./г липидов	190,1 $\pm$ 12	211,2 $\pm$ 35,2	174,2 $\pm$ 12,6	234,3 $\pm$ 18,1 3*
ДК сыв. крови, мкмоль/г липидов	3,101 $\pm$ 0,232	2,289 $\pm$ 0,398	2,544 $\pm$ 0,24	3,697 $\pm$ 1,506
КПОЛ сыворотки крови	0,683 $\pm$ 0,03	0,843 $\pm$ 0,076 1*	0,67 $\pm$ 0,025	0,920 $\pm$ 0,026 3**
Пероксидаза крови, мккат/г Нв	37,44 $\pm$ 1,05	41,95 $\pm$ 2,72	37,45 $\pm$ 1,01	48,07 $\pm$ 6,66 3**
Церулоплазмин сыв. крови, мг/л	342,5 $\pm$ 17,5	152,5 $\pm$ 17,5 1***	275 $\pm$ 16,0 1*	455 $\pm$ 132,5 2** 3**
КАОА крови	1,106 $\pm$ 0,034	0,669 $\pm$ 0,076 1***	1,036 $\pm$ 0,034	1,473 $\pm$ 0,31 2** 3**

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

сумма ХЛ сыворотки крови на 26,2% ($p<0,05$), наблюдалась тенденция к повышению амплитуды ХЛ сыворотки крови (на 11,1%), КПОЛ возрастал на

23,4% ($p < 0,05$). После 1 сеанса ГГС-5 в периферической крови старых крыс происходило увеличение активности пероксидазы эритроцитов на 28,4% ($p < 0,01$), содержания церулоплазмينا – на 65,5% ($p < 0,05$), КАОА повышался на 42,2% ($p < 0,05$), у зрелых крыс содержание церулоплазмينا уменьшалась на 55,5% ($p < 0,001$), КАОА снижался на 39,5% ($p < 0,001$) (таб. 3.2.2.).

В миелокариоцитах старых крыс после 1 сеанса дыхания ГГС-5 относительно контрольных значений повышалось содержание ДК на 78,1% ($p < 0,05$), наблюдалась тенденция к увеличению светосуммы ХЛ (на 27,3%), амплитуды ХЛ (на 20,9%), КПОЛ возрастал на 33,7% ($p < 0,05$) (таб. 3.2.3). У зрелых крыс после этого воздействия в миелокариоцитах имелась тенденция к повышению всех исследуемых показателей ПОЛ (в среднем на 16,5% по показателю КПОЛ).

В печени зрелых животных после воздействия 1 сеанса дыхания ГГС-5 уровень ПОЛ не изменялся, у старых крыс повышалось количество МДА на 17,7% ($p < 0,05$) и наблюдалась тенденция к увеличению остальных исследуемых показателей ПОЛ (в среднем на 15,83%, по показателю КПОЛ).

В результате воздействия 1 сеанса ГГС-5 у животных разного возраста наблюдались адаптивные к гипоксии изменения гематологических и биохимических показателей. У старых и зрелых животных в периферической крови происходила активация процессов ПОЛ, что способствовало снижению резистентности эритроцитов, усилению их гемолиза и активации эритропоэза продуктами эритролизиса (Марачев А. Г. с соавт., 1983; Калиман П.А. с соавт., 1997). В периферической крови зрелых и старых животных возрастало количество ретикулоцитов. При этом были обнаружены возрастные различия в реакции зрелого и старого организма на острую гипоксию. У зрелых крыс после 1 сеанса ГГС-5 в периферической крови происходило увеличение количества эритроцитов и гемоглобина, что возможно связано выходом в нее из печени, селезенки и др. органов депонированных эритроцитов (Сергеев О.С. с соавт., 1996). У старых крыс количество эритроцитов и гемоглобина в периферической крови не изменялось, что может быть связано со снижением

при старении возможностей данного механизма адаптации к острой гипоксии (Колчинская А. З., 1981).

Таблица 3.2.3.

Показатели ПОЛ и АОО миелокариоцитов и гомогената печени зрелых и старых крыс после воздействия 1 сеанса ГГС-5, $M \pm m$, $n = 6$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые ГГС-5	Старые Контроль	Старые ГГС-5
№ группы	1	2	3	4
Светосумма ХЛ миелокариоцитов, отн. ед./г липидов	15926 $\pm$ 1432	18971 $\pm$ 3320	14196 $\pm$ 1432	18067 $\pm$ 2211
Амплитуда ХЛ миелокариоцитов, отн. ед./г липидов	146,8 $\pm$ 13,4	178,8 $\pm$ 30,8	132,5 $\pm$ 13,4	160,2 $\pm$ 19,6 2*
ДК миелокариоцитов, мкмоль/г липидов	11,74 $\pm$ 1,01	13,46 $\pm$ 4,72	13,11 $\pm$ 1,11	23,35 $\pm$ 7,00 3*
МДА миелокариоцитов, нмоль/г липидов	1,082 $\pm$ 0,084	1,207 $\pm$ 0,242	0,996 $\pm$ 0,084	1,041 $\pm$ 0,157
КПОЛ миелокариоцитов	0,975 $\pm$ 0,077	1,137 $\pm$ 0,208	0,932 $\pm$ 0,077	1,245 $\pm$ 0,161 3*
Пероксидаза миелокариоцитов, мккат/г белка	24,7 $\pm$ 1,03	15,12 $\pm$ 1,39 1*	24,04 $\pm$ 1,03	29,18 $\pm$ 20,16
Светосумма ХЛ печени, отн. ед./г липидов	4914 $\pm$ 237,3	4542,3 $\pm$ 303,5	4788,4 $\pm$ 322,5	5374,2 $\pm$ 765
Амплитуда ХЛ печени, отн. ед./г липидов	296,9 $\pm$ 24,9	397,2 $\pm$ 82,6	272,4 $\pm$ 31,5	393,3 $\pm$ 100,4
ДК печени, мкмоль/г липидов	0,337 $\pm$ 0,045	0,287 $\pm$ 0,067	0,473 $\pm$ 0,038 1*	0,523 $\pm$ 0,114
МДА печени, нмоль/г липидов	3,51 $\pm$ 0,11	3,51 $\pm$ 0,45	3,85 $\pm$ 0,12 1*	4,53 $\pm$ 0,22 3*
КПОЛ печени	1,151 $\pm$ 0,087	0,981 $\pm$ 0,066	1,32 $\pm$ 0,073	1,529 $\pm$ 0,267 2*

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

У старых крыс повышение уровня ПОЛ в периферической крови после 1 сеанса ГГС-5, по-видимому, оказывало также повреждающее воздействие. Об этом свидетельствует повышение в периферической крови старых крыс АОА, которая является защитной реакцией организма на действие ПОЛ. У зрелых крыс после 1 сеанса ГГС-5 АОА периферической крови снижалась, что способствовало поддержанию на высоком уровне ПОЛ, снижению резистентности эритроцитов и образованию эритропозстимулирующих продуктов (Марачев А. Г. с соавт., 1983; Калиман П.А. с соавт., 1997). Повышение уровня ПОЛ в миелокариоцитах и печени у старых крыс после 1 сеанса ГГС-5 может быть следствием дефицита в них кислорода (Меерсон Ф.З. с соавт., 1982; Нагорнев С.И. с соавт., 1996; Марченко В.В. с соавт., 1996).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о снижении при старении возможностей адаптации организма животных к воздействию острой гипоксии.

3.3. Влияние хронической нормобарической гипоксической гипоксии ГГС-10 на процессы перекисного окисления липидов и антиокислительной активности в периферической крови, миелокариоцитах и печени зрелых и старых животных

После воздействия 10 сеансов дыхания ГГС-10 в периферической крови старых крыс относительно контрольных значений увеличилось количество ретикулоцитов на 57,8% ($p < 0,05$), эритроцитов – на 14% ($p < 0,05$), наблюдалась тенденция к повышению количества гемоглобина (на 7%), снижалась ПРЭ на 192,1% ($p < 0,001$) ОРЭ – на 51% ($p < 0,05$) (таб. 3.3.1). У зрелых крыс после 10 сеансов ГГС-10 в периферической крови наблюдалось повышение ОРЭ на 40,7% ($p < 0,05$) и тенденция к повышению ПРЭ (на 9,3%). При этом количество эритроцитов, гемоглобина и ретикулоцитов в периферической крови зрелых крыс не отличалось относительно контрольных значений. У зрелых крыс после воздействия 10 сеансов ГГС-10 в периферической крови

наблюдалась тенденция к повышению соотношения лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы на 11,2% (благоприятная адаптивная реакция), у старых животных – к снижению на 17,4% ($p=0,05$) (стрессорная реакция) (Гаркави Л. Х. с соавт., 1976; Караш Ю. М. с соавт., 1988) (таб. 3.3.2.).

В миелограмме зрелых животных после воздействия 10 сеансов ГГС-10 существенных изменений не происходило, наблюдалась тенденция к увеличению соотношения лейко/эритро (на 16,7%) относительно соответствующего показателя зрелых интактных животных (таб. 3.3.3.).

Таблица 3.3.1

Гематологические показатели, ПРЭ и ОРЭ периферической крови зрелых и старых крыс после воздействия 10 сеансов ГГС-10, $M \pm m$, $n = 6$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые ГГС-10	Старые контроль	Старые ГГС-10
№ группы	1	2	3	4
Эритроциты, Т/л	$5,98 \pm 0,09$	$5,85 \pm 0,25$	$5,72 \pm 0,1$ 1*	$6,52 \pm 0,46$ 3*
Гемоглобин, г/л	$117,61 \pm 1,87$	$113,25 \pm 5,52$	$115,94 \pm 1,95$	$124,01 \pm 7,72$
Ретикулоциты, % от числа эритроцитов	$2,04 \pm 0,17$	$2,46 \pm 0,46$	$2,18 \pm 0,2$	$3,44 \pm 0,23$ 3**
Цветовой показатель	$0,92 \pm 0,006$	$0,907 \pm 0,029$	$0,927 \pm 0,007$	$0,872 \pm 0,034$ 3*
ОРЭ, % гемолиза	$15,32 \pm 1,52$	$9,09 \pm 1,21$ 1**	$12,11 \pm 1,46$	$18,29 \pm 4,60$ 3*
ПРЭ, % гемолиза	$4,19 \pm 0,3$	$3,8 \pm 1,09$	$3,83 \pm 0,3$	$11,18 \pm 1,06$ 2*** 3***

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

После воздействия 10 сеансов ГГС-10 в миелограмме старых животных наблюдалась тенденция к увеличению числа эритроидных клеток (на 35,3%), что было связано с повышением числа пронормобластов на 100,7% ($p < 0,05$) (контроль $2,87 \pm 0,64$; опыт $5,76 \pm 1,01$), базофильных нормобластов – на 42,1%

($p < 0,05$) (контроль $5,35 \pm 0,51$; опыт $7,6 \pm 1,4$), и тенденцией к повышению числа полихроматофильных (на 17,1%) и оксифильных нормобластов (на 82,1%) относительно соответствующих показателей старых интактных животных. В результате в миелограмме старых животных снижалось соотношение лейко/эритро на 33% ($p < 0,05$), что свидетельствует в пользу активации у них эритропоэза.

Таблица 3.3.2.

Количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула периферической крови у старых и зрелых крыс после 10 сеансов ГГС-10, $M \pm m$, $n = 6$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые ГГС-10	Старые контроль	Старые ГГС-10
№ группы	1	2	3	4
Лейкоциты, Г/л	$6,53 \pm 0,1$	$7,03 \pm 0,27$ 1*	$6,91 \pm 0,09$ 1**	$6,98 \pm 0,25$
Палочкоядерные нейтрофилы, Г/л	$0,056 \pm 0,012$	$0,083 \pm 0,019$	$0,09 \pm 0,016$	$0,061 \pm 0,018$
Сегментоядерные нейтрофилы, Г/л	$2,046 \pm 0,089$	$2,231 \pm 0,202$	$2,394 \pm 0,223$	$2,711 \pm 0,225$
Эозинофилы, Г/л	$0,096 \pm 0,014$	$0,107 \pm 0,025$	$0,136 \pm 0,025$	$0,169 \pm 0,058$
Базофилы, Г/л	$0,029 \pm 0,007$	$0,02 \pm 0,013$	$0,031 \pm 0,008$	$0,049 \pm 0,022$
Лимфоциты, Г/л	$3,24 \pm 0,244$	$3,628 \pm 0,344$	$3,717 \pm 0,104$	$3,19 \pm 0,213$ 3*
Моноциты, Г/л	$0,756 \pm 0,081$	$1,222 \pm 0,092$ 1**	$0,857 \pm 0,102$	$1,049 \pm 0,117$ 2*
Лимфоциты/ сегментоядерные нейтрофилы	$1,586 \pm 0,168$	$1,763 \pm 0,331$	$1,491 \pm 0,149$	$1,231 \pm 0,245$ 3*

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Большинство показателей ПОЛ периферической крови после 10 сеансов дыхания ГГС-10 у старых животных повышалось, а у зрелых – снижалось. Так, в сыворотке крови у старых животных после 10 сеансов ГГС-10, по сравнению со старыми интактными животными, происходило увеличение светосуммы ХЛ

на 95,5% ($p<0,01$), амплитуды ХЛ – на 63,9% ($p<0,05$), содержания ДК – на 48,7% ($p<0,05$), КПОЛ – на 65,5% ($p<0,05$) (таб. 3.3.4.). У зрелых крыс под влиянием ГГС-10 в сыворотке крови происходило снижение светосуммы ХЛ на 39,6% ($p<0,01$), амплитуды ХЛ – на 44,4% ($p<0,01$), содержания ДК – на 37,6% ($p<0,05$), КПОЛ – на 23,6% ($p<0,01$). Под влиянием ГГС-10 активность пероксидазы в периферической крови у старых животных существенно не изменялась, а у зрелых – повышалась на 29,8% ($p<0,01$). В результате КАОА у зрелых крыс увеличивался на 25,7% ($p<0,01$).

Таблица 3.3.3.

Морфологический состав костного мозга у старых и зрелых крыс после 10 сеансов ГГС-10, $M\pm m$, $n=5$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые ГГС-10	Старые контроль	Старые ГГС-10
№ группы	1	2	3	4
Эритроидные клетки, %	17,75 $\pm$ 1,2	15,92 $\pm$ 4,59	14,38 $\pm$ 1,77	19,46 $\pm$ 1,54
Миелоидные клетки, %	67,6 $\pm$ 9,18	70,76 $\pm$ 4,81	64,4 $\pm$ 3,34	58,39 $\pm$ 3,98
Моноцитарные клетки, %	0,28 $\pm$ 0,21	0,24 $\pm$ 0,23	1,15 $\pm$ 0,25 1*	0,8 $\pm$ 0,234
Лимфоидные клетки, %	14,1 $\pm$ 3,49	12,86 $\pm$ 0,36	19,5 $\pm$ 4,5	21,1 $\pm$ 3,05
Соотношение лейко/эритро	3,81 $\pm$ 0,6	4,44 $\pm$ 1,98	4,48 $\pm$ 0,32	3,00 $\pm$ 0,45 3*

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

Повышение уровня ПОЛ у старых животных после 10 сеансов ГГС-10 происходило также в миелокариоцитах: относительно контрольных значений амплитуда ХЛ увеличилась на 18,7% ($p<0,05$), наблюдалась тенденция к повышению светосуммы ХЛ и содержания МДА, КПОЛ возрос на 15% ($p<0,05$) (таб. 3.3.5.). У зрелых крыс после 10 сеансов ГГС-10 в миелокариоцитах уровень ПОЛ не достоверно изменялся, наблюдалась высокая активность

пероксидазы миелокариоцитов (выше контроля на 25,4%, $p < 0,05$). В печени старых и зрелых крыс после воздействия ГГС-10 уровень ПОЛ оставался без изменений (таб. 3.3.5.).

Таблица 3.3.4.
Показатели ПОЛ и АОА периферической крови зрелых и старых крыс после воздействия 10 сеансов ГГС-10, $M \pm m$, $n = 6$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые ГГС-10	Старые контроль	Старые ГГС-10
№ группы	1	2	3	4
Светосумма ХЛ сыворотки крови, отн. ед./г липидов	13241±720	8002±547 1**	12761±720	24953±7735 2*, 3**
Амплитуда ХЛ сыворотки крови, отн. ед./г липидов	190,1±12	105,8±7,3 1**	174,2±12,6	285,4±81,2 2*, 3*
ДК сыв. крови, мкмоль/г липидов	3,101±0,232	1,934±0,261 1*	2,544±0,24	3,784±0,704 2*, 3*
КПОЛ сыворотки крови	0,683±0,03	0,522±0,018 1**	0,67±0,025	1,109±0,462 3*
Пероксидаза крови, мккат/г Нб	37,44±1,05	48,6±4,97 1**	37,45±1,01	35,84±1,58 2*
КАОА крови	1,106±0,034	1,39±0,142 1**	1,036±0,034	1,025±0,045 2*

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Таким образом, после воздействия 10 сеансов ГГС-10 у зрелых крыс в периферической крови происходило повышение АОА, снижение уровня ПОЛ и увеличение резистентности эритроцитов. Эти изменения, по мнению ряда авторов, свидетельствуют о формировании системных механизмов адаптации организма к гипоксии (Меерсон Ф.З., 1973; Башкиров А.А., 1985; Караш Ю.М. с соавт., 1988). Наблюдаемая при этом, у зрелых крыс тенденция к повышению в периферической крови соотношения лимфоциты сегментоядерные нейтрофилы свидетельствует о том, что данная адаптивная реакция была благоприятной (Гаркави Л. Х. с соавт., 1976; Караш Ю. М. с соавт., 1988).

После воздействия 10 сеансов ГГС-10 у зрелых крыс в периферической крови нами не было обнаружено изменений количества ретикулоцитов, эритроцитов и гемоглобина, в миелокариocyтах – уровня ПОЛ, в миелограмме – соотношения лейко/эритро. По-видимому, зрелые животные адаптировались к указанному воздействию без заметного участия эритропоэза.

Таблица 3.3.5.

Показатели ПОЛ и АОА миелокариocyтов и гомогената печени зрелых и старых крыс после воздействия 10 сеансов ГГС-10, $M \pm m$, $n = 6$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые ГГС-10	Старые контроль	Старые ГГС-10
№ группы	1	2	3	4
Светосумма ХЛ миелокариocyтов, отн. ед./г липидов	19484±595	20213±1717	18751±595	20408±1867
Амплитуда ХЛ миелокариocyтов, отн. ед./г липидов	221,3±6,5	229,3±15,7	210,4±6,5	249,7±24,6 3*
МДА миелокариocyтов, нмоль/г липидов	1,517±0,063	1,883±0,089	1,639±0,063	1,836±0,139
КПОЛ миелокариocyтов	0,996±0,028	1,08±0,058	0,963±0,029	1,107±0,091 3*
Пероксидаза миелокариocyтов, мккат/г белка	24,7±1,03	30,97±5,16 1*	24,04±1,03	29,54±5,05
МДА печени, нмоль/г липидов	3,51±0,11	3,66±0,56	3,85±0,12 1*	3,85±0,24

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Старые животные оказались более чувствительными к данному режиму гипоксии, чем зрелые. Возможно, это связано с развивающейся с возрастом эндогенной гипоксией (Коркушко О. В., 1980), которая усилила воздействие ГГС-10 на старый организм. После 10 сеансов ГГС-10 в периферической крови старых крыс наблюдалось повышение уровня ПОЛ, снижение резистентности

эритроцитов, что способствовало их гемолизу и образованию эритропоэзстимулирующих веществ. Об активации эритропоэза у старых животных свидетельствует увеличение содержания в периферической крови ретикулоцитов, эритроцитов и снижение в миелограмме соотношения лейко/эритро. Активации эритропоэза у старых крыс отражает неспособность краткосрочных механизмов адаптации поддерживать в условиях ГГС-10 необходимое содержание кислорода в тканях.

Высокий уровень ПОЛ в периферической крови и миелокариocyтах у старых крыс после воздействия 10 сеансов ГГС-10 может быть следствием дефицита в них кислорода (Меерсон Ф.З. с соавт., 1982; Нагорнев С.И. с соавт., 1996; Марченко В.В. с соавт., 1996).

3.4. Влияние хронической нормобарической гипоксической гипоксии ГГС-5 на процессы перекисного окисления липидов и антиокислительной активности в периферической крови, миелокариocyтах и печени зрелых и старых животных

После 6 сеансов дыхания ГГС-5 в периферической крови у зрелых животных относительно контрольных значений количество ретикулоцитов возросло на 195,2% ($p < 0,001$), у старых – на 99% ($p < 0,001$) (таб. 4.1.1.), что может свидетельствовать об активации у них эритропоэза. При этом у старых крыс количество ретикулоцитов в периферической крови после указанного воздействия оказалось ниже на 28,1% ($p < 0,05$), чем у зрелых крыс при том же воздействии. В периферической крови старых крыс после 6 сеансов ГГС-5 наблюдалось снижение числа эритроцитов на 5,2% ($p = 0,05$), их ПРЭ и ОРЭ (на 178,7%, $p < 0,05$ и на 103,2%, $p < 0,05$ соответственно), количество гемоглобина в крови не изменялось, а цветовой показатель возрастал на 8,4% ($p < 0,001$) по сравнению с соответствующими показателями старых интактных животных (таб. 3.4.1). У зрелых крыс после 6 сеансов ГГС-5, в периферической крови на

фоне ретикулоцитоза, изменений в содержании эритроцитов и гемоглобина не наблюдались, относительно контрольных значений была снижена ПРЭ на 258,9% ($p<0,05$), ОРЭ – на 47,3% ($p<0,05$).

Таблица 3.4.1.

Гематологические показатели, ПРЭ и ОРЭ периферической крови зрелых и старых крыс после воздействия 6 сеансов ГГС-5, $M \pm m$, $n = 6$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые ГГС-5	Старые контроль	Старые ГГС-5
№ группы	1	2	3	4
Эритроциты, Т/л	$5,98 \pm 0,09$	$5,83 \pm 0,17$	$5,72 \pm 0,1$ 1*	$5,42 \pm 0,06$ 2* 3*
Гемоглобин, г/л	$117,61 \pm 1,87$	$116,39 \pm 3,69$	$115,94 \pm 1,95$	$119,09 \pm 2,7$
Ретикулоциты, % от числа эритроцитов	$2,04 \pm 0,17$	$6,03 \pm 0,34$ 1***	$2,18 \pm 0,2$	$4,34 \pm 0,58$ 2* 3***
Цветовой показатель	$0,92 \pm 0,006$	$0,927 \pm 0,033$	$0,927 \pm 0,007$	$1,005 \pm 0,018$ 2* 3***
ОРЭ, % гемолиза	$15,32 \pm 1,52$	$22,58 \pm 4,34$ 1*	$12,11 \pm 1,46$	$24,61 \pm 9,55$ 3*
ПРЭ, % гемолиза	$4,19 \pm 0,3$	$15,03 \pm 8,29$ 1*	$3,83 \pm 0,3$	$10,67 \pm 5,16$ 3*

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

У старых крыс после 6 сеансов ГГС-5 в периферической крови относительно контрольных значений отмечалось снижение общего числа лейкоцитов на 10,8% ($p<0,01$), повышение числа базофилов на 200% ($p<0,01$), палочкоядерных нейтрофилов – на 135,6% ($p<0,001$), сегментоядерных нейтрофилов – на 58,1% ($p<0,01$), снижение числа лимфоцитов на 23,9% ($p<0,001$), коэффициента лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы – на 49,7% ($p<0,05$) (таб. 3.4.2.). У зрелых крыс после сеансов ГГС-5 в периферической крови происходило повышение числа базофилов на 293,1% ($p<0,01$), палочкоядерных – на 332,1% ($p<0,01$), сегментоядерных нейтрофилов – на 120% ($p<0,001$), снижение коэффициента лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы на 51,1% ($p<0,05$).

Эти изменения могут свидетельствовать, что воздействие 6 сеансов ГГС-5 воспринимается организмом старых и зрелых животных как стрессирующий фактор (Гаркави Л. Х. с соавт., 1976; Караш Ю. М. с соавт., 1988).

Таблица 3.4.2.

Количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула периферической крови у старых и зрелых крыс после воздействия 6 сеансов ГГС-5, $M \pm m$, $n = 6$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые ГГС-5	Старые контроль	Старые ГГС-5
№ группы	1	2	3	4
Лейкоциты, Г/л	6,53±0,1	6,87±0,59	6,91±0,09 1**	6,16±0,57 3**
Палочкоядерные нейтрофилы, Г/л	0,056±0,012	0,242±0,084 1**	0,09±0,016	0,212±0,014 3***
Сегментоядерные нейтрофилы, Г/л	2,046±0,089	4,502±0,478 1***	2,394±0,223	3,786±0,185 3**
Эозинофилы, Г/л	0,096±0,014	0,141±0,067	0,136±0,025	0,105±0,016
Базофилы, Г/л	0,029±0,007	0,114±0,01 1***	0,031±0,008	0,093±0,027 3**
Лимфоциты, Г/л	3,24±0,244	3,43±0,338	3,717±0,104	2,83±0,185 3***
Моноциты, Г/л	0,756±0,081	0,804±0,148	0,857±0,102	0,512±0,044
Лимфоциты/ сегментоядерные нейтрофилы	1,586±0,168	0,775±0,077 1*	1,491±0,149	0,75±0,046 3*

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

После воздействия 6 сеансов ГГС-5 у старых крыс в миелограмме относительно контрольных значений наблюдалась тенденция к увеличению числа эритроидных элементов на 66,1%, у зрелых крыс – на 28,2% (таб. 3.4.3.). Снижение в миелограмме старых крыс соотношения лейко/эритро на 56,1% ($p < 0,05$) и тенденция к снижению в миелограмме зрелых крыс соотношения лейко/эритро на 15,1% относительно соответствующих показателей старых и

зрелых интактных животных может свидетельствовать об активации у них эритропоэза.

Таблица 3.4.3.

Морфологический состав костного мозга у старых и зрелых крыс после 6 сеансов ГГС-5, $M \pm m$, $n = 5$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые ГГС-5	Старые контроль	Старые ГГС-5
№ группы	1	2	3	4
Эритроидные клетки, %	14,7 $\pm$ 3,0	18,85 $\pm$ 3,93	15,32 $\pm$ 2,8	25,45 $\pm$ 5,85
Миелоидные клетки, %	72,13 $\pm$ 3,9	68,8 $\pm$ 5,56	74,9 $\pm$ 5,05	61,04 $\pm$ 6,61
Моноцитарные клетки, %	0,01 $\pm$ 0,001	0,01 $\pm$ 0,002	0,01 $\pm$ 0,001	0,205 $\pm$ 0,195
Лимфоидные клетки, %	12,81 $\pm$ 5,5	12,35 $\pm$ 3,04	8,7 $\pm$ 1,8	13,31 $\pm$ 0,49
Соотношение лейко/эритро	5,77 $\pm$ 1,2	4,9 $\pm$ 1,5	7,15 $\pm$ 1,7	3,14 $\pm$ 0,35 3*

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Воздействие жесткого гипоксического режима в виде 6 сеансов ГГС-5 вызвало у старых и зрелых крыс снижение АОА и повышение уровня всех исследуемых показателей ПОЛ в периферической крови, при этом достоверные различия в реакции животных зрелого и старого возраста на гипоксию отсутствовали. У зрелых крыс после 6 сеансов ГГС-5 в сыворотке крови светосумма ХЛ возросла на 236,2% ($p < 0,001$), амплитуда ХЛ – на 119,1% ($p < 0,01$), количество ДК – на 127,8% ($p < 0,05$), КПОЛ увеличился на 202,6% ($p < 0,01$) относительно соответствующих показателей зрелых интактных животных (таб. 3.4.4.).

При этом в периферической крови зрелых крыс относительно контрольных значений наблюдалось снижение содержания церулоплазмينا на 41,6% ($p < 0,001$) и уменьшение КАОА на 16,7% ($p < 0,05$). У старых крыс воздействие ГГС-5 вызвало в сыворотки крови увеличение светосуммы ХЛ на 156%

($p < 0,001$), амплитуды ХЛ – на 68,8% ($p < 0,001$), количества ДК – на 154,7% ($p < 0,01$), КПОЛ – на 120% ($p < 0,01$) относительно соответствующих показателей старых интактных животных. В периферической крови старых крыс после 6 сеансов ГГС-5 содержание церулоплазмينا снизилось на 40,9% ($p < 0,01$), КАОА уменьшился на 22% ($p < 0,01$).

Таблица 3.4.4.

Показатели ПОЛ и АОА периферической крови зрелых и старых крыс после воздействия 6 сеансов ГГС-5, $M \pm m$, $n = 6$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые ГГС-5	Старые контроль	Старые ГГС-5
№ группы	1	2	3	4
Светосумма ХЛ сыворотки крови, отн. ед./г липидов	13241 $\pm$ 720	44512 $\pm$ 14421 1***	12761 $\pm$ 720	32663 $\pm$ 9284 3***
Амплитуда ХЛ сыворотки крови, отн. ед./г липидов	190,1 $\pm$ 12	416,6 $\pm$ 180,3 1**	174,2 $\pm$ 12,6	294 $\pm$ 35,2 3***
ДК сыв. крови, мкмоль/г липидов	3,101 $\pm$ 0,232	7,063 $\pm$ 2,309 1*	2,544 $\pm$ 0,24	6,48 $\pm$ 2,057 3**
КПОЛ сыворотки крови	0,683 $\pm$ 0,03	2,067 $\pm$ 0,758 1**	0,67 $\pm$ 0,025	1,474 $\pm$ 0,47 3**
Пероксидаза крови, мккат/г Нб	37,44 $\pm$ 1,05	37,61 $\pm$ 2,82	37,45 $\pm$ 1,01	33,65 $\pm$ 4,01
Церулоплазмин сыв. крови, мг/л	342,5 $\pm$ 17,5	200 $\pm$ 27,5 1***	275 $\pm$ 17,5 1*	162,5 $\pm$ 37,5 3**
КАОА крови	1,106 $\pm$ 0,034	0,921 $\pm$ 0,072 1*	1,036 $\pm$ 0,034	0,808 $\pm$ 0,06 3**

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

У зрелых и старых крыс после 6 сеансов ГГС-5 в миелокариocyтах и печени происходило повышение уровня ПОЛ. У зрелых крыс в миелокариocyтах относительно контрольных значений возросла светосумма ХЛ на 124% ($p < 0,05$), амплитуда ХЛ – на 124% ($p < 0,05$), количество ДК увеличилось на

207,9% ($p<0,05$), МДА – на 111,8% ($p<0,05$), КПОЛ повысился на 108,2% ($p<0,05$) (таб. 3.4.5.).

Таблица 3.4.5.

Показатели ПОЛ и АОА миелокариоцитов и гомогената печени зрелых и старых крыс после воздействия 6 сеансов ГГС-5, $M\pm m$, $n = 6$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые ГГС-5	Старые контроль	Старые ГГС-5
№ группы	1	2	3	4
Светосумма ХЛ миелокариоцитов, отн. ед./г липидов	15926 $\pm$ 1432	35674 $\pm$ 15443 1*	14196 $\pm$ 1432	28024 $\pm$ 7149 3*
Амплитуда ХЛ миелокариоцитов, отн. ед./г липидов	146,8 $\pm$ 13,4	328,9 $\pm$ 151,5 1*	132,5 $\pm$ 13,4	235,1 $\pm$ 58,6 3*
ДК миелокариоцитов, мкмоль/г липидов	11,714 $\pm$ 0,97	36,063 $\pm$ 13,47 1*	14,13 $\pm$ 0,999	33,305 $\pm$ 7,728 3**
МДА миелокариоцитов, нмоль/г липидов	1,082 $\pm$ 0,084	2,292 $\pm$ 0,926 1*	0,996 $\pm$ 0,084	1,931 $\pm$ 0,243 3***
КПОЛ миелокариоцитов	0,971 $\pm$ 0,077	2,022 $\pm$ 0,841 1*	0,928 $\pm$ 0,077	1,684 $\pm$ 0,419 3*
Пероксидаза миелокариоцитов, мккат/г белка	24,7 $\pm$ 1,03	33,57 $\pm$ 6,25 1*	24,04 $\pm$ 1,03	28,31 $\pm$ 6,51
Светосумма ХЛ печени, отн. ед./г липидов	4914 $\pm$ 237,3	5442,3 $\pm$ 494,5	4788,4 $\pm$ 322,5	5824,3 $\pm$ 274,1 3*
Амплитуда ХЛ печени, отн. ед./г липидов	296,9 $\pm$ 24,9	380,5 $\pm$ 46,5 1**	272,4 $\pm$ 31,5	446,8 $\pm$ 42,8 3**
ДК печени, мкмоль/г липидов	0,337 $\pm$ 0,045	0,778 $\pm$ 0,163 1**	0,473 $\pm$ 0,038 1*	1,102 $\pm$ 0,183 3***
МДА печени, нмоль/г липидов	3,51 $\pm$ 0,11	4,17 $\pm$ 0,32 1*	3,85 $\pm$ 0,12 1*	4,52 $\pm$ 0,32 3*
КПОЛ печени	1,151 $\pm$ 0,087	1,799 $\pm$ 0,106 1***	1,32 $\pm$ 0,073	2,264 $\pm$ 0,23 3***

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает порядковый номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

При этом в миелокариocyтах зрелых крыс увеличивалась активность пероксидазы на 35,9% ($p<0,05$). В печени зрелых крыс после 6 сеансов ГГС-5 происходило повышение амплитуды ХЛ – на 28,2% ($p<0,01$), количества ДК – на 130,9% ($p<0,01$), МДА – на 18,9% ($p<0,05$), наблюдалась тенденция к повышению светосуммы ХЛ на 10,8%, КПОЛ увеличился на 56,3% ($p<0,001$) (таб. 3.4.5.). У старых крыс после 6 сеансов ГГС-5 в миелокариocyтах увеличилась светосумма ХЛ на 97,4% ($p<0,05$), амплитуда ХЛ – на 77,5% ($p<0,05$), возросло количество ДК на 135,7% ($p<0,01$), МДА – на 93,9% ($p<0,001$), КПОЛ увеличился на 81,5% ($p<0,05$) относительно соответствующих показателей старых интактных животных. В печени старых крыс после ГГС-5 светосумма ХЛ повысилась на 21,6% ($p<0,05$), амплитуда ХЛ – на 64% ($p<0,01$), содержание ДК возросло на 133% ($p<0,001$), МДА – на 17,6% ($p<0,05$), КПОЛ увеличился на 71,5% ($p<0,001$).

Таким образом, воздействие 6 сеансов ГГС-5 вызвало у крыс разного возраста запуск защитно-приспособительных реакций. Однако, организм как зрелых, так и старых крыс был не в состоянии адаптироваться к периодическому дыханию газовой смесью с 5% содержанием кислорода, что отразилось на развитии у него неблагоприятной стрессовой реакции. Воздействие 6 сеансов ГГС-5 вызывало у животных, независимо от их возраста, значительное повышение уровня ПОЛ в периферической крови, миелокариocyтах и печени, что может быть следствием дефицита в них кислорода (Меерсон Ф.З. с соавт., 1982; Нагорнев С.И. с соавт, 1996; Марченко В.В. с соавт., 1996).

Снижение уровня АОА в периферической крови зрелых и старых крыс при воздействии 6 сеансов ГГС-5, вероятно, было направлено на поддержание высокой активности процессов ПОЛ, уменьшения резистентности эритроцитов, повышению их гемолиза и образованию эритропоэзстимулирующих веществ. Об активации эритропоэза у зрелых и старых крыс свидетельствует в миеелограмме увеличение количества эритроидных клеток и снижение

соотношения лейко/эритро, в периферической крови – повышение количества ретикулоцитов. При этом у старых крыс в периферической крови относительно контрольных значений происходило снижение количества эритроцитов, количество гемоглобина не изменялось. По-видимому, это связано с гемолизом эритроцитов в результате повышения ПОЛ и более низкой активностью эритропоэза у старых крыс, чем у зрелых. Снижение количества эритроцитов в результате их гемолиза не компенсировалось активным эритропоэзом, что может отражать уменьшение адаптационно-приспособительных возможностей стареющего организма к действию гипоксии.

У зрелых крыс на фоне низкой резистентности эритроцитов и активации эритропоэза в периферической крови не происходило изменение количества эритроцитов и гемоглобина. По-видимому, имеющийся усиленный гемолиз эритроцитов компенсировался активным эритропоэзом, что свидетельствует о большей адаптационной возможности зрелых крыс, по сравнению со старыми, к действию данного режима гипоксии.

3.5. Влияние хронической нормобарической гипоксической гипоксии ГГС-10 на процессы перекисного окисления липидов и антиокислительной активности в периферической крови пациентов в условиях возрастной инволюции

После проведения курса из 12 сеансов ГГС-10 у пациентов всех исследуемых групп изменений по гематологическим показателям не происходило, за исключением незначительного, но достоверного прироста количества ретикулоцитов в группе исследуемых пациентов пожилого и старческого возраста на 50% ($p < 0.05$) по сравнению с количеством ретикулоцитов у тех же пациентов до воздействия (таб. 3.5.1), что может свидетельствовать об активации у них эритропоэза.

У пациентов зрелого возраста после проведения сеансов дыхания ГГС-10 в периферической крови повышалась ПРЭ на 55,1% ($p<0,05$) и наблюдалась тенденция к повышению ОРЭ на 23,1% относительно исходного уровня соответствующих показателей. У пациентов пожилого и старческого возраста после сеансов ГГС-10 наблюдалась тенденция к снижению ПРЭ и ОРЭ относительно исходного уровня.

За время проведения исследуемым группам 12 сеансов дыхания ГГС-10 в контрольных группах пациентов зрелого, пожилого и старческого возраста существенных изменений в состоянии гематологических показателей периферической крови и резистентности эритроцитов не наблюдалось.

У пациентов исследуемой группы зрелого возраста после проведения курса сеансов дыхания ГГС-10 в сыворотки крови происходило снижение светосуммы ХЛ на 45,5% ($p<0,05$), амплитуды ХЛ – на 53,4% ($p<0,05$), ДК – на 32,1% ($p<0,05$), КПОЛ – на 32,3% ($p<0,05$) относительно исходного уровня соответствующих показателей (таб. 3.5.2.). В этих условиях АОА периферической крови пациентов зрелого возраста имела тенденцию к повышению на 26,3% (по показателю КАОА) (таб. 3.5.3.).

У пациентов исследуемой группы пожилого и старческого возраста после проведения курса сеансов ГГС-10 показатели ПОЛ периферической крови имели тенденцию к повышению в среднем на 18% (по показателю КПОЛ). При этом в периферической крови пациентов пожилого и старческого возраста активность каталазы снижалась на 36% ($p<0,05$), наблюдалась тенденция к снижению активности пероксидазы на 29,6%, КАОА уменьшился на 34,4% ($p<0,01$) по сравнению с исходными значениями.

У пациентов контрольных групп за время проведения ГГС-10 исследуемым группам состояние ПОЛ в периферической крови существенно не изменялось. у пациентов контрольной группы пожилого и старческого возраста происходило снижение активности пероксидазы на 31,2% ($p<0,05$).

Повышение АОА, снижение уровня ПОЛ и увеличение резистентности эритроцитов в периферической крови зрелых пациентов при воздействии 12

сеансов ГГС-10 свидетельствуют о формировании системных механизмов адаптации организма к гипоксии (Меерсон Ф.З., 1986; Малышев В. В. с соавт., 1995; Закошиков К. Ф., 1996). При этом у пациентов зрелого возраста после воздействия 12 сеансов ГГС-10 интенсивность эритропоза существенно не меняется.

Увеличение количества ретикулоцитов в периферической крови у пациентов пожилого и старческого возраста после воздействия 12 сеансов ГГС-10 соответствует изменениям этого показателя у старых животных при том же режиме воздействия (таб. 3.3.1.) и может свидетельствовать об активации у них эритропоза. В механизме активации эритропоза у пациентов пожилого и старческого возраста, также как и у экспериментальных животных, немаловажное значение, по-видимому, играет обусловленная гипоксией активация ПОЛ в периферической крови, вызывающая снижение резистентности эритроцитов и появление в крови эритропозитически активных продуктов. По-видимому, активация эритропоза у пациентов пожилого и старческого возраста после 12 сеансов дыхания ГГС-10 связано с низкими возможностями краткосрочных механизмов адаптации к гипоксии (Колчинская А. З., 1981) и развитием в организме при старении эндогенной гипоксии (Середенко М. М., 1965; Дроздова И. Л., 1971; Коркушко О. В., 1980; Колчинская А. З., 1981; Korkusko O. V. et al., 1989), которая усиливалась под действием ГГС-10.

Таблица 3.5.1.

Гематологические показатели и резистентность эритроцитов периферической крови пациентов разного возраста до и после проведения курса сеансов ГГС-10, $M \pm m$, $n = 14$

Возраст	Зрелые				Пожилые и старые			
Название группы	Контроль-ная до лечения	Контроль-ная после лечения	Исследуе-мая до лечения	Исследуе-мая после лечения	Контроль-ная до лечения	Контроль-ная после лечения	Исследуе-мая до лечения	Исследуе-мая после лечения
№ группы	1	2	3	4	5	6	7	8
Эритроциты, Т/л	3,97±0,17	4,09±0,19	3,99±0,17	4,34±0,26	4,24±0,33	4,34±0,26	4,12±0,19	4,12±0,20
Гемоглобин, г/л	107,85±3,00	117,8±5,48 1*	135,5±6,7 1**	128±7,47	122,83±9,32	130,3±11,45	119,33±6,67 3*	117,75±8,30
Ретикулоциты, % от числа эритроц.	6,31±0,96	5,14±1,35	5,00±1,01	4,73±0,51	5,91±0,97	6,00±1,36	5,00±1,39	7,50±1,50 4* 7*
Цветовой показатель	0,829±0,038	0,836±0,019	1,024±0,047 1*	0,856±0,029 3**	0,836±0,033	0,894±0,042	0,866±0,025 3*	0,853±0,029
ОРЭ, % гемолиза	1,598±0,416	2,146±0,642	0,789±0,066	0,607±0,125	1,848±0,526	2,126±0,608	3,78±0,936	4,86±0,88
ПРЭ, % гемолиза	1,88±0,42	2,18±0,65	3,59±0,83	1,61±0,50 3*	1,20±0,42	0,83±0,21	0,83±0,158	0,89±0,44

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Таблица 3.5.2.

Показатели ПОЛ сыворотки крови пациентов разного возраста до и после проведения курса сеансов ГГС-10,
 $M \pm m$, $n = 14$

Возраст Название группы	Зрелые				Пожилые и старые			
	Контроль- ная до лечения	Контроль- ная после лечения	Исследуе- мая до лечения	Исследуе- мая после лечения	Контроль- ная до лечения	Контроль- ная после лечения	Исследуе- мая до лечения	Исследуе- мая после лечения
№ группы	1	2	3	4	5	6	7	8
Светосумма ХЛ сыв-ки крови, отн. ед./г липидов	30186± 5229	34535± 8255	39253± 4459	21374± 2995 3**	34442± 5465	25016± 1862	43561± 13595	47953± 10802 4** 6*
Амплитуда ХЛ сыв-ки крови, отн. ед./г липидов	237,5±31,0	296,7±66,1	443,4±59,8 1*	206,5±22,6 3**	301,2±50,6	225,6±17,8	392±117,8	436±120,7 4* 6*
ДК сыв. кро- ви мкмоль/г липидов	15,0±1,08	18,6±3,45	19,3±1,73 1*	13,1±0,67 3**	14,1±1,31	15,0±2,14	14,7±1,31	21,7±5,67 4*
КПОЛ сыворотки крови	0,90±0,12	1,04±0,21	1,27±0,12 1*	0,86±0,14 3*	1,02±0,15	0,84±0,07	1,18±0,30	1,39±0,31 6*

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Таблица 3.5.3.

Показатели АОА периферической крови пациентов разного возраста до и после проведения курса сеансов ГГС-10,
 $M \pm m$, $n = 14$

Возраст Название группы	Зрелые				Пожилые и старые			
	Контроль- ная до лечения	Контроль- ная после лечения	Исследуе- мая до лечения	Исследуе- мая после лечения	Контроль- ная до лечения	Контроль- ная после лечения	Исследуе- мая до лечения	Исследуе- мая после лечения
№ группы	1	2	3	4	5	6	7	8
Пероксидаза крови, мккат/г Нб	46,10±4,95	38,20±7,43	35,30±3,90	32,33±3,16	49,57±3,20	34,11±4,76 5*	34,30±3,94 5*	24,16±4,87
Каталаза крови, мккат/г Нб	1,37±0,16	1,16±0,12	0,85±0,07 1*	1,02±0,17	1,24±0,18	1,25±0,15	1,14±0,13	0,73±0,19 7*
КАОА крови	1,29±0,120	0,99±0,110 1*	0,80±0,074 1*	1,01±0,181	1,05±0,138	0,98±0,087	0,96±0,066	0,63±0,044 6* 7**

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ К 3 ГЛАВЕ

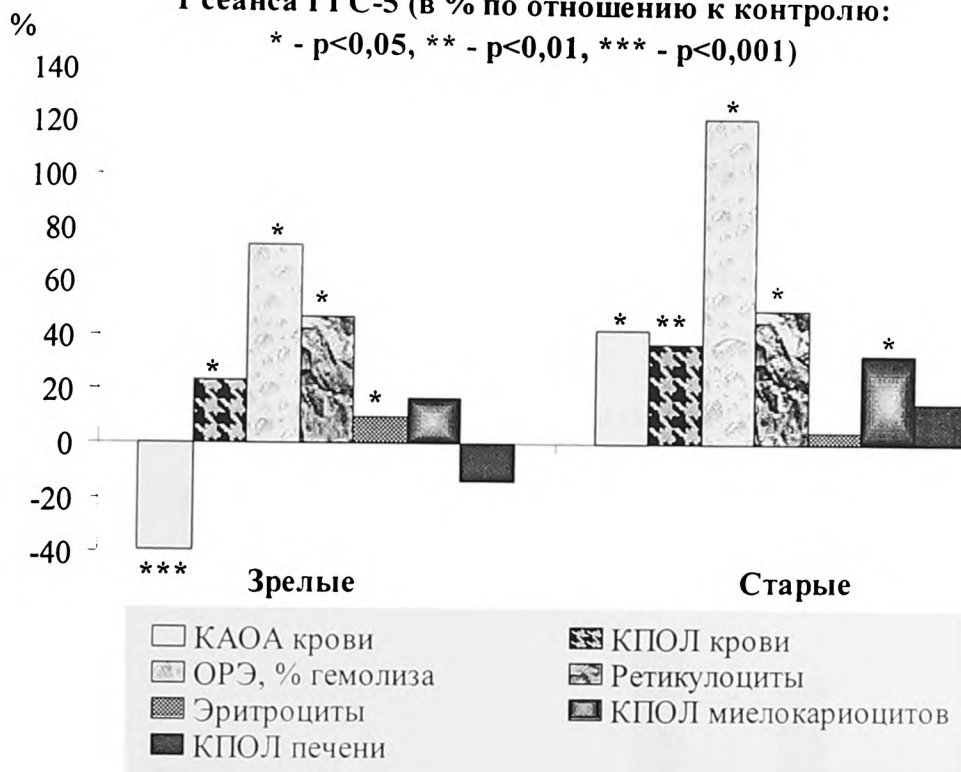
Система крови является одной из важнейших систем в организме, принимающих участие в процессах адаптации к различным экстремальным воздействиям и одной из ведущих в компенсации гипоксии. Большое значение в механизмах адаптации к гипоксии в периферической крови и костном мозге играют процессы ПОЛ, которые способны активировать эритропоэз (Марачев А. Г. с соавт., 1983; Ястребов А.П., 1988; Калиман П.А. с соавт., 1997; Мещанинов В.Н., 1999). Возникающие в организме реакции адаптации к гипоксии зависят не только от интенсивности и продолжительности ее воздействия, но также и от изменяющегося с возрастом состояния организма.

В результате проведенных нами исследований было установлено, что воздействие на организм острых и хронических гипоксических газовых режимов с различным содержанием кислорода сопровождается изменениями ПОЛ и АОА периферической крови, миелокариоцитов и печени, которые имеют в ряде случаев возрастную зависимость.

Используя воздействие 1 сеанса дыхания ГГС-10, нам не удалось выявить возрастные особенности в реакции организма на воздействие острой гипоксии. Один сеанс ГГС-10 вызвал в периферической крови зрелых и старых животных повышение уровня ПОЛ, снижение резистентности эритроцитов, что способствовало их гемолизу и образованию эритропоэзстимулирующих веществ (Марачев А. Г. с соавт., 1983; Калиман П.А. с соавт., 1997). Отсутствие изменений в соотношении лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы у старых и зрелых животных после 1 сеанса ГГС-10 свидетельствует о том, что данное воздействие не вызывало у них стрессовой реакции (Гаркави Л. Х. с соавт., 1976; Караш Ю. М. с соавт., 1988).

После 1 сеанса ГГС-5 в периферической крови старых и зрелых крыс повышался уровень ПОЛ, снижалась резистентность эритроцитов (рис. 3.1.), что способствовало их гемолизу и образованию эритропоэзстимулирующих веществ.

Рис. 3.1. Состояние ПОЛ и АОА системы крови и печени у зрелых и старых крыс после воздействия 1 сеанса ГГС-5 (в % по отношению к контролю: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, * - $p < 0,001$)**

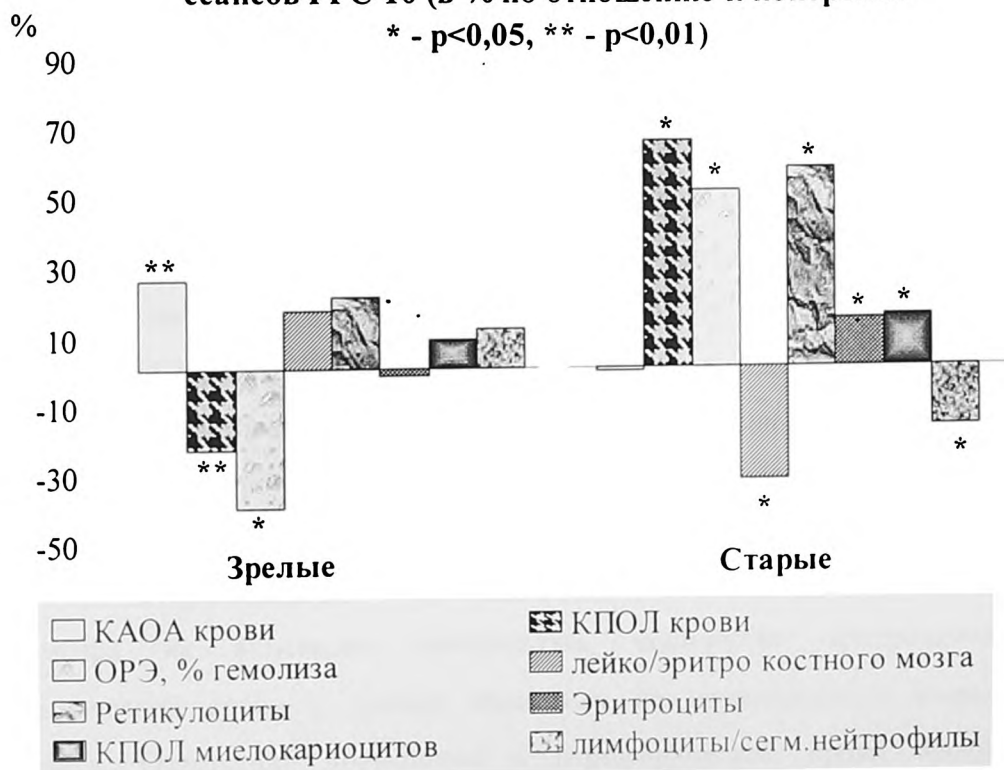


У старых животных, в отличие от зрелых, после 1 сеанса дыхания ГГС-5 в периферической крови происходила активация АОА, более значительное повышение ПОЛ и снижение ОРЭ. В отличие от зрелых крыс, у старых наблюдалось повышение уровня ПОЛ в миелокариоцитах и в печени, что может следствием дефицита в них кислорода (Меерсон Ф.З. с соавт., 1982; Нагорнев С.И. с соавт., 1996). Наблюдаемое повышение количества эритроцитов и гемоглобина в периферической крови зрелых крыс в результате однократного воздействия ГГС-5, возможно, связано с выходом в кровяное русло депонированных эритроцитов (Сергеев О.С. с соавт., 1996). У старых крыс при данном воздействии количество эритроцитов в периферической крови не изменялось, что может отражать снижение у них возможностей данного механизма адаптации к гипоксии. Полученные результаты свидетельствуют о

более высокой чувствительности организма старых крыс к острому воздействию гипоксии по сравнению со зрелыми животными.

Активация АОА, снижение уровня ПОЛ и увеличение резистентности эритроцитов в периферической крови зрелых крыс после 10 сеансов ГГС-10 (рис.3.2.), свидетельствуют о формировании системных механизмов адаптации организма к гипоксии и повышении у него неспецифической устойчивости к действию экстремальных факторов (Меерсон Ф.З., 1986; Малышев В. В. с соавт., 1995; Закощиков К. Ф., 1996). При этом интенсивность эритропоэза существенно не меняется.

Рис. 3.2. Состояние ПОЛ и АОА системы крови у зрелых и старых крыс после воздействия 10 сеансов ГГС-10 (в % по отношению к контролю: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$)



Старые крысы оказались более чувствительными к действию хронической гипоксии. Возможно, это связано с развивающейся с возрастом эндогенной гипоксией (Коркушко О. В., 1980), которая усилила гипоксическое воздействие

ГГС-10 на старый организм. После 10 сеансов ГГС-10 у старых животных в периферической крови значительно повысился уровень ПОЛ, снизилась резистентность эритроцитов, что способствовало усиленному гемолизу эритроцитов и образованию веществ обладающих эритропоэтической активностью. При этом в костном мозге старых крыс происходила активация эритропоэза, о чем свидетельствует снижение в миелограмме индекса лейко/эритро и увеличение в периферической крови количества ретикулоцитов и эритроцитов. Высокий уровень ПОЛ в периферической крови и миелокариocyтах у старых крыс после воздействия 10 сеансов ГГС-10 может быть следствием дефицита в них кислорода. Снижение в лейкоцитарной формуле соотношения лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы у старых крыс после сеансов ГГС-10 свидетельствует о развитии стрессовой реакции на данное воздействие (Гаркави Л. Х. с соавт., 1976; Караш Ю. М. с соавт., 1988).

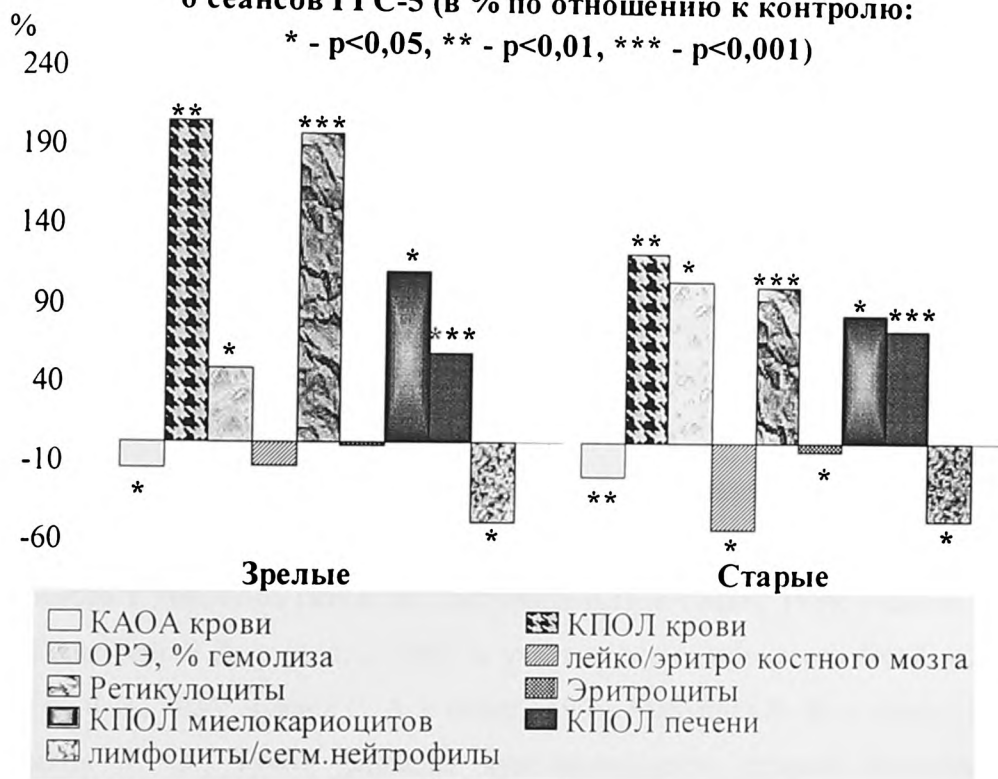
У пациентов зрелого возраста в периферической крови повышалась АОА, снижался уровень ПОЛ и возрастала резистентность эритроцитов. У пациентов пожилого и старческого возраста в периферической крови снижалась АОА, наблюдалась тенденция к повышению ПОЛ, уменьшалась резистентность эритроцитов, увеличивалось содержание ретикулоцитов.

Воздействие 6 сеансов ГГС-5 вызвало в периферической крови старых и зрелых крыс уменьшение АОА, увеличение уровня ПОЛ, снижение резистентности эритроцитов и активацию эритропоэза, о чем свидетельствует снижение в миелограмме индекса лейко/эритро и увеличение в периферической крови количество ретикулоцитов (рис. 3.3.).

Несмотря на активацию эритропоэза, количество эритроцитов в периферической крови у зрелых животных не изменялось, у старых – снижалось. Отсутствие повышения в периферической крови животных количества эритроцитов, возможно, связано с их усиленным гемолизом в результате снижения их резистентности при повышении ПОЛ. Причиной уменьшения у старых крыс в периферической крови количества эритроцитов,

по-видимому, является более выраженное снижение резистентности эритроцитов и более низкая активность эритропоэза, чем у зрелых животных.

Рис. 3.3. Состояние ПОЛ и АОА системы крови и печени у зрелых и старых крыс после воздействия 6 сеансов ГГС-5 (в % по отношению к контролю: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, * - $p<0,001$)**



Преобладание у старых животных гемолиза эритроцитов над эритропоэзом может свидетельствовать о снижении адаптационно-приспособительных возможностей старого организма к действию гипоксии.

Значительное повышение уровня ПОЛ в миелокариоцитах и печени старых и зрелых животных может быть следствием дефицита в них кислорода. Полученные результаты свидетельствуют о неспособности механизмов адаптации зрелого и старого организма поддерживать при дыхании ГГС-5 необходимый уровень кислорода в тканях. Снижение соотношения в лимфоцитарной формуле лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы у старых и

зрелых крыс отражает развитие у них стрессовой реакции на данное воздействие.

Проведенные исследования показали, что периферическая кровь по сравнению с миелокариоцитами и печенью является более реактивной в отношении динамики показателей ПОЛ и АОА. Изменение активности ПОЛ и АОА в периферической крови на более слабые воздействия гипоксии, по-видимому, связано с участием процессов ПОЛ в регулировании эритропоэза (Марачев А. Г. с соавт., 1983; Калиман П.А. с соавт., 1997). В печени изменения уровня ПОЛ наблюдались только при воздействии «жестких» режимов гипоксии. Вероятно, процессы ПОЛ в печени не играют значительной роли в реакциях адаптации к гипоксии и активируются в результате энергодифицита при недостатке кислорода (Меерсон Ф.З. с соавт., 1982; Нагорнев С.И. с соавт., 1996; Марченко В.В. с соавт., 1996).

Таким образом, результаты проведенных исследований в целом подтверждают описанные в литературе механизмы адаптации зрелых животных и пациентов к действию гипоксии (Ястребов А.П. с соавт., 1988; Павлов А.Д., 1996; Гольдберг Е.Д. с соавт., 1997) и участие в них процессов ПОЛ и АОА (Меерсон Ф.З., 1986; Чукаев С. А. с соавт., 1991; Малышев В. В. с соавт., 1995; Закошиков К. Ф., 1996). Большая чувствительность старых животных к действию гипоксии по сравнению со зрелыми, по-видимому, связана с развивающейся у них эндогенной гипоксией (Дроздова И.Л., 1971; Колчинская А. З., 1981). У старых крыс, по сравнению со зрелыми животными, при действии гипоксии в системе крови преобладало повышение уровня ПОЛ, снижение резистентности эритроцитов и активация эритропоэза. Это факт свидетельствует в пользу возрастания при старении роли эритропоэза в адаптации к гипоксии, как процесса наименее подверженного возрастной инволюции (Пименов Ю. С., 1991; Донцов В. И. с соавт., 1997; Lizada M. C. et al., 1981; Casale G., 1987; Biasi D. et al., 1996; Michalska G. et al., 1997).

Отсутствие выраженного антиоксидантного действия у различных режимов нормобарической гипоксии на старый организм не позволило нам в полной

мере обозначить возрастные различия механизма этого явления в организме животных. В поисках способов снизить в организме старого возраста уровень ПОЛ мы обратились к углекислому газу, антиоксидантное действие которого было недавно обнаружено некоторыми авторами в организме животных и человека зрелого возраста. Наше предположение о возможности проявления у углекислого газа в старом организме антиоксидантных свойств было основано на том, что углекислый газ имеет прямое влияние на процессы ПОЛ и, обладая антигипоксическим действием, может снизить развивающуюся с возрастом эндогенную гипоксию.

..

ГЛАВА 4

ВЛИЯНИЕ «СУХИХ» УГЛЕКИСЛЫХ ВАНН НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ ЕГО ВОЗРАСТНОЙ ИНВОЛЮЦИИ

В литературе содержится большое количество данных о роли углекислого газа в метаболизме организма и регуляции функций его систем. Недавно в литературе появились работы, в которых отмечено наличие у углекислого газа антиоксидантных свойств, представлены несколько различных механизмов его влияния на процессы ПОЛ в организме животных и человека. Среди них есть те, в которых показано прямое ингибирующее действие углекислого газа на процессы ПОЛ (Львов С.Н., 1995, Болевич С. с соавт., 1996). Приводятся данные о способности углекислого газа подавлять в клетках генерацию супероксидного анион-радикала (Болевич С. с соавт., 1996; Елисеева С.В. с соавт., 1996; Коган А.Х., 1996). Показано, что углекислый газ, благодаря своей способности к активации дыхания и устранения в организме гипоксии (ведущего фактора в повышении уровня ПОЛ), также может оказывать антиоксидантное действие (Львов С.Н., 1995).

В то же время, в литературе нам не удалось обнаружить сведений о влиянии углекислого газа на процессы ПОЛ в органах или тканях организма в условиях его возрастной инволюции. В литературе также нет данных о действии углекислого газа на АОА в зрелом и старом организме.

Отсутствие сведений о возрастных аспектах действия углекислого газа на ПОЛ и АОА определило направление наших исследований, результаты которых представлены в этой главе.

4.1. Исследование влияния «сухих» углекислых ванн на показатели перекисного окисления липидов и антиокислительной активности в периферической крови, миелокариоцитах и печени у животных в условиях возрастной инволюции

После воздействия 7 сеансов СУВ у старых и зрелых крыс существенных изменений в гематологических показателях периферической крови не происходило (таб. 4.1.1.). У зрелых крыс относительно контрольных значений наблюдалось повышение в крови количества ретикулоцитов на 20% ($p<0,05$), что может быть связано с активацией эритропоэза. После сеансов СУВ у зрелых крыс наблюдалась тенденция к повышению в периферической крови ОРЭ (на 38,3%) и ПРЭ (на 30,2%). У старых крыс после СУВ резистентность эритроцитов заметно не изменялась.

Таблица 4.1.1.

Гематологические показатели и резистентность эритроцитов периферической крови у старых и зрелых крыс после воздействия 7 сеансов СУВ, $M \pm m$, $n = 19$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые СУВ	Старые Контроль	Старые СУВ
№ группы	1	2	3	4
Эритроциты, Т/л	$8,58 \pm 0,227$	$8,42 \pm 0,242$	$7,91 \pm 0,196$ 1**	$8,09 \pm 0,192$
Гемоглобин, г/л	$140 \pm 4,38$	$137,4 \pm 4,73$	$126,6 \pm 2,85$ 1**	$133,7 \pm 3,03$
Ретикулоциты, % от числа эритроцитов	$1,1 \pm 0,107$	$1,32 \pm 0,086$ 1*	$1,58 \pm 0,159$ 1*	$1,54 \pm 0,131$
Цветовой показатель	$0,979 \pm 0,018$	$0,963 \pm 0,013$	$0,957 \pm 0,01$ 1*	$0,978 \pm 0,011$ 2* 3*
ОРЭ, % гемолиза	$15,4 \pm 3,84$	$9,51 \pm 2,00$	$8,12 \pm 1,71$	$8,09 \pm 1,51$

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

Воздействие 7 сеансов СУВ вызвало у зрелых и старых крыс изменение газового состава периферической крови (таб. 4.1.2.). У зрелых крыс наблюдалось повышение парциального давления кислорода крови (pO_2) на 13,6% ($p<0,01$), насыщения крови кислородом (SAT) на 26,6% ($p<0,05$) и снижение парциального давления углекислого газа крови (pCO_2) на 14,2% ($p<0,001$), общего CO_2 плазмы (TCO_2) на 8,4% ($p<0,05$) относительно соответствующих показателей зрелых интактных животных. У старых крыс снижалось парциальное давление углекислого газа крови на 6,1% ($p<0,05$), наблюдалась тенденция к повышению насыщения крови кислородом (SAT) (на 4,9%). При этом показатели pH и компоненты бикарбонатного буфера периферической крови старых и зрелых крыс существенно не изменялись.

Таблица 4.1.2.

Показатели КОС периферической крови у старых и зрелых крыс после воздействия 7 сеансов СУВ, $M \pm m$, $n = 5$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые СУВ	Старые Контроль	Старые СУВ
№ группы	1	2	3	4
pH	$7,27 \pm 0,007$	$7,28 \pm 0,01$	$7,29 \pm 0,009$	$7,31 \pm 0,009$
pO_2 , мм.рт.ст	$30,2 \pm 1,07$	$34,3 \pm 1,71$ 1**	$31,8 \pm 1,86$	$30 \pm 1,84$
SAT, %	$47 \pm 3,23$	$59,5 \pm 3,3$ 1*	$51 \pm 1,37$	$53,5 \pm 4,38$
pCO_2 , мм.рт.ст.	$73,1 \pm 1,79$	$62,7 \pm 1,49$ 1***	$65,6 \pm 1,15$ 1**	$61,6 \pm 1,44$ 3*
TCO_2 , ммоль/л	$33,4 \pm 0,9$	$30,6 \pm 0,82$ 1*	$32,2 \pm 0,72$	$32,4 \pm 0,74$

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

В лейкоцитарной формуле у зрелых и старых животных после СУВ изменений в соотношении лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы не обнаружено, что свидетельствует об отсутствии у данного воздействия

стрессирующего влияния на организм (Гаркави Л. Х. с соавт., 1976; Караш Ю. М. с соавт., 1988).

В миелограмме зрелых животных после сеансов СУВ происходило повышение содержания миелоидных клеток на 5,9% ($p<0,05$) и снижение лимфоидных клеток на 52% ($p<0,001$) относительно контрольных значений (таб. 4.1.3.). Тенденция к снижению у зрелых крыс соотношения лейко/эритро (на 21%) относительно контрольных значений может свидетельствовать в пользу активации у них эритропоэза. В миелограмме старых животных после воздействия сеансов СУВ наблюдалась тенденция к повышению соотношения лейко/эритро (на 10,8%) относительно значения соответствующего показателя старых интактных животных.

Таблица 4.1.3.

Морфологический состав костного мозга у старых и зрелых крыс после воздействия 7 сеансов СУВ, $M\pm m$, $n = 5$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые СУВ	Старые Контроль	Старые СУВ
№ группы	1	2	3	4
Эритроидные клетки, %	28,75 $\pm$ 1,97	33,30 $\pm$ 1,72	28,88 $\pm$ 3,75	26,08 $\pm$ 3,41
Миелоидные клетки, %	60,28 $\pm$ 1,32	63,85 $\pm$ 0,45 1*	66,00 $\pm$ 3,79	68,75 $\pm$ 3,33
Моноцитарные клетки, %	0,316 $\pm$ 0,117	0,088 $\pm$ 0,061	0,308 $\pm$ 0,115	0,114 $\pm$ 0,076
Лимфоидные клетки, %	8,097 $\pm$ 0,589	3,907 $\pm$ 0,137 1***	4,333 $\pm$ 0,495	4,596 $\pm$ 0,531
Соотношение лейко/эритро	2,555 $\pm$ 0,291	2,023 $\pm$ 0,134	2,813 $\pm$ 0,587	3,117 $\pm$ 0,470 2*

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

У зрелых крыс воздействие 7 сеансов СУВ вызвало снижение в сыворотке крови светосуммы ХЛ на 15,9% ($p<0,05$), амплитуды ХЛ – на 17,9% ($p<0,05$), содержания ДК – на 10,4% ($p<0,01$) и уменьшение КИОЛ на 14,3% ($p<0,01$)

относительно соответствующих показателей зрелых интактных животных (таб. 4.1.4.). При этом у зрелых крыс активность пероксидазы эритроцитов возрастала на 9,2% ($p<0,05$), наблюдалась тенденция к повышению активности каталазы эритроцитов (на 12%) и церулоплазмينا сыворотки крови (на 5%). В результате повышения активности антиокислительных ферментов у зрелых крыс КАОА крови увеличился относительно контрольных значений на 12,2% ($p<0,05$).

Таблица 4.1.4.

Показатели ПОЛ и АОА периферической крови у зрелых и старых крыс после воздействия 7 сеансов СУВ, $M\pm m$, $n = 19$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые СУВ	Старые контроль	Старые СУВ
№ группы	1	2	3	4
Светосумма ХЛ сыворотки крови, отн. ед./г липидов	16645±835	14003±738 1*	16223±1314	16514±1053 2*
Амплитуда ХЛ сыворотки крови, отн. ед./г липидов	177,4±10,13	145,7±6,79 1*	193,1±20,7	171,7±13,16
ДК сыв. крови, мкмоль/г.липидов	3,36±0,099	3,01±0,057 1**	3,24±0,107	3,32±0,091 2**
КПОЛ сыворотки крови	1,12±0,037	0,96±0,032 1**	1,17±0,086	1,11±0,05 2*
Каталаза крови, мккат/г Нб	12±0,74	13,5±0,53	13,9±0,99	12,6±0,89
Пероксидаза крови, мккат/г Нб	25,1±0,71	27,4±0,8 1*	29±1,33 1*	25,2±0,62 2* 3**
Церулоплазмин сыв. крови, мг/л	300±20	315±30	367,5±20 1*	415±25 2*
КАОА крови	0,87±0,026	0,976±0,048 1*	1,048±0,036 1***	1,028±0,043

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

У старых крыс, в отличие от зрелых, воздействие 7 сеансов СУВ не оказало заметного влияния на состояние ПОЛ и АОА в периферической крови.

Из достоверных изменений у старых крыс после воздействия СУВ наблюдалось только снижение активности пероксидазы эритроцитов на 13,1% ($p<0,01$) относительно уровня этого показателя у старых интактных животных.

В миелокариocyтах старых животных после воздействия 7 сеансов СУВ амплитуда ХЛ уменьшилась на 19,9% ($p<0,05$), количество ДК снизилось на 21,2% ($p<0,001$), МДА – на 29% ($p<0,05$), наблюдалась тенденция к уменьшению светосуммы ХЛ (на 16%), КПОЛ снизился на 20,2% ($p<0,01$) относительно соответствующих показателей старых интактных животных (таб. 4.1.5.). У зрелых крыс после сеансов СУВ в миелокариocyтах уровень ПОЛ по исследуемым показателям существенно не изменялся.

В печени крыс разного возраста после воздействия 7 сеансов СУВ наблюдалось уменьшение ряда показателей ПОЛ, причем у старых крыс оно было более выражено, чем у зрелых животных. У зрелых крыс после воздействия СУВ в печени происходило снижение амплитуды ХЛ на 10,3% ($p<0,05$), наблюдалась тенденция к уменьшению светосуммы ХЛ (на 12%) и количества МДА (на 14,5%), при этом КПОЛ снизился на 9,8% ($p<0,05$) относительно соответствующих показателей зрелых интактных животных. В печени старых крыс после воздействия сеансов СУВ происходило снижение амплитуды ХЛ на 20,9% ($p<0,05$), количества ДК – на 3,8% ($p<0,01$), наблюдалась тенденция к уменьшению светосуммы ХЛ (на 13,9%) и количества МДА (на 11,1%), при этом КПОЛ снизился на 10,7% ($p<0,05$) относительно соответствующих показателей старых интактных животных (таб. 4.1.5.).

Таким образом, воздействие СУВ не оказало заметного влияния на гематологические показатели зрелых и старых животных. Повышение количества ретикулоцитов в периферической крови и тенденция к снижению соотношения лейко/эритро в миелограмме зрелых крыс может свидетельствовать о способности углекислого газа активировать эритропоэз, что подтверждается работами М.Ф. Гулого (1978, 1997). Однако в периферической крови зрелых крыс после СУВ отсутствовали изменения в содержании эритроцитов и гемоглобина. Возможно, это связано с тем, что

Таблица 4.1.5.

Показатели ПОЛ и АОА миелокариоцитов и гомогената печени у зрелых и старых крыс после воздействия 7 сеансов СУВ, $M \pm m$, $n = 19$

Название группы	Зрелые контроль	Зрелые СУВ	Старые Контроль	Старые СУВ
№ группы	1	2	3	4
Светосумма ХЛ миелокариоцитов, отн. ед./г липидов	14906 $\pm$ 1061	15597 $\pm$ 1359	15795 $\pm$ 1200	12658 $\pm$ 788 3*
Амплитуда ХЛ миелокариоцитов, отн. ед./г липидов	145,4 $\pm$ 9,76	146,1 $\pm$ 13,77	149,7 $\pm$ 11,54	125,7 $\pm$ 9,86
ДК миелокариоцитов, мкмоль/г липидов	0,414 $\pm$ 0,015	0,441 $\pm$ 0,031	0,466 $\pm$ 0,022 1*	0,367 $\pm$ 0,014 2* 3***
МДА миелокариоцитов, нмоль/г липидов	0,650 $\pm$ 0,037	0,751 $\pm$ 0,042	0,649 $\pm$ 0,07	0,461 $\pm$ 0,042 2*** 3*
КПОЛ миелокариоцитов	0,746 $\pm$ 0,031	0,792 $\pm$ 0,036	0,764 $\pm$ 0,048	0,61 $\pm$ 0,03 2*** 3*
Пероксидаза миелокариоцитов, мккат/г белка	0,842 $\pm$ 0,056	0,924 $\pm$ 0,058	0,648 $\pm$ 0,052 1*	0,651 $\pm$ 0,064 2**
Светосумма ХЛ печени, отн. ед./г липидов	2308 $\pm$ 200	2031 $\pm$ 267	1955 $\pm$ 282	1684 $\pm$ 220
Амплитуда ХЛ печени, отн. ед./г липидов	114,5 $\pm$ 8,03	102,7 $\pm$ 7,02 1*	102,1 $\pm$ 5,73	80,8 $\pm$ 7,28 2* 3*
ДК печени, мкмоль/г липидов	2,05 $\pm$ 0,02	2,02 $\pm$ 0,019	2,12 $\pm$ 0,028 1*	2,04 $\pm$ 0,018 3**
МДА печени, нмоль/г липидов	2,97 $\pm$ 0,258	2,54 $\pm$ 0,194	3,32 $\pm$ 0,273	2,95 $\pm$ 0,212
КПОЛ печени	1,02 $\pm$ 0,023	0,92 $\pm$ 0,028 1*	1,03 $\pm$ 0,031	0,92 $\pm$ 0,049 3*
Пероксидаза печени, мккат/г белка	0,248 $\pm$ 0,021	0,265 $\pm$ 0,017	0,233 $\pm$ 0,011	0,21 $\pm$ 0,011 2*

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает порядковый номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

воздействие СУВ вызвало у зрелых крыс повышение в крови содержания кислорода. В результате отсутствия потребности в дополнительных переносчиках кислорода, часть эритроцитов периферической крови могла депонироваться в кровозапасающие органы или разрушалась в селезенке.

Повышение содержания кислорода и снижение углекислого газа в периферической крови зрелых крыс после СУВ, вероятно, связано с развитием адаптации к прерывистой гиперкапнии в виде повышенной активности дыхательного центра, гипервентиляции легких, увеличения кровоснабжения и усиленного выведения углекислого газа из организма (Маршак М.Е., 1969; Сулимо-Самуйлло Э.С., 1971; Гулый М.Ф., 1978).

У старых крыс в периферической крови под действием СУВ наблюдалось уменьшение парциального давления углекислого газа. Менее выраженные изменения газового состава периферической крови старых крыс, по сравнению со зрелыми крысами, могут быть связаны со снижением адаптационно-приспособительных возможностей дыхательной и сердечно-сосудистой системы старых животных, а также с уменьшением у них чувствительности дыхательного центра к действию гиперкапнии (Дроздова И.Л., 1971; Коркушко О.В. с соавт., 1980; Колчинская А. З., 1981).

Полученные результаты свидетельствуют о способности углекислого газа влиять на процессы ПОЛ и АОО в организме животных разного возраста. В ходе исследования было обнаружено снижение под действием СУВ показателей ПОЛ в периферической крови и печени зрелых животных и в миелокариocyтах и печени старых животных. У зрелых животных в периферической крови воздействие СУВ вызывало повышение активности антиокислительных ферментов.

Различное влияние СУВ на процессы ПОЛ в системе крови крыс зрелого и старого возраста, по-видимому, связано с наличием у углекислого газа нескольких опосредованных механизмов действия на ПОЛ, эффективность которых имеет возрастную зависимость.

Для выявления и подтверждения этих механизмов была проведена однократная кровопотеря. Необходимость исследования механизмов действия СУВ на ПОЛ в условиях кровопотери была также обусловлена относительно низкой достоверностью и небольшой величиной полученных различий в условиях нормы. Результаты этих исследований представлены в следующем разделе.

4.2. Исследование влияния «сухих» углекислых ванн на показатели перекисного окисления липидов и антиокислительной активности в периферической крови, миелокариocyтах и печени зрелых и старых животных в условиях постгеморрагической анемии

Установлено, что СУВ в условиях кровопотери оказывают влияние на процессы ПОЛ и АОА в организме зрелых и старых животных.

В воздействии СУВ на показатели ПОЛ и АОА системы крови крыс разного возраста в условиях кровопотери и без нее наблюдалось некоторое сходство. Так, например, у зрелых крыс, которым была проведена кровопотеря и курс СУВ, в сыворотке крови уменьшилось содержание ДК на 13,9% ($p < 0,05$), светосумма и амплитуда ХЛ имела тенденцию к снижению (на 6,3%, 16% соответственно), в результате КПОЛ снизился на 14,1% ($p < 0,05$), по сравнению с соответствующими показателями зрелых крыс в условиях кровопотери (таб. 4.2.1.). У зрелых крыс в условиях кровопотери после курса СУВ в периферической крови возросла активность пероксидазы эритроцитов на 32,7% ($p < 0,05$), КАОА повышался на 28,5% ($p < 0,01$) по сравнению с соответствующими показателями зрелых крыс в условиях кровопотери. В миелокариocyтах старых крыс после кровопотери и курса СУВ содержание МДА уменьшалось на 24,3% ($p < 0,05$), ДК на – 21,3% ($p < 0,01$). КПОЛ снизился на 20,4% ($p < 0,05$) относительно соответствующих показателей старых крыс в условиях кровопотери (таб. 4.2.2.).

Таблица 4.2.1.

Показатели ПОЛ и АОА периферической крови зрелых и старых крыс через 5 суток после кровопотери при воздействии СУВ (7 сеансов), $M \pm m$, $n = 6$

Возраст	Зрелые крысы			Старые крысы		
Название группы	Контроль	Кровопотеря	Кровопотеря+СУВ	Контроль	Кровопотеря	Кровопотеря+СУВ
№ группы	1	2	3	4	5	6
Светосумма ХЛ сыв-ки крови, отн. ед./г липидов	16645±835	13213±1040 1*	12374±384 1**	16223±1314	14405±1666	16405±1393,6 3*
Амплитуда ХЛ сыв-ки крови, отн. ед./г липидов	179,3±8,82	142,7±10,77 1*	119,8±8,97 1***	157±12,94	143,8±16,62	168,5±15,98 3*
ДК сыв. крови, мкмоль/г липидов	3,36±0,099	3,37±0,151	2,9±0,138 1* 2*	3,24±0,107	3,11±0,136	3,59±0,11 3** 5*
КПОЛ сыворотки крови	1,13±0,032	0,99±0,046 1*	0,85±0,034 1*** 2*	1,07±0,068	0,96±0,071	1,11±0,07 3**
Каталаза крови, мккат/г Hb	12,1±0,65	14,9±1,15 1*	17,5±2,14 1**	14,6±0,98 1*	12,4±0,54	16,4±0,67 4* 5***
Пероксидаза крови, мккат/г Hb	25,2±0,69	22,0±1,70	29,2±1,78 2*	29±1,31 1*	30,3±1,75 2*	22,6±3,26 4* 5*
Церулоплазмин сыв. крови, мг/л	300±12,5	335±17,5	290±57,5	377,5±20,0 1**	437,5±22,5 2** 4*	537,5±37,5 3** 4*** 5*
КАОА крови	0,86±0,024	0,839±0,039	1,078±0,051 1*** 2**	1,014±0,03 1***	1,12±0,043 2*** 4*	1,299±0,080 4* 5*

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Таблица. 4.2.2.

Некоторые показатели ПОЛ миелокариоцитов и печени зрелых и старых крыс через 5 суток после кровопотери при воздействии СУВ (7 сеансов), $M \pm m$, $n = 6$

Возраст	Зрелые крысы			Старые крысы		
Название группы	Контроль	Кровопотеря	Кровопотеря +СУВ	Контроль	Кровопотеря	Кровопотеря +СУВ
№ группы	1	2	3	4	5	6
ДК миелокариоцитов, мкмоль/г липидов	0,428±0,019	0,488±0,036	0,439±0,045	0,448±0,024	0,483±0,028	0,38±0,011 5**
МДА миелокариоцитов, нмоль/г липидов	0,63±0,038	0,68±0,071	0,898±0,053 1*** 2*	0,728±0,027 1*	0,768±0,056 4*	0,581±0,054 4* 5*
КПОЛ миелокариоцитов	1,06±0,037	1,02±0,085	1,04±0,02	1,15±0,036	1,08±0,074	0,86±0,032 3*** 4*** 5*
Светосумма ХЛ печени, отн. ед./г липидов	2308±200,4	3134±246,9 1*	2858±268,9	1778±240,6	2730±131,2 4*	3788±565,6 4**
Амплитуда ХЛ печени, отн. ед./г липидов	106,3±22,52	132,7±29,59	174,9±22,94 1* 2*	106,5±26,17	92,4±17,27	170,7±30,91 5*
ДК печени, мкмоль/г липидов	2,04±0,02	2±0,015	2,1±0,071	2,12±0,029 1*	2,06±0,021	2,08±0,053
МДА печени, нмоль/г липидов	2,59±0,154	1,96±0,133 1*	2,93±0,544	2,87±0,329	3,03±0,34 2*	3,74±0,53
КПОЛ печени	0,974±0,08	0,973±0,11	1,089±0,048	1,025±0,103	1,042±0,051	1,451±0,092 3** 4* 5*

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

Наблюдаемые изменения ПОЛ и АОА свидетельствуют о сохранении антиоксидантных эффектов СУВ в периферической крови зрелых и миелокариоцитах старых крыс в условиях кровопотери.

В то же время, при кровопотери были обнаружены отличия в воздействии СУВ на процессы ПОЛ и АОА в организме зрелых и старых животных. Например, у старых крыс в условиях кровопотери после курса СУВ в периферической крови АОА повышалась: содержание церулоплазмينا увеличилось на 22,9% ($p<0,05$), активность каталазы эритроцитов увеличилась на 32,3% ($p<0,05$), КАОА – на 16,1% ($p<0,05$) по сравнению с соответствующими показателями старых крыс в условиях кровопотери. В печени старых крыс при действии СУВ в условиях кровопотери происходила активация ПОЛ: светосумма ХЛ увеличивалась на 33,6% ($p<0,05$) (кровопотеря – $2049\pm132,4$, кровопотеря+СУВ – $2738\pm237,1$), амплитуда ХЛ на – 64,2% ($p<0,01$) (кровопотеря – $60,9\pm9,65$, кровопотеря+СУВ – $100\pm6,19$), количество МДА повышалось на 50,2% ($p<0,05$) (кровопотеря – $2,45\pm0,086$, кровопотеря+СУВ – $3,68\pm0,372$), КПОЛ возрастал на 46,6% ($p<0,01$) (кровопотеря – $0,88\pm0,055$, кровопотеря+СУВ – $1,29\pm0,104$) относительно соответствующих показателей старых крыс в условиях кровопотери. В печени зрелых крыс условиях кровопотери при действии СУВ наблюдалась тенденция к повышению всех исследуемых показателей ПОЛ (по показателю КПОЛ в среднем на 11,8%) относительно значений соответствующих показателей зрелых крыс в условиях кровопотери.

Таким образом, обнаруженное нами ранее антиоксидантное действие СУВ на периферическую кровь зрелых крыс и миелокариоциты старых крыс получило подтверждение и в условиях кровопотери. Различия в действии СУВ на процессы ПОЛ и АОА в организме интактных зрелых и старых животных и в условиях кровопотери могут быть связаны с участием углекислого газа в регуляции регенерации периферической крови.

СУВ замедляют процесс восстановления в периферической крови количества эритроцитов и гемоглобина после кровопотери у зрелых крыс и, наоборот, ускоряют этот процесс у старых крыс. Так, если у зрелых крыс через 5 суток после кровопотери количество эритроцитов и гемоглобина достоверно не отличалось от соответствующих показателей зрелых интактных крыс, то у зрелых крыс, после кровопотери и курса СУВ количество эритроцитов было ниже на 22,5% ($p < 0,001$) (контроль – $8,57 \pm 0,15$, кровопотеря+СУВ – $6,64 \pm 0,36$), гемоглобина – на 25,6% ($p < 0,001$) (контроль – $139 \pm 2,7$, кровопотеря+СУВ – $103 \pm 4,9$) по сравнению с соответствующими показателями зрелых интактных крыс и ниже соответствующих показателей зрелых крыс в условиях кровопотери (эритроциты на – 17,6%, $p < 0,01$, гемоглобин на – 22,2%, $p < 0,001$).

У старых крыс через 5 суток после кровопотери, в отличие от зрелых крыс с кровопотерей, гематологические показатели не восстанавливались, эритроцитов было меньше на 22,2% ($p < 0,001$) (контроль – $7,81 \pm 0,14$, кровопотеря – $6,08 \pm 0,46$), гемоглобина на – 19,3% ($p < 0,001$) (контроль – $126 \pm 1,9$, кровопотеря – $101,8 \pm 5,9$) чем у старых интактных животных. В условиях действия СУВ у старых крыс через 5 суток после кровопотери по сравнению со старыми крысами, подвергнутыми кровопотере, в периферической крови наблюдалась тенденция к повышению числа эритроцитов на 16,4% (кровопотеря+СУВ – $7,08 \pm 0,23$) и увеличение количества гемоглобина на 14,3% ($p < 0,05$) (кровопотеря+СУВ – $116,4 \pm 3,2$).

Мы предполагаем что, в регуляции гемопоэза в этих условиях у зрелых и старых крыс участвовало несколько механизмов действия углекислого газа, обнаруженных нами в исследованиях, а также описанных в литературе (Маршак М.Е., 1973; Гулый М.Ф., 1978, 1997; Царфис П.Г. с соавт, 1991; Сергеев О.С., 1996).

Важную роль в активации гемопоэза при кровопотере играет гипоксия, которая способствует повышению в периферической крови уровня ПОЛ, снижению резистентности эритроцитов и образованию гемопоэзиндуцирующих

веществ (глава 3), (Мещанинов В.Н., 1983, 1999; Ястребов А. П. с соавт., 1988; Калиман П.А. с соавт., 1997; Гольдберг Е.Д. с соавт., 1997).

У зрелых крыс, которым была проведена кровопотеря, воздействие СУВ вызвало в периферической крови повышение парциального давления кислорода крови (pO_2) на 34,4% ($p<0,01$) (кровопотеря – $28,2\pm4,18$, кровопотеря+СУВ – $40,6\pm3,59$), снижение уровня ПОЛ (по показателю КПОЛ) на 14,1% ($p<0,05$) (кровопотеря – $0,99\pm0,046$, кровопотеря+СУВ – $0,85\pm0,034$), и увеличение ОРЭ на 73% ($p=0,05$) (ОРЭ, % гемолиза: кровопотеря – $2,11\pm0,951$, кровопотеря+СУВ – $0,57\pm0,182$) относительно соответствующих значений зрелых крыс в условиях кровопотери. Количество ретикулоцитов у зрелых крыс, получавших и не получавших курс СУВ, через 5 суток после кровопотери значительно превышало соответствующие значения зрелых интактных крыс на 407,7% ($p<0,001$) и на 399,6% ($p<0,001$) соответственно. При этом в миелограмме зрелых животных, получавших курс СУВ, через 5 суток после кровопотери соотношение лейко/эритро было меньше на 29% ($p<0,05$) (кровопотеря – $2,301\pm0,190$, кровопотеря+СУВ – $1,631\pm0,144$) по сравнению со значением соответствующего показателя зрелых крыс в условиях кровопотери (без СУВ), что указывает в пользу более значительной активации у них эритропоэза.

Наблюдаемые под действием СУВ изменения в системе крови зрелых крыс после кровопотери могут свидетельствовать о более поздней активации у них гемопоэза и замедлении скорости восстановления в периферической крови исходного уровня эритроцитов и гемоглобина.

У старых крыс действие СУВ в условиях кровопотери (как и без кровопотери) не вызывало в периферической крови повышение содержания кислорода (pO_2) (кровопотеря – $30,4\pm0,71$, кровопотеря+СУВ – $27,4\pm1,56$) и снижение уровня ПОЛ (тенденция к повышению на 15,6% по показателю КПОЛ: кровопотеря – $0,96\pm0,071$, кровопотеря+СУВ – $1,11\pm0,066$). При этом у старых крыс получавших курс СУВ, через 5 суток после кровопотери ОРЭ была

снижена на 188% ($p < 0,05$) (кровопотеря – $1,06 \pm 0,214$, кровопотеря+СУВ – $3,05 \pm 0,755$) по сравнению с соответствующим показателем старых животных с кровопотерей на этот срок.

Наблюдаемое под действием СУВ снижение ПРЭ у старых крыс могло способствовать гемолизу эритроцитов и образованию гемопоэзстимулирующих веществ. Ускоренное восстановление в периферической крови количества эритроцитов и гемоглобина под действием СУВ, возможно, было связано со стимулирующим влиянием углекислого газа на костномозговое кроветворение и активацию им в гемопоэтических клетках энергетических и синтетических процессов (Маршак М.Е., 1969; Гулый М.Ф., 1978, 1997).

Таким образом, результаты, полученные при воздействии используемого режима СУВ на животных в условиях кровопотери подтверждают наличие у углекислого газа антиоксидантного эффекта в периферической крови зрелых и миелокариоцитах старых животных.

В ходе проведенных исследований было установлено, что животные, получавшие и не получавшие курс СУВ, через 5 суток после кровопотери находились на разных стадиях восстановления периферической крови, имели разную активность эритропоэза и содержание в крови кислорода. Наличие этих фактов не позволило нам в полной мере связывать повышение некоторых показателей ПОЛ у зрелых и старых животных с наличием у углекислого газа прооксидантного действия.

Для выяснения обстоятельства, оказывает ли углекислый газ прямое влияние на процессы ПОЛ в миелокариоцитах животных, или действие его опосредовано через другие механизмы, были проведены исследования влияния различных концентраций углекислого газа на миелокариоциты в условиях *in vitro*. Полученные результаты представлены в следующем разделе.

4.3. Исследование влияния различных концентраций углекислого газа на процессы перекисного окисления липидов в миелокариоцитах зрелых и старых крыс при инкубации *in vitro*

Для исследования влияния различных концентраций углекислого газа на миелокариоциты зрелых и старых крыс в экспериментах *in vitro* использовались газовые смеси с возрастающей концентрацией углекислого газа (от 0,03% до 75%, интервал 5%) и стандартным содержанием кислорода (21%). Для обсуждения полученных результатов мы выделили несколько концентраций углекислого газа (0%, 5%, 10%, 35%, 55%, 70%), воздействие которых вызвало наиболее интересные с нашей точки зрения изменения исследуемых показателей ПОЛ (таб.4.3.1.).

Воздействие газовой смеси с 5% содержанием углекислого газа не оказало заметного влияния на процессы ПОЛ в миелокариоцитах зрелых крыс. Повышение концентрации углекислого газа до 10% вызвало в миелокариоцитах зрелых крыс увеличение светосуммы ХЛ на 46,8% ($p<0,05$), амплитуды ХЛ – на 63,9% ($p<0,01$), КПОЛ – на 31% ($p<0,05$) по сравнению с соответствующими контрольными значениями миелокариоцитов зрелых крыс (при воздействии газовой смеси без добавления углекислого газа). Увеличение концентрации углекислого газа в газовой смеси способствовало дальнейшему повышению показателей ПОЛ в миелокариоцитах зрелых крыс. Максимальное значение светосуммы ХЛ и амплитуды ХЛ миелокариоцитов зрелых крыс было достигнуто при 35% содержании углекислого газа в газовой смеси (больше контрольного значения на 167%, $p<0,001$ и на 177%, $p<0,001$ соответственно). Максимальное повышение концентрации ДК в миелокариоцитах зрелых крыс наблюдалось при 70% содержании углекислого газа в газовой смеси (больше контрольного значения на 44,6%, $p<0,01$). В миелокариоцитах контрольной пробы старых крыс (газовая смесь без добавления углекислого газа) уровень ПОЛ по показателю КПОЛ был выше на 15,8% ($p<0,05$) относительно соответствующего показателя контрольной пробы зрелых крыс.

Воздействие газовой смеси с 5% содержанием углекислого газа на миелокариоциты старых крыс вызвало тенденцию, а с 10% содержанием углекислого газа – снижение показателей ПОЛ: светосуммы ХЛ на 26% ($p<0,05$), КПОЛ – на 13% ($p<0,05$) относительно соответствующих показателей контрольной пробы старых крыс. Дальнейшее увеличение концентрации углекислого газа способствовало повышению показателей ПОЛ в миелокариоцитах старых крыс.

Максимальное значение светосуммы ХЛ и амплитуды ХЛ миелокариоцитов старых крыс было достигнуто при 55% содержании углекислого газа в газовой смеси (больше контрольного значения на 77,8%, $p<0,05$ и на 109,5%, $p<0,05$ соответственно). Максимальное повышение концентрации ДК в миелокариоцитах старых крыс наблюдалось при 70% содержании углекислого газа в газовой смеси (больше контрольного значения на 23%, $p<0,05$).

Таким образом, воздействие на миелокариоциты зрелых крыс газовой смеси, содержащей 10% углекислого газа и выше, вызывает повышение показателей ПОЛ относительно контроля. У старых крыс воздействие газовой смеси с 10% содержанием углекислого газа вызывает снижение в миелокариоцитах показателей ПОЛ, дальнейшее увеличение концентрации углекислого газа в смеси вызывает повышение показателей ПОЛ.

Полученные результаты могут свидетельствовать о прямом влиянии углекислого газа на процессы ПОЛ в миелокариоцитах старых и зрелых животных.

Таблица 4.3.1.

Изменение показателей миелокариоцитов зрелых и старых крыс после инкубации их с газовыми смесями с различными концентрациями углекислого газа, $M \pm m$, $n = 6$

Возраст	Миелокариоциты зрелых крыс					Миелокариоциты старых крыс				
Название группы	0% CO ₂	10% CO ₂	35% CO ₂	55% CO ₂	70% CO ₂	0% CO ₂	10% CO ₂	35% CO ₂	55% CO ₂	70% CO ₂
№ группы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Светосумма ХЛ, отн. ед./г липидов	11676± 461	17143± 2061 1*	31169± 4026 1*** 2**	29099± 2750 1*** 2**	19570± 2739 1* 3* 4*	11553± 875	8565± 894 2** 6*	13218± 866 3** 7**	20541± 3599 6* 7*	14633± 1628 7*
Амплитуда ХЛ, отн. ед./г липидов	133,3± 5,0	218,4± 22,0 1**	368,8± 38,7 1*** 2**	344,8± 36,2 1*** 2*	220,9± 27,2 1* 3* 4*	112,4± 9,6	89,8± 8,1 2***	148,9± 11,8 3*** 6* 7**	235,5± 47,1 6* 7*	162,2± 17,6 6* 7**
ДК, мкмоль/г липидов	9,69± 0,16	9,53± 0,69	10,90± 0,90	11,08± 1,81	14,00± 1,12 1** 2**	11,93± 1,24	11,09± 0,77	12,96± 0,56	13,93± 0,71 7*	14,67± 0,66 6* 7**
КПОЛ	0,655± 0,017	0,858± 0,73 1*	1,378± 0,125 1*** 2**	1,308± 0,101 1*** 2**	1,027± 0,104 1**	0,758± 0,031 1*	0,656± 0,035 2* 6*	0,809± 0,042 3** 7*	1,069± 0,135 6* 7*	0,907± 0,062 7**

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает порядковый номер группы, с которой произведено сравнение.

Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами:

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

4.4. Исследование влияния «сухих» углекислых ванн на показатели перекисного окисления липидов и антиокислительной активности в периферической крови пациентов в условиях возрастной инволюции

Воздействие СУВ не оказало заметного влияния на гематологические показатели пациентов зрелого, пожилого и старческого возраста исследуемых групп, исключением было повышение количества ретикулоцитов лиц у пожилого и старческого возраста на 75% ($p < 0,05$) относительно значений до воздействия СУВ (таб. 4.4.1.). В контрольных группах пациентов зрелого, пожилого и старческого возраста во время исследования гематологические показатели достоверно не изменялись. После воздействия СУВ у пациентов зрелого возраста происходило повышение ОРЭ на 52,6% ($p < 0,05$), наблюдалась тенденция к повышению ПРЭ (на 50,4%) относительно соответствующих значений до воздействия СУВ. У лиц пожилого и старческого возраста после воздействия СУВ наблюдалась тенденция к снижению ПРЭ и ОРЭ относительно соответствующих значений до воздействия СУВ. В контрольных группах пациентов зрелого, пожилого и старческого возраста во время исследования резистентность эритроцитов существенно не изменялась.

После воздействия СУВ у пациентов зрелого возраста в периферической крови происходило снижение pCO_2 на 3,3% ($p < 0,05$), TCO_2 – на 6,3% ($p < 0,05$), а так же отмечалась тенденция к увеличению pO_2 (на 11%) относительно соответствующих показателей до воздействия СУВ (таб. 4.4.2.). У пациентов пожилого и старческого возраста после проведения курса СУВ в периферической крови наблюдалось повышение pO_2 на 20% ($p < 0,001$), SAT – на 7,2% ($p < 0,01$) и снижение pCO_2 на 3% ($p < 0,05$) по отношению к исходным значениям этих показателей. В обеих контрольных группах изменения показателей КОС носили менее выраженный и недостоверный характер.

У лиц зрелого возраста после воздействия СУВ в периферической крови наблюдалась тенденция к повышению светосуммы ХЛ (на 11,9%), амплитуды ХЛ (на 17,9%) и снижению ДК (на 7,6%) (таб. 4.4.3.). Повышение показателей

Таблица 4.4.1.

Гематологические показатели и резистентность эритроцитов периферической крови пациентов разного возраста до и после проведения курса сеансов СУВ, $M \pm m$, $n = 14$

Возраст	Зрелый				Пожилой и старческий			
Название группы	Контрольная до лечения	Контрольная после лечения	Исследуемая до лечения	Исследуемая после лечения	Контрольная до лечения	Контрольная после лечения	Исследуемая до лечения	Исследуемая после лечения
№ группы	1	2	3	4	5	6	7	8
Эритроциты, Т/л	4,51±0,21	4,48±0,15	4,55±0,08	4,36±0,14	4,31±0,18	4,39±0,14	4,33±0,17	4,42±0,15
Гемоглобин, г/л	142,7±7,9	146±3,9	143±2,5	141,0±6,0	139,7±6,2	143,5±4,1	145,6±4,6	143,4±4,0
Ретикулоциты, % от числа эритроц.	2,71±0,42	3,2±0,94	2,36±0,41	2,0±0,3	2,2±0,39	2,1±0,31	2,0±0,37	3,5±0,54 4* 6* 7*
Цветовой показатель	0,965±0,016	0,983±0,025	0,948±0,028	0,969±0,025	0,979±0,036	0,985±0,029	1,045±0,036 3*	0,981±0,032
ОРЭ, % гемолиза	16,77±3,61	11,53±2,12	23,00±4,58	10,89±2,38 3*	19,66±2,59	16,96±1,7	12,03±1,83 3*	12,89±1,58
ПРЭ, % гемолиза	1,01±0,15	1,50±0,50	1,31±0,38	0,65±0,16	1,30±0,33	1,37±0,30	1,16±0,16	1,54±0,29 4*

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Таблица 4.4.2.

Показатели КОС периферической крови пациентов разного возраста до и после проведения курса сеансов СУВ,
 $M \pm m$, $n=14$

Возраст	Зрелый				Пожилой и старческий			
Название группы	Контроль-ная до лечения	Контроль-ная после лечения	Исследуе-мая до лечения	Исследуе-мая после лечения	Контроль-ная до лечения	Контроль-ная после лечения	Исследуе-мая до лечения	Исследуе-мая после лечения
№ группы	1	2	3	4	5	6	7	8
pH	7,373 $\pm$ 0,009	7,369 $\pm$ 0,009	7,381 $\pm$ 0,009	7,380 $\pm$ 0,010	7,391 $\pm$ 0,008	7,391 $\pm$ 0,008	7,348 $\pm$ 0,014	7,403 $\pm$ 0,005 7*
pO ₂ , мм.рт.ст	68,68 $\pm$ 3,13	72,85 $\pm$ 2,98	64,78 $\pm$ 2,06	71,87 $\pm$ 3,51	63,88 $\pm$ 2,60	62,23 $\pm$ 2,12 2*	58,50 $\pm$ 3,00	70,16 $\pm$ 3,14 6* 7***
SAT, %	92,28 $\pm$ 0,75	92,96 $\pm$ 0,76	92,32 $\pm$ 0,90	93,10 $\pm$ 0,86	90,60 $\pm$ 1,04	91,08 $\pm$ 0,92	86,63 $\pm$ 2,62	92,83 $\pm$ 0,69 7**
pCO ₂ , мм.рт.ст.	43,70 $\pm$ 0,95	43,16 $\pm$ 0,89	43,44 $\pm$ 1,16	40,00 $\pm$ 1,22 3*	42,63 $\pm$ 1,41	43,97 $\pm$ 1,60	41,78 $\pm$ 0,99	40,52 $\pm$ 0,86 7*
TCO ₂ , ммоль/л	26,71 $\pm$ 0,50	25,70 $\pm$ 0,38 1*	26,76 $\pm$ 0,60	25,08 $\pm$ 0,46 3*	25,92 $\pm$ 0,38	27,43 $\pm$ 0,56 5*	24,85 $\pm$ 0,34	26,12 $\pm$ 0,47 7*

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Таблица 4.4.3.

Показатели ПОЛ периферической крови пациентов разного возраста до и после проведения курса сеансов СУВ,
 $M \pm m$, $n=14$

Возраст	Зрелый				Пожилой и старческий			
Название группы	Контроль- ная до лечения	Контроль- ная после лечения	Исследуе- мая до лечения	Исследуе- мая после лечения	Контроль- ная до лечения	Контроль- ная после лечения	Исследуе- мая до лечения	Исследуе- мая после лечения
№ группы	1	2	3	4	5	6	7	8
Светосумма ХЛ сыв. крови, отн. ед./г липидов	8394± 1380	8165± 1003	12524± 2789	14017± 2226 2*	10755± 1293	10968± 1539	23037± 4008 3* 5**	10676± 2907 7*
Амплитуда ХЛ сыв. крови, отн. ед./г липидов	77,3±13,4	78,7±11,0	114,5±21,9	135,1±18,9 2*	103,5±12,4	101,9±15,1	247,9±60,1 3* 5**	133,1±29,2
ДК сыв. крови мкмоль/г липидов	0,785± 0,068	0,710± 0,030	0,833± 0,049	0,770± 0,048	0,776± 0,056	0,875± 0,057 2*	0,820± 0,062	0,686± 0,046 6*
КПОЛ сыворотки крови /г липидов	0,597± 0,081	0,607± 0,071	0,748± 0,075	0,829± 0,095 2*	0,698± 0,073	0,765± 0,088	0,885± 0,176	0,548± 0,050 4* 6*

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Таблица 4.4.4.

Показатели АОА периферической крови пациентов разного возраста до и после проведения курса сеансов СУВ,
 $M \pm m$, $n=14$

Возраст	Зрелый				Пожилой и старческий			
Название группы	Контроль- ная до лечения	Контроль- ная после лечения	Исследуе- мая до лечения	Исследуе- мая после лечения	Контроль- ная до лечения	Контроль- ная после лечения	Исследуе- мая до лечения	Исследуе- мая после лечения
№ группы	1	2	3	4	5	6	7	8
Каталаза крови, мккат/г Нв	$1,78 \pm 0,14$	$1,47 \pm 0,13$ 1*	$2,10 \pm 0,07$	$1,78 \pm 0,09$ 2* 3*	$1,46 \pm 0,15$	$1,44 \pm 0,11$	$1,65 \pm 0,07$ 3**	$1,61 \pm 0,10$
Пероксидаза, крово, мккат/г Нв	$58,16 \pm 2,76$	$43,10 \pm 3,89$ 1**	$48,01 \pm 1,61$ 1**	$48,88 \pm 1,57$	$43,24 \pm 3,98$	$39,20 \pm 2,47$ 1**	$34,87 \pm 2,21$ 3***	$45,50 \pm 2,61$ 7**
АОА крови	$1,201 \pm$ $0,061$	$0,946 \pm$ $0,060$ 1**	$1,056 \pm$ $0,059$ 1*	$0,994 \pm$ $0,066$	$0,885 \pm$ $0,087$ 1**	$0,863 \pm$ $0,052$	$0,851 \pm$ $0,042$ 3*	$0,969 \pm$ $0,041$ 7*

Примечание: Цифра перед звездочкой обозначает номер группы, с которой произведено сравнение. Звездочкой отмечена достоверность различия показателей между сравниваемыми группами: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

ХЛ в периферической крови у зрелых пациентов было связано с тем, что они соотносились с количеством в крови общих липидов, которое при воздействии СУВ значительно снижалось (на 38,9%, $p < 0,05$) по сравнению со значением до воздействия. Без учета содержания общих липидов все исследуемые показатели ПОЛ периферической крови у зрелых пациентов после воздействия СУВ снижались: светосумма ХЛ – на 21,2% ($p > 0,05$), амплитуда ХЛ – на 20,6% ($p > 0,05$), ДК – на 37,6% ($p < 0,05$), КПОЛ – на 17,7% ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими показателями до воздействия. При этом у пациентов зрелого возраста после СУВ снижалась активность каталазы эритроцитов на 15,4% ($p < 0,05$), активность пероксидазы и значение КАОА не изменялись (таб. 4.4.4.). В контрольной группе у пациентов зрелого возраста на фоне пребывания в стационаре происходило снижение активности антиокислительных ферментов каталазы и пероксидазы эритроцитов периферической крови на 21,2% ($p < 0,01$) и 25,9% ($p < 0,01$) соответственно, существенных изменений в показателях ПОЛ периферической крови не наблюдалось.

У лиц пожилого и старческого возраста после воздействия СУВ в периферической крови светосумма ХЛ снизилась на 53,6% ($p < 0,05$), амплитуда ХЛ имела тенденцию к снижению на 46,3%, ДК – на 16,3%, КПОЛ – на 38,1% по сравнению с соответствующими показателями до воздействия. При этом у лиц пожилого и старческого возраста активность пероксидазы эритроцитов увеличивалась на 30,4% ($p < 0,05$), КАОА при этом возрастал на 13,9% ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений до воздействия СУВ. В контрольной группе пациентов пожилого и старческого возраста на фоне пребывания в стационаре существенные изменения в показателях ПОЛ и АОА периферической крови отсутствовали.

Таким образом, воздействие СУВ на пациентов зрелого, пожилого и старческого возраста не оказало заметного влияния на гематологические показатели крови. После сеансов СУВ у пациентов разного возраста в

периферической крови происходило снижение парциального давления углекислого газа и повышение содержания кислорода. При этом повышение содержания кислорода в крови у пациентов пожилого и старческого возраста было выражено значительнее, чем у пациентов зрелого возраста.

Снижение содержания ДК (с учетом и без учета содержания общих липидов) в периферической крови зрелых пациентов под воздействием СУВ свидетельствует о наличии антиоксидантного эффекта в действии углекислого газа. Возможно, снижение содержания общих липидов в периферической крови зрелых пациентов под воздействием СУВ, при котором происходило снижение показателей ПОЛ (без учета содержания общих липидов), также имело благоприятное воздействие на организм. Однако, наблюдаемая при этом тенденция к повышению индуцированных перекисью водорода показателей ХЛ крови с учетом общих липидов и снижение активности каталазы эритроцитов свидетельствуют о снижении уровня антиоксидантной защиты организма и могло носить неблагоприятный характер. У пациентов пожилого и старческого возраста после воздействия СУВ в периферической крови происходило снижение показателей ПОЛ и наблюдалась активация АОА. Эти изменения свидетельствуют о выраженном антиоксидантном действии СУВ на пациентов пожилого и старческого возраста и повышении у них устойчивости к действию неблагоприятных факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ К 4 ГЛАВЕ

В литературе имеются некоторые сведения об антиоксидантной роли углекислого газа, приводятся различные механизмы его влияния на процессы ПОЛ в организме животных и пациентов зрелого возраста. Среди описанных механизмов антиоксидантного действия углекислого газа есть те, в которых показано его прямое ингибирующее влияние на процессы ПОЛ (Львов С.Н.,

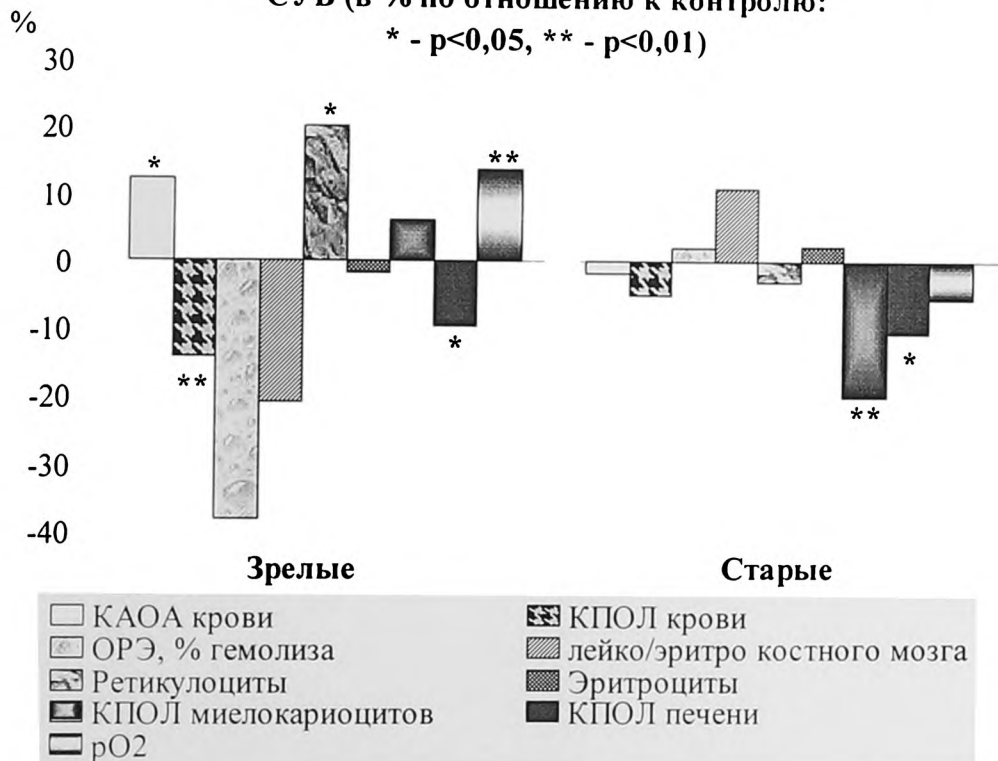
1995; Болевич С. с соавт., 1996). В ряде работ показана способность углекислого газа подавлять генерацию супероксидного анион-радикала в митохондриях (Клименко О.С. с соавт., 1980; Елисеева С.В. с соавт., 1996; Коган А.Х. с соавт., 1996) и генерацию фагоцитами активных форм кислорода (Болевич С. с соавт., 1996). Установлено, что углекислый газ, благодаря способности к активации дыхания и устранения в организме гипоксии (ведущего фактора в повышении уровня ПОЛ), также оказывает антиоксидантное действие (Львов С.Н., 1995).

В результате проведенных нами исследований в действии углекислого газа на процессы ПОЛ и АОА в системе крови и печени организма зрелого и старого возраста были выявлены некоторые возрастные закономерности.

Установлено, что СУВ вызывают в периферической крови у зрелых животных повышение АОА и снижение уровня ПОЛ (рис.4.1.). Подавление под действием СУВ процессов ПОЛ в периферической крови сохранялось у зрелых животных в условиях кровопотери (рис.4.2.). У пациентов зрелого возраста после СУВ в периферической крови также происходило снижение некоторых показателей ПОЛ. В старом организме антиоксидантное действие СУВ на периферическую кровь было обнаружено только у пациентов, при этом у них повышалась активность пероксидазы. У старых животных курс СУВ не изменял уровень ПОЛ в периферической крови.

Полученные результаты могут свидетельствовать о наличии у углекислого газа нескольких механизмов антиоксидантного влияния на периферическую кровь пациентов и животных разного возраста. Возможно, под действием углекислого газа в периферической крови имеет место замедление скорости автоускорения реакций ПОЛ (Львов С.Н., 1995) и снижение генерации фагоцитами активных форм кислорода (Болевич С. с соавт., 1996). Одним из механизмов антиоксидантного действия СУВ, по-видимому, является обнаруженная нами у зрелых животных и пациентов пожилого и старческого возраста активация в периферической крови антиоксидантных ферментов.

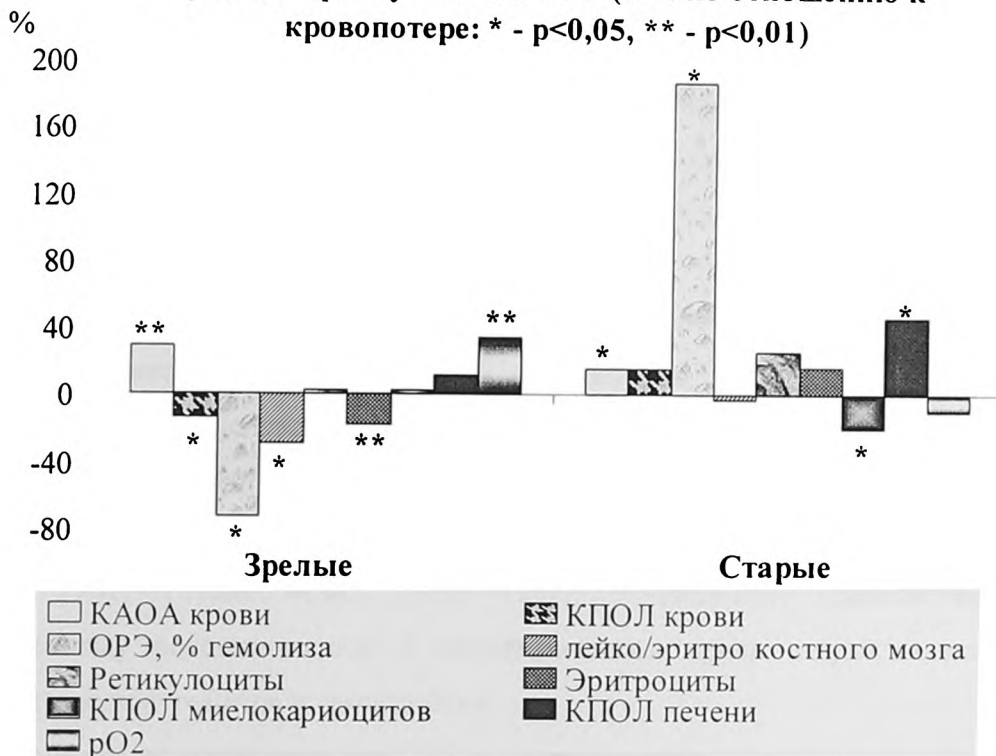
Рис. 4.1. Состояние ПОЛ и АОА системы крови и печени у зрелых и старых крыс после воздействия СУВ (в % по отношению к контролю:



На наш взгляд, одним из наиболее важных механизмов действия углекислого газа на процессы ПОЛ и АОА является его способность влиять на газовый состав периферической крови организма.

В результате воздействия СУВ в периферической крови пациентов зрелого, пожилого и старческого возраста происходило повышение содержания кислорода. Увеличивалось содержание кислорода под действием СУВ также в периферической крови зрелых животных (как при кровопотере, так и без нее). Возможным механизмом повышения содержания в крови кислорода могло быть увеличение под действием углекислого газа активности дыхательного центра, гипервентиляция легких и усиление кровообращения (Маршак М.Е., 1969; Судимо-Самуйлло Э.С., 1971; Гулый М.Ф., 1978).

Рис. 4.2. Состояние ПОЛ и АОА системы крови и печени у зрелых и старых крыс через 5 суток после кровопотери в условиях СУВ (в % по отношению к кровопотере: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$)



Учитывая, что гипоксия, возникающая при кровопотере (Середенко М.М., 1987) или в процессе возрастной инволюции (Коркушко О. В., 1980), способствует активации ПОЛ (глава 3) (Меерсон Ф.З. с соавт., 1982; Нагорнев С.И. с соавт, 1996; Марченко В.В. с соавт., 1996), повышение содержания кислорода в периферической крови животных и пациентов могло быть одним из механизмов антиоксидантного действия СУВ. В результате у зрелых крыс после кровопотери действие СУВ препятствовало развитию гипоксии, активации ПОЛ и снижению резистентности эритроцитов. Это могло вызвать у них задержку в активации эритропоэза и замедлило восстановление в периферической крови количества эритроцитов и гемоглобина.

У старых животных под действием СУВ в периферической крови уменьшалось содержание углекислого газа, содержание кислорода не

изменялось (ни в условиях кровопотери, ни без нее). Возможно, ослабление влияния СУВ на газовое состояние организма связано со снижением при старении адаптационно-приспособительных возможностей дыхательной, сердечно-сосудистой системы (Дроздова И.Л., 1971; Коркушко О.В. с соавт., 1980; Колчинская А. З., 1981). Отсутствие повышения содержания кислорода в периферической крови у старых животных после курса СУВ, по-видимому, имеет прямое отношение к тому, что нам не удалось обнаружить у них снижение в крови уровня ПОЛ.

Возникающая при кровопотере у старых крыс гипоксия активировала ПОЛ, вызывала снижение резистентности эритроцитов, что способствовало их гемолизу и образованию гемопоззстимулирующих веществ. Стимулирующее влияние углекислого газа на костномозговое кроветворение и активация им в гемопозэтических клетках энергетических и синтетических процессов (Маршак М.Е., 1969; Гулый М.Ф., 1978, 1997), по-видимому, способствовало ускоренному восстановлению в периферической крови старых животных количества эритроцитов и гемоглобина.

В ходе исследования влияния СУВ на миелокарициты зрелых и старых крыс антиоксидантный эффект углекислого газа был обнаружен только у старых животных. У зрелых животных под действием СУВ уровень ПОЛ в миелокарицитах существенно не изменялся. Чтобы выяснить, влияет ли углекислый газ на процессы ПОЛ в миелокарицитах старых и зрелых животных непосредственно, или его влияние на них опосредовано через другие механизмы проводились исследования в условиях *in vitro*. В результате этих исследований обнаружено, что газовые смеси, содержащие 10% углекислого газа, вызывают в миелокарицитах старых животных снижение уровня ПОЛ, а в миелокарицитах зрелых животных – его повышение. Дальнейшее увеличение концентрации углекислого газа в смеси вызывает повышение показателей ПОЛ в миелокарицитах как у зрелых, так и у старых животных. Полученные результаты свидетельствуют в пользу прямого влияния

углекислого газа на процессы ПОЛ в миелокариоцитах старых и зрелых животных.

В ходе исследований установлено, что действие СУВ вызывает у зрелых и старых животных снижение показателей ПОЛ в печени. Одним из механизмов антиоксидантного действия углекислого газа на процессы ПОЛ в клетках печени может быть ингибирование генерации супероксидного анион-радикала в митохондриях печени, показанное в работах О.С. Клименко (1980), С.В. Елисеевой (1996).

Отсутствие снижения под действием СУВ показателей ПОЛ в печени зрелых и старых животных в условиях кровопотери может быть связано с влиянием СУВ на процессы регенерации крови. По-видимому, животные, получавшие и не получавшие курс СУВ, через 5 суток после кровопотери находились на разных стадиях восстановления периферической крови, имели разную активность эритропоэза и содержание в крови кислорода. Наличие этих фактов не позволило нам в полной мере связывать повышение некоторых показателей ПОЛ у зрелых и старых животных с наличием у углекислого газа прооксидантного действия.

Полученные результаты по влиянию СУВ на организм зрелого возраста во многом согласуются с накопленными литературными данными (Маршак М.Е., 1969; Сулимо-Самуйлло Э.С., 1971; Гулый М.Ф. с соавт., 1978; Олефиренко В.Т. с соавт., 1983; Царфис П.Г. с соавт., 1991; Коган А.Х. с соавт., 1996). Имеющиеся различия в действии СУВ на животных и пациентов разного возраста, вероятно, связаны с видовыми, а так же с некоторыми методическими особенностями в проведении газового воздействия.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время накоплены многочисленные данные, свидетельствующие об изменениях наступающих в организме в процессе старения, однако, причины и механизмы возрастной инволюции представляются исследованными не достаточно. Одной из современных теорий старения является свободнорадикальная теория, связывающая причины возрастных изменений с накоплением молекулярных повреждений свободными радикалами и продуктами перекисного окисления липидов (Эмануэль Н.М., 1984; Серкиз Я.И., 1984; Обухова Л.К., 1986; Барабой В.А. с соавт., 1992; Мещанинов В.Н. с соавт., 1997, 1999; Harman D., 1992; Kalous M., 1996; Stadtman E.R. et al., 1997).

Значительное влияние на состояние процессов ПОЛ оказывает в организме содержание кислорода (Владимиров Ю.А. с соавт., 1989; Коркушко О.В., 1990). Активирующееся при гипоксии, ПОЛ вызывает в организме с одной стороны существенное повреждающее действие (Обухова Л.К., 1982), с другой стороны является необходимым компонентом в механизме его адаптации к действию гипоксии (Марачев А. Г. с соавт., 1983; Калиман П.А. с соавт., 1997).

Вместе с тем, в литературе нет единого мнения о влиянии гипоксии на организм в процессе его возрастной инволюции. Некоторые авторы считают, что при старении организма повышается чувствительность и снижается устойчивость к гипоксическим воздействиям (Середенко М. М., 1965; Коркушко О.В. с соавт, 1980). В ряде работ показано, что развивающаяся при старении эндогенная гипоксия является пусковым механизмом активации ПОЛ (Владимиров Ю.А. с соавт., 1972, 1989; Джафаров А.И., 1981; Гладилов В.В., 1996; Casale G. et al., 1987). проводятся аналогии между старением и синдромом липидной перекисидации (Ястребов А. П. с соавт., 1988; Илюшенко В. Г., 1988; Богацкая Л. Н. с соавт., 1990; Мещанинов В.Н., 1999; Casale G. et al., 1987; Harman D., 1995). Напротив, по мнению других авторов, в пожилом и старческом возрасте, на фоне общего понижения резистентности организма.

происходит повышение его резистентности к гипоксии (Караш Ю. М. с соавт., 1988; Фролькис В.В., 1988; Нагорнев С.Н. с соавт., 1996).

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о влиянии гипоксии на ПОЛ и об участии ПОЛ в процессе старения организма. В тоже время остается недостаточно изученным вопрос о воздействии гипоксии на состояние ПОЛ в организме в процессе его возрастной инволюции и, следовательно, о роли гипоксии в механизмах старения организма.

Другим важным компонентом газовой среды организма является углекислый газ. О его значении в организме в литературе содержится большое количество данных (Маршак М.Е., 1973; Царфис П.Г. с соавт, 1991; Сергеев О.С., 1996; Гулый М.Ф., 1978, 1997). В тоже время роль углекислого газа в процессах старения организма в литературе не освещена. В последнее время в литературе появились работы, в которых показано наличие у углекислого газа антиоксидантных свойств, приводятся различные механизмы его влияния на процессы ПОЛ в организме животных и человека зрелого возраста (Клименко О.С. с соавт., 1980; Елисеева С.В. с соавт., 1996; Коган А.Х. с соавт, 1996). В ряде работ отмечено прямое ингибирующее влияние углекислого газа на процессы ПОЛ (Львов С.Н., 1995; Болевич С. с соавт., 1996). Однако в возрастном аспекте влияние газовых режимов с различным содержанием углекислого газа на процессы ПОЛ не исследовалось.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что газовый режим оказывает значительное влияние на состояние ПОЛ в организме, при этом взаимосвязь газового режима с ПОЛ в процессе возрастной инволюции остается не изученной. Отсутствие этих сведений не позволяет оценить влияние изменяющегося с возрастом газового режима организма на процессы старения и существенно затрудняет использование различных газовых режимов в качестве терапии для лиц пожилого и старческого возраста.

В связи с этим целью настоящей работы было изучение влияния различных газовых режимов (гипоксия, гиперкапния) на состояние ПОЛ и АОА в

периферической крови, миелокариocyтах и печени организма в процессе его возрастной инволюции.

Нами было проведено исследование воздействия курса СУВ, кратковременной и хронической нормобарической гипоксии (ГГС-10, ГГС-5) на состояние ПОЛ и АОА в периферической крови, миелокариocyтах и печени крыс зрелого и старого возраста, а также воздействия курсов ГГС-10 и СУВ на состояние ПОЛ и АОА в периферической крови пациентов зрелого, пожилого и старческого возраста. Изучение влияния СУВ на измененные показатели ПОЛ и АОА в организме крыс зрелого и старого возраста проводили в условиях однократной кровопотери, наиболее физиологической модели гипоксии. Для выяснения механизмов действия СУВ на процессы ПОЛ в миелокариocyтах животных разного возраста исследовали влияние различных концентраций углекислого газа на миелокариocyты зрелых и старых крыс в условиях *in vitro*.

Состояние ПОЛ и АОА в периферической крови, миелокариocyтах и печени оценивали с помощью комплекса методов и интегральных показателей: КПОЛ и КАОА (Стальная И.Д., 1977; Журавлёв А.И. с соавт., 1983, 1985; Серкиз Я.И. с соавт., 1984; Каган В.Е., 1986 и др.). В периферической крови определяли гематологические показатели (Кост Е. А., 1975; Меньшиков В.В. с соавт., 1987; Караш Ю.М. с соавт., 1988), компоненты газового состава и кислотно-основного состояния, ПРЭ и ОРЭ, содержание общих липидов, общего белка.

В результате проведенных нами исследований было установлено, что воздействие на организм острых и хронических гипоксических газовых режимов с различным содержанием кислорода (ГГС-10 и ГГС-5) и «сухих» углекислых ванн (СУВ) сопровождается изменениями ПОЛ и АОА в периферической крови, миелокариocyтах и печени, которые имеют в ряде случаев возрастную зависимость.

На основании полученных нами результатов о влиянии различных газовых режимов на процессы ПОЛ и АОА организма в процессе его возрастной

инволюции, а также по имеющимся в литературе данным была предложена результирующая схема (рис. 5.).

Основные компоненты газовой среды организма кислород и углекислый газ находятся в тесной взаимосвязи друг с другом. Ведущая роль в поддержании газового состава организма принадлежит дыхательной, сердечно-сосудистой системам (на схеме обозначено как «Дыхание») (Дударев В.П. с соавт., 1977; Горизонтов П.Д., 1981, 1983; Сергеев О.С. с соавт., 1996) и системе крови (Ястребов А.П. с соавт., 1988; Павлов А.Д., 1996; Гольдберг Е.Д. с соавт., 1997; Мещанинов В.Н., 1999). На газовый состав организма существенное влияние оказывает интенсивность метаболизма в тканях (на схеме обозначено как «Метаболизм») (Гебель Г.Я. с соавт., 1996; Башкиров А.А., 1997; Агаджанян Н.А. с соавт., 1997).

Возрастная инволюция систем организма, участвующих в регуляции газового гомеостаза, протекает с различной скоростью. В процессе старения организма наиболее выраженные возрастные изменения наблюдаются в дыхательной и сердечно-сосудистой системах, которые приводят к развитию респираторной (Чеботарев Д.Ф., 1990; Иванов В. Н. с соавт., 1988; Korkusko O. V. et al., 1989) и циркуляторной гипоксии (Колчинская А. З., 1981; Коркушко О.В. с соавт., 1980, 1990). В тоже время, наблюдаемые с возрастом изменения в системе крови по сравнению с другими органами минимальны (Смитненко О. В., 1989; Донцов В. И. с соавт., 1997; Lizada M.C. et al., 1981; Casale G., 1987; Michalska G. et al., 1997). В результате, при старении организма в механизмах поддержания газового гомеостаза наблюдается ряд изменений.

Воздействие на организм зрелого и старого возраста газовых режимов с различным содержанием кислорода и углекислого газа вызывает в тканях изменение газового состава и запуск механизмов компенсации.

Воздействие на организм гипоксии снижает содержание в тканях кислорода, что в первую очередь активизирует дыхание, усиливает кровообращение и увеличивает массу циркулирующей крови за счет выхода эритроцитов из депо

(см. раздел 3.2, рис. 3.1., 5.), (Баркрофт Д., 1937; Дударев В.П. с соавт., 1977; Сергеев О.С. с соавт., 1996). У старых животных, в отличие от зрелых, количество эритроцитов в периферической крови вследствие воздействия гипоксии не изменяется, вероятно, это связано с ослаблением при старении возможностей данного механизма адаптации.

Снижение содержания кислорода вызывает в тканях активацию ПОЛ, которая зависит не только от возраста организма и интенсивности гипоксии, но также от вида тканей (см. глава 3, рис. 3.1., 3.2., 3.3., 5.). Динамика показателей ПОЛ и АОА периферической крови по сравнению с показателями ПОЛ и АОА миелокариоцитов и печени в отношении содержания кислорода является более выраженной, что связано с участием процессов ПОЛ крови в регулировании эритропоэза (Марачев А. Г. с соавт., 1983; Ястребов А.П., 1988; Калиман П.А. с соавт., 1997; Мещанинов В.Н., 1999). Активация ПОЛ в периферической крови зрелых и старых животных после гипоксии вызывает снижение резистентности эритроцитов (см. раздел 3.1, 3.2., рис. 3.1., 5.), что способствует накоплению эритропоэтически активных продуктов и стимуляции эритропоэза (см. раздел 3.3, 3.4., рис. 3.2., 3.3., 5.).

В связи со снижением при старении адаптационных возможностей дыхательной и сердечно-сосудистой систем у старых животных гипоксия (например, ГГС-5) может вызывать более значительное снижение в тканях кислорода, чем у зрелых животных. В результате у старых крыс реакция на гипоксию оказывается более выраженной: происходит повышение уровня ПОЛ в миелокариocyтах и печени (см. раздел 3.2, рис. 3.1., 5.).

Все описанные выше изменения наблюдаются в организме зрелого и старого возраста при однократном воздействии гипоксии. На результирующей схеме они показаны последовательностью «Гипоксия» – «O₂» – ... – «Эритропоэз» (рис.5.).

При действии хронической гипоксии на организм динамика содержания в периферической крови кислорода и соответственно состояние АОА и ПОЛ в тканях зависит от возраста организма и интенсивности гипоксии.

Адаптация зрелого организма к действию гипоксии (например, к сеансам ГГС-10) может проходить без участия эритропоэза. Содержание в тканях кислорода восстанавливается за счет деятельности дыхательной и сердечно-сосудистых систем, что приводит к активации АОА, снижению уровня ПОЛ и увеличению резистентности эритроцитов (см. раздел 3.3, 3.5., рис. 3.2., 5.). Если дыхательная и сердечно-сосудистая системы зрелого организма не компенсируют действие гипоксии (например, сеансы ГГС-5), то в результате активируется эритропоэз, в периферической крови повышается содержание ретикулоцитов (см. раздел 3.4., рис. 3.3.).

Дыхательная и сердечно-сосудистая системы старого организма не компенсируют при гипоксии (например, при сеансах ГГС-10) снижение содержания в тканях кислорода. Низкое содержание в тканях кислорода поддерживает на высоком уровне процессы ПОЛ в периферической крови, которые через гемолиз эритроцитов стимулируют эритропоэз. В результате в периферической крови старого организма повышается содержание ретикулоцитов, эритроцитов (см. раздел 3.3, рис. 3.2., 5.). Это свидетельствует в пользу возрастания при старении роли эритропоэза в адаптации к гипоксии, как процесса наименее подверженного возрастной инволюции (Пименов Ю. С., 1991; Донцов В. И. с соавт., 1997; Lizada M. C. et al., 1981; Casale G., 1987; Biasi D. et al., 1996; Michalska G. et al., 1997).

Механизмы адаптации зрелого и старого организма не компенсируют «жесткое» воздействие гипоксии (например, сеансы ГГС-5), в результате развивается эндогенная гипоксия, происходит активация ПОЛ в миелокариоцитах и печени (см. раздел 3.5., рис. 3.3., 5). При этом значительная активация ПОЛ в периферической крови существенно повышает гемолиз эритроцитов, что делает работу эритропоэза неэффективной. Так, несмотря на

активацию эритропоэза, количество эритроцитов в периферической крови у зрелых животных не изменялось, у старых – снижалось. Преобладание у старых животных гемолиза эритроцитов над эритропоэзом может свидетельствовать о снижении адаптационно-приспособительных возможностей старого организма к действию гипоксии.

Воздействие на организм СУВ вызывает в тканях повышение содержания углекислоты, которая активизирует дыхание. В результате в периферической крови происходит повышение содержания кислорода и снижение углекислого газа (см. раздел 4.1, рис. 4.1., 5.). Уменьшение при старении возможностей дыхательной и сердечно-сосудистой систем может ослабить влияние СУВ на динамику газов в организме. Например, у старых крыс под действием СУВ в периферической крови достоверно снижается только содержание углекислого газа (см. раздел 4.1, рис. 4.1.). В тоже время у пациентов в процессе старения не наблюдается снижение эффективности действия СУВ в отношении дыхания (см. раздел 4.4).

Воздействие СУВ оказывает заметное влияние на процессы ПОЛ и АОА в зрелом и старом организме. У зрелых животных СУВ вызывают увеличение АОА и снижение уровня ПОЛ в периферической крови, и уменьшение уровня ПОЛ в печени. У старых животных СУВ снижают уровень ПОЛ в печени и миелокариocyтах (см. раздел 4.1, 4.2. рис. 4.1., 4.2, 5.). После СУВ снижение показателей ПОЛ происходит в периферической крови пациентов зрелого, пожилого и старческого возраста (см. раздел 4.4).

По-видимому, в организме существует несколько механизмов антиоксидантного действия СУВ. Одним из механизмов воздействия СУВ на процессы ПОЛ в печени зрелых и старых животных может быть ингибирование углекислым газом генерации супероксидного анион-радикала в митохондриях (Клименко О.С. с соавт., 1980; Елисеева С.В., 1996; Коган А.Х., 1996). Не исключается прямое действие углекислого газа на процессы ПОЛ в виде замедления скорости автоускорения реакций свободнорадикального окисления

(Львов С.Н., 1995). Одним из механизмов антиоксидантного действия СУВ в периферической крови, по-видимому, является обнаруженная нами активация антиокислительных ферментов. О прямом действии углекислого газа на АОА периферической крови сведений в литературе нет. Мы предполагаем, что значительное влияние углекислого газа на АОА и ПОЛ в организме осуществляется через активацию дыхания и повышение в крови содержания кислорода, о действии которого на АОА и ПОЛ в литературе имеется большое количество данных (Меерсон Ф.З., 1986; Чукаев С. А. с соавт., 1991; Малышев В. В. с соавт., 1995; Закошиков К. Ф., 1996). Отсутствие повышения содержания кислорода в периферической крови у старых животных после СУВ, по-видимому, имеет прямое отношение к тому, что нам не удалось обнаружить у них в крови повышение АОА и снижение уровня ПОЛ.

Воздействие СУВ активирует у зрелых животных эритропоэз, что приводит к повышению в периферической крови количества ретикулоцитов (см. раздел 4.1, рис. 4.1., 5.). При этом количество эритроцитов в крови зрелых животных не изменяется. Механизм активации эритропоэза, по-видимому, связан с повышением углекислым газом энергетических и синтетических процессов в гемопоэтических клетках (Маршак М.Е., 1969; Гулый М.Ф., 1978, 1997). Увеличение под действием СУВ в периферической крови содержания кислорода не создает потребности в повышении кислородной емкости крови, что способствует поступлению избыточного количества эритроцитов периферической крови в депо (см. раздел 4.1, рис. 4.1., 5.).

Углекислый газ, влияя на содержание в крови кислорода, состояние процессов ПОЛ и интенсивность метаболизма, участвует в механизмах адаптации к гипоксии (см. раздел 4.2, рис. 4.2., 5.). У зрелых крыс после кровопотери действие СУВ препятствует развитию гипоксии, активации ПОЛ и снижению резистентности эритроцитов. Вероятно, это вызывает у них задержку в активации эритропоэза и замедляет восстановление в периферической крови количества эритроцитов и гемоглобина. У старых

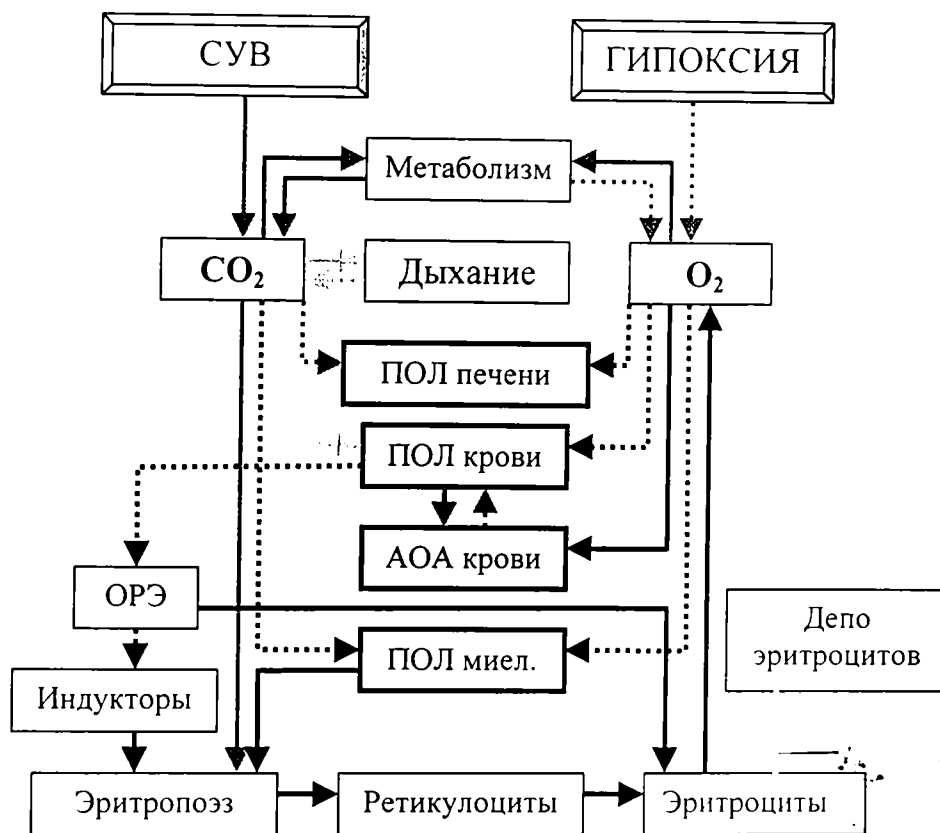
животных после кровопотери действие СУВ не повышает в крови содержание кислорода и, следовательно, не препятствует развитию в организме гипоксии, повышению ПОЛ и активации эритропоэза. Стимулирующее влияние углекислого газа на костномозговое кроветворение и активация им в гемопозитических клетках энергетических и синтетических процессов (Маршак М.Е., 1969; Гулый М.Ф., 1978, 1997), по-видимому, способствует ускоренному восстановлению в периферической крови старых животных количества эритроцитов и гемоглобина.

Таким образом, результаты проведенных исследований в целом подтверждают описанные в литературе механизмы адаптации зрелого организма к действию гипоксии (Ястребов А.П. с соавт., 1988; Павлов А.Д., 1996; Гольдберг Е.Д. с соавт., 1997) и участие в них процессов ПОЛ и АОО (Меерсон Ф.З., 1986; Чукаев С. А. с соавт., 1991; Малышев В. В. с соавт., 1995; Закошиков К. Ф., 1996). Полученные результаты по влиянию СУВ на организм зрелого возраста также во многом согласуются с накопленными литературными данными (Маршак М.Е., 1969; Гулый М.Ф. с соавт., 1978; Олефиренко В.Т. с соавт., 1983; Царфис П.Г. с соавт., 1991; Коган А.Х. с соавт., 1996).

Проведенные исследования показывают, что в процессе старения повышается чувствительность организма к действию острых и хронических режимов гипоксии, что связано в первую очередь со снижением при старении возможностей дыхательной и сердечно-сосудистой систем. В результате, в механизме адаптации старого организма к гипоксии возрастает роль системы крови, как наименее подверженной возрастной инволюции, и соответственно регулирующей ее процессов ПОЛ.

Благодаря наличию у углекислого газа антиоксидантного и антигипоксического действия, СУВ влияют на процессы адаптации зрелого и старого организма к гипоксии и корректируют возрастные изменения в механизме поддержания газового гомеостаза.

Рис.5. Влияние СУВ и гипоксии на процессы ПОЛ и АОО в организме при старении



Факторы, которые:	
—>	при повышении (снижении) – повышают (снижают)
.....>	при повышении (снижении) – снижают (повышают)
	ослабевают при старении
.....>	усиливаются при старении

ВЫВОДЫ

1. Воздействие на организм газовых смесей с различным содержанием кислорода и углекислого газа вызывает изменения ПОЛ и АОА в периферической крови, миелокариоцитах и печени, характер которых в значительной мере зависит от возраста пациентов и экспериментальных животных.
2. Повышение уровня ПОЛ и снижение резистентности эритроцитов в периферической крови постоянно обнаруживаются в организме зрелого и старого возраста при воздействии 1 сеанса гипоксии и сопровождаются стимуляцией эритропоэза.
3. Старые крысы более чувствительны к действию острой гипоксии, чем зрелые животные. После 1 сеанса ГГС-5 у старых животных в периферической крови происходит более значительное повышение ПОЛ и снижение ОРЭ, чем у зрелых животных. При этом у старых животных наблюдается увеличение ПОЛ в миелокариоцитах и печени, что может быть связано с высоким уровнем дефицита в них кислорода.
4. В зрелом организме после 10 сеансов нормобарической гипоксии с 10% содержанием кислорода в периферической крови происходит снижение уровня ПОЛ, активация АОА и увеличение резистентности эритроцитов. У пациентов пожилого и старческого возраста, также как у старых животных, воздействие сеансов ГГС-10 сопровождалось повышением ПОЛ, снижением резистентности эритроцитов и увеличением числа ретикулоцитов в периферической крови.
5. У зрелых и старых крыс воздействие 6 сеансов гипоксии с 5% содержанием кислорода вызывает увеличение ПОЛ в периферической крови, миелокариоцитах и печени и снижение резистентности эритроцитов. В этих

условиях у старых животных активность эритропоэза оказалась существенно ниже, чем у зрелых, что вероятно связано со значительным дефицитом кислорода в кроветворной ткани.

6. Курс СУВ вызывает снижение ПОЛ в периферической крови у животных зрелого возраста и пациентов зрелого, пожилого и старого возраста. Антиоксидантный эффект СУВ наблюдается в печени у зрелых и старых животных и миелокариоцитах у старых животных. Более выраженный антиоксидантный эффект СУВ в периферической крови у животных зрелого возраста и пациентов пожилого и старческого возраста связан с улучшением оксигенации периферической крови и активацией антиокислительных ферментов.
7. У зрелых животных метаболическая стимуляция эритропоэза под действием СУВ вызывает повышение в периферической крови количества ретикулоцитов. У старых животных СУВ, стимулируя костномозговое кроветворение, способствует ускоренному восстановлению в периферической крови количества эритроцитов и гемоглобина после кровопотери.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Свободно-радикальное окисление при неспецифических воспалительных заболеваниях легких и влияние на этот процесс антибиотиков и бронхолитиков / Н.Ф. Абдрашитова, У.Р. Фархутдинов, Д.М. Габитова и др. Первый российский конгресс по патофизиологии, Москва, 17-19 окт. – 1996 г. – М., 1996. – С. 189.
2. Роль перекисного окисления липидов и состояние Т-клеточного иммунитета в патогенезе хронических гепатитов / Н.Х. Абдуллаев, Х.Я. Каримов, И.Ю. Касымов и др. Первый российский конгресс по патофизиологии, Москва, 17-19 окт. – 1996 г. – М., 1996. – С. 189.
3. Прерывистая нормобарическая гипоксическая стимуляция неспецифической резистентности организма в профилактике и снижении инвалидности: Метод. Рекомендации / Н. А. Агаджанян, А. А. Блудов, М. В. Евсегнеева и др. // Прерывистая нормобарическая гипокситерапия: Докл. Академии проблем гипоксии РФ / Под ред. Н. А. Агаджаняна, Р. Б. Стрелкова, А. Я. Чиждова. – М., 1997. – Т. 1. – С. 295 - 301.
4. Агаджанян Н. А., Стрелков Р. Б., Чижов А. Я. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия: (ист. предпосылки, теорет. обоснование и результаты применения) // Прерывистая нормобарическая гипокситерапия: Докл. Академии проблем гипоксии РФ. – М., 1997. – Т. 1. – С. 16 - 37.
5. Агаджанян Н.А., Миррахимов М.М. Горы и резистентность организма. – М.: Наука, 1970. – 184 с.
6. Аграновский З. М., Петровский К. С., Смолянский Б. Л. Современное состояние вопроса о потребности в витаминах в пожилом возрасте // Гигиена и санитария. – 1978. – № 4. – С. 86 - 91.
7. Адамчик Е. И. Структурно-функциональная организация синаптических мембран мозга в условиях адаптации организма к различной степени двигательной активности при старении: Автореф. дис... канд. биолог.

Наук / АН СССР. Ин-т фотобиологии. – Минск, 1986. – 19 с.

8. Ажипа Я. И. Электронный парамагнитный резонанс в медико-биологических исследованиях // Итоги науки и техники. Сер. Биофизика/. – ВИНТИ. – М., 1979. – Т. 12. – С. 67 - 75.

9. Александровский Ю.А., Поюровский М.В., Незнамов Г.Г. Неврозы и перекисное окисление липидов. – М.: Наука, 1991. – 144 с.

10. Андрианова Л. Ф. Проллиферативная активность стволовых кроветворных клеток костного мозга у мышей разного возраста при исследовании методом колониеобразования в селезенке // Тез. и реф. докл. 5 Всесоюз. съезда геронтологов и гериатров. Тбилиси, 22 - 25 нояб. 1988 г. – Киев, 1988. – Ч. 2. – С. 28.

11. Андрианова Л. Ф. Стволовые кроветворные клетки в позднем онтогенезе у мышей линии СВА // Молекулярные и функциональные механизмы онтогенеза: Тез. докл. Всесоюз. симпоз., 27 - 29 окт. 1987. – Харьков, 1987. – С. 11 - 12.

12. Аполлонова Л.А. Роль артериальной гипоксемии в механизмах срочной адаптации // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Материалы Всерос. конф. Москва, 2 - 4 дек. 1997 г. – М., 1997. – С. 6 - 7.

13. От регуляции метаболических процессов к профилактике ускоренного старения/ Г.В. Априкян, А.Г. Априкян, Ш.Р. Манукян и др. Ускоренное старение, связь с возрастной патологией: Тез. докл. науч. конф., 13 - 15 окт. 1992 г., – Киев, 1992. – С. 21.

14. Архипенко Ю. В. Пределы адаптируемости миокарда к гипоксии. Роль свободнорадикальных процессов // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Материалы Всерос. конф. Москва, 2 - 4 дек. 1997 г., – М., 1997. – С. 7 - 8.

15. Астерман Л.А. Исследование биологических макромолекул электрофокусированием, иммуноэлектрофорезом и радиоизотопными

методами. – М.: Наука, 1983. – 304 с.

16. Ашмарин И. П., Васильев Н. Н., Амбросов В. А. Быстрые методы статистической обработки и планирование экспериментов. – Л.: Изд-во ЛГУ им. А. А. Жданова. – 1975. – 76 с.

17. Барабой В. А., Орел В. Э., Дзятковская Н. Н. Влияние возраста на интенсивность перекисного окисления липидов в крови // Тез. и реф. докл. 5 Всесоюз. съезда геронтологов и гериатров. Тбилиси, 22 - 25 нояб. 1988 г. – Киев, 1988. – Ч. 1. – С. 54.

18. Перекисное окисление и стресс/ В.А. Барабой, И.И. Брехман, В.Г. Голотин и др. – СПб.: Наука. – 1992. – 148 с.

19. Баркрофт Дж. Основные черты архитектуры физиологических функций. М. – Л., 1937. – 16 с.

20. Барсель В. А., Сальников М. И. Возрастные нарушения перекисного окисления липидов и использование антиоксидантной терапии для их коррекции у больных атеросклерозом // Тез. и реф. докл. 5 Всесоюз. съезда геронтологов и гериатров. Тбилиси, 22 - 25 нояб. 1988 г. – Киев, 1988. – Ч. 1. – С. 58.

21. Барбарук Л. Г. Влияние температуры на осмотическую резистентность людей разного возраста // Молекулярные и клеточные механизмы старения: Тез. докл. Всесоюз. симпоз. 21 - 24 апр. 1981 г. – Киев, 1981. – С. 17 - 18.

22. Бах А. Н. К вопросу о каталазе // Сборник избранных трудов. – Л., 1937. – С. 241 - 245.

23. Башкиров А.А. К вопросу о биологической роли физиологической гипоксии // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Материалы Всерос. конф. Москва, 2 - 4 дек. 1997 г. – М., 1997. – С. 7 - 8.

24. Башкиров А.А. Физиологические механизмы адаптации к гипоксии
Адаптация человека и животных к экстремальным условиям внешней

среды. Сб. научных трудов – М., 1985. – С. 10-28.

25. Белай И.М. Изменение фармакометаболизующей функции печени в процессе старения // Ускоренное старение, связь с возрастной патологией: Тез. докл. науч. конф., 13 - 15 окт. 1992 г. – Киев, 1992. – С. 17.

26. Белай И.М. Роль процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты в патогенезе атеросклероза // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Материалы Всерос. конф. Москва, 2 - 4 дек. 1997 г. – М., 1997. – С. 11 - 12.

27. Белоконь Н. С., Жукова С. В. Возрастные особенности перекисного окисления липидов в мембранах ядер печени белых крыс, исследуемого методом биохемилюминесценции // Системы биосинтеза и механизмы регуляции функций в онтогенезе. – Киев, 1985. – С. 225 – 227.

28. Белостоцкая Л.И. Возрастные изменения β -оксибутирата-токсидазной активности митохондрий печени и скорость старения // Ускоренное старение, связь с возрастной патологией: Тез. докл. науч. конф., 13 - 15 окт. 1992 г. – Киев, 1992. – С. 19.

29. Бердышев Г.Д. Амутагенный и антимутагенный образ жизни как основа профилактики ускоренного старения человека // Ускоренное старение, связь с возрастной патологией : Тез. докл. науч. конф., 13 - 15 окт. 1992 г. – Киев, 1992. – С. 21.

30. Бобырев В. Н., Жутаев И. А., Воскресенский О. Н. Экспериментальный синдром пероксидации как модель старения // Молекулярные и клеточные механизмы старения: Тез. докл. Всесоюз. симпоз., 21 - 24 апреля 1981, Киев. – 1981. – С. 23.

31. Липидный состав и свойства плазматических мембран при старении и некоторых видах экспериментальной патологии / Л. Н. Богацкая, О. К. Кульчицкий, Р. И. Потапенко и др. / Вестн. АМН.– 1990. – № 1. – С. 31 - 34.

32. Доказательства включения свободных радикалов в патогенез

бронхиальной астмы / С. Болевич, А.Х. Коган, И.Г. Даниляк, и др. Первый российский конгресс по патофизиологии, Москва, 17-19 окт. – 1996 г. – М., 1996. – С. 191.

33. Взаимодействие CO_2 и тромбоцитов в процессе ингибирования свободно-радикальных процессов в норме и при бронхиальной астме / С. Болевич, А.Х. Коган, И.Г. Даниляк, и др. Первый российский конгресс по патофизиологии, Москва, 17-19 окт. – 1996 г. – М., 1996. – С. 191.

34. Бурлакова Е.Б. О возможной роли свободнорадикального механизма в регуляции размножения клеток // Биофизика. – 1967. – Т 12, вып. 1. – С. 82-88.

35. Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты и синтетические ингибиторы радикальных процессов // Успехи химии. – 1975. – № 10. – С. 1874-1886.

36. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте / Е. Б. Бурлакова, А. В. Алесенко, Е. М. Молочкина и др. – М.: Наука, 1975. – 211с.

37. Бурлакова Е.Б. Влияние липидов мембран на ферментативную активность // Липиды: Структура, биосинтез, превращение и функции. М., 1977. – С. 71-75.

38. Бурлакова Е. Б. Биохимические механизмы действия антиоксидантов // 5 Всесоюз. Биохим. съезд. Тез. докл. симпоз. – 1985г. – М., 1985. – Т. 1. – С. 85

39. Бурлакова Е. Б., Голошапов А. Н., Керимов Р. Ф. Взаимосвязь между содержанием антиоксидантов и вязкостью липидов в мембранах органелл в норме // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1986. – Т. С1, № 4. – С. 431 - 433.

40. Замедление старение антиоксидантами / Под ред. Е.Б. Бурлакова. Т.Л. Наджаряна // Итоги науки и техники. Общие проблемы биологии. Биологические проблемы старения. – М., – 1986. – Т. 5. – С. 83

41. Бурчинский С. Г. Активность системы эритропоэза в возрастном аспекте // Врачеб. дело. – 1980. – № 7. – С. 34 - 37.
42. Быков Н. П. Применение антигипоксантов для исследования физиологических механизмов гипоксии // Прерывистая нормобарическая гипокситерапия: Докл. Академии проблем гипоксии РФ/ Под ред. Н. А. Агаджаняна, Р. Б. Стрелкова, А. Я. Чижова. – М., 1997. – Т. 1. – С. 60 - 72.
43. Владимирская Е. Б. Костномозговое кроветворение. Оценка миелограммы. // Гематология и трансфузиология. – 1993. – Т. 38, № 4. – С. 4 - 7.
44. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов. // Патолог. физиология и эксперим. терапия. – 1989. – № 4. – С. 7 – 19.
45. Свободные радикалы в живых системах. Ю.А. Владимиров, О.А. Азизова, А.И. Деев и др. // М., 1991. – С. 63
46. Войтенко В. П. Эритроцит: старение клетки и старение организма // Цитология и генетика. – 1984. – Т. 18, № 6. – С 442 - 447;
47. Войтенко В. П., Полюхов А. М. Старение и осмотическая резистентность эритроцитов // Системные механизмы развития и старения. – Л., 1986. – С. 41 - 47.
48. О биоэнергетике стареющего организма и основных путях ее обеспечения/ В.Г. Воргалик, В.А. Безбородов, М.В. Воргалик и др. Терапевт. архив. – 1980. – Т LII, № 1. – С. 104-110.
49. Гаврилов О. К., Козинец Г. И., Черняк Н. Б. Клетки костного мозга и периферической крови. – М.: Медицина. – 1985. – 288 с.
50. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. – 2 - е изд. - Ростов: Изд - во Рост. ун - та. 1976. – 120 с.
51. Гацко Г. Г., Егуткин Г. Г., Самбурский С. С. Возрастная

модификация структуры плазматических мембран и ее роль в нарушениях гормональной регуляции инсулином тканевого метаболизма // Тез. и реф. докл. 5 Всесоюз. съезда геронтологов и гериатров. Тбилиси, 22 - 25 нояб. 1988 г. – Киев, 1988. – Ч. 1. – С. 145 - 146.

52. Газовый состав крови межворсинчатого пространства у женщин во время беременности / Г.Я. Гебель, А.Г. Круглов, В.Н. Уткин и др. Первый российский конгресс по патофизиологии, Москва, 17-19 окт. – 1996 г. – М., 1996. – С. 118.

53. Гладилов В. В. Гипоксия и гипероксия в онтогенезе системы крови. – Сыктывкар: Сыктывкар. ун - т, 1996. – 206 с.

54. Структурно-функциональная организация костного мозга в динамике старения мышей линии AKR/J / Е.Д. Гольдберг, Ю.П.Бельский, М.Г. Данилец и др. / Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1998. – Т. 125, № 1. – С. 266 - 268.

55. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов И.А. Итоги изучения механизмов регуляции кроветворения в норме и при патологии // Вестник РАМН. – 1997. – № 5. – С. 56 - 60.

56. Горн Л. Н. К методике количественного определения метгемоглобина в крови // Фармакология и токсикология – 1951. – № 4. – С. 37 - 40.

57. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. – М.: Медицина, 1983. – С. 42 - 48.

58. Горбань Е.Н., Топольникова Н.В., Иванова О.Н. Влияние гипоксической тренировки на глюкокортикоидную функцию надпочечников и уровень ПОЛ различных органов в условиях радиационно-индуцированного старения // Цитология. – 1997. – Т. 39, № 6. – С. 465.

59. Гомеостаз / Под ред. П.Д. Горизонтова – М.: Медицина, 1981. – 576 с.

60. Губин Д. Г., Губин Г. Д. К вопросу об антиоксидантной активности

мелатонина // Биоантиоксидант: Междунар. симпоз. в рамках междунар. выставки "Медицина и охрана здоровья. Медтехника и аптека", 16 - 19 сент. – Тюмень, 1997. – С. 19 - 21.

61. Гулый М.Ф., Мельничук Д.А. Роль углекислоты в регуляции обмена веществ у гетеротрофных организмов Киев, 1978. – 234 с.

62. Гулый М.Ф. О некоторых проблемах биохимии. – Киев. Наукова Думка, – 1997. 167 с.

63. Гусев В.А., Панченко Л.Ф. Современные концепции свободнорадикальной теории старения // Нейрохимия. – 1997. – Т. 14, – № 1. – С. 14 - 29.

64. Генерация свободных радикалов кислорода и кластогенез в клетках костного мозга мышей линии MRL/l / Н. В. Гусева, А. Д. Дурнев, Г. Н. Плесковская и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1997. – Т. 123, – № 1. – С. 22 - 25.

65. Изучение перекисного окисления липидов в норме и патологии методом полярографии / В.С. Данилов, М.В. Ситковский, В.Е. Коган и др. Изв. АН СССР, Сер.: Биология, 1972, – № 4. – С. 574-579.

66. Девяткина Т. А., Тарасенко Л. М., Безуглый Ю. В. Антиоксиданты в профилактике стрессорных повреждений в онтогенезе // Тез. и реф. докл. 5 Всесоюз. съезда геронтологов и гериатров. Тбилиси, 22 - 25 нояб. - 1988 г. – Киев, 1988. – Ч.1. – С. 192.

67. Дегтерев И. А., Зайков Г. Е. Ионол. Распределение в организме, метаболизм и биологическое действие. Биологическое действие ионولا. (Обзор)// Хим. фарм. журн. - 1985. - Т. 19. № 10. - С. 1160 - 1168.

68. Дербышев Е.А., Мещанинов В.Н. Перекисное окисление липидов у геронтологических больных при лечении методом гипербарической оксигенации. // Гипербарическая физиология и медицина. – 1995. – №3. – С. 19.

69. Хемилюминесценция в оценке гомеостаза человека: Метод.

указания / Сост.: Н. А. Добротина, Г. П. Ежова, М. В. Курова и др. / Нижегород. гос. ун - т. – Н. Новгород – 1991. – 38 с.

70. Донцов В. И., Крутько В. Н., Подколзин А. А. Старение: Механизмы и пути преодоления. – М.: Биоинформсервис. –1997. – 240 с.

71. Дроздова И. Л. Особенности газового состава крови у пожилых, старых людей и долгожителей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Киев. мед. ин-т. – Киев, 1971. – 21 с.

72. Дудченко А.М. Пути и возможности стабилизации энергитических функций клеток при гипоксии // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Материалы Всерос. конф. Москва, 2 – 4 дек. 1997 г. – М., 1997. – С. 36 - 37.

73. Дударев В. П., Кузьменко В. А. О влиянии гипо- и гипероксии на систему крови и свободнорадикальные состояния в тканях спленэктомированных крыс // Патолог. физиология и эксперим. терапия. – 1977. – № 6. – С. 35 - 39.

74. Дукравец Н. А., Шейкемелева У. С. Динамика жирнокислотного состава липидов атерогенных и антиатерогенных липопротеидов плазмы крови и лимфы у собак в онтогенезе // Тез. и реф. докл. 5 Всесоюз. съезда геронтологов и гериатров. Тбилиси, 22 - 25 нояб. 1988 г. – Киев, 1988. – Ч.1.– С. 216.

75. Дурнев А. Д., Середенин С. Б. Антиоксиданты как средства защиты генетического аппарата // Хим.-фарм. журн. – 1990. – Т. 24, – № 2. – С. 92 - 100.

76. Болезни крови у пожилых: Пер. с англ. / Под ред. М. Д. Дэнхэма, И. Чанарина. – М.: Медицина, 1989. – 352 с.

77. Супероксид-ингибирующий эффект CO_2 и его значение в дыхании митохондрий / С.В. Елисеева, А.Х. Коган, С.В. Грачев. Первый российский конгресс по патофизиологии, Москва, 17-19 окт. – 1996 г. – М., 1996. – С. 194.

78. Ехалов В. В., Соболев С. В. Особенности перекисного окисления

липидов эритроцитарных мембран у мужчин пожилого и среднего возраста // Тез. и реф. докл. 5 Всесоюз. съезда геронтологов и гериатров. Тбилиси, 22 - 25 нояб. 1988 г. – Киев, 1988. – Ч.2. – С. 410 - 411.

79. Жаворонков Л.П., Склобовская И.Н. Защита гемопоэза у экспериментальных животных с помощью газовой гипоксической смеси // Использование газовых гипоксических смесей для оптимизации лучевой терапии злокачественных новообразований: Сб. науч. трудов. – Обнинск, 1984. – С. 28 - 29.

80. Радиозащитное действие газовой гипоксической смеси на кроветворение у мышей / Л.П. Жаворонков, Р.Б. Стрелков, И.Н. Склобовская и др. // Радиобиология – 1982. – Т.22, Вып. 5. – С. 696 - 699.

81. Журавлев А.И., Шерстнев М.П. Метод регистрации перекисной хемилюминесценции плазмы крови // Лаб. дело. – 1985. – № 10. – С. 586 - 587.

82. Журавлев А. И. Биоантиокислители в живом организме // Биоантиокислители. – М., 1975. – С. 15–29.

83. Журавлев А.И. Сверхслабое свечение и антиокислительные свойства биосубстратов: Автореф. дис... д-ра биол. наук. – М., 1968. – 48 с.

84. Журавлев А.И. Спонтанная сверхслабая биохемилюминесценция – основа квантовой биологии // Успехи соврем. биологии. –1991. – Т. 111, вып. 1. – С. 144-153.

85. Журавлев А.И., Журавлева А.И. Сверхслабое свечение сыворотки крови и его значение в комплексной диагностике. – М.: Медицина, 1975. – 128 с.

86. Закошиков К. Ф. Адаптация, гипоксия, здоровье. – М., 1996. – 145 с.

87. Замараев В. П. Падает ли регенераторная способность с увеличением возраста // Онтогенез. – 1973. – Т. 4, № 6. – С. 539 - 548.

88. Гериатрические препараты в профилактике ускоренного старения

В.И. Западнюк, Л.П. Купраш, М.У. Заика и др. // Ускоренное старение, связь с возрастной патологией: Тез. докл. науч. конф., 13 - 15 окт. 1992 г. – Киев, 1992. – С. 67.

89. Ингибирование мелатонином окисления липопротеидов низкой плотности / Н. К. Зенков, М. И. Душкин, Е. Б. Меньщикова и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1996. – Т. 122, – № 10. – С. 399 - 402.

90. Зинчук В. В., Борисюк М. В., Корнейчук В. Н. Роль сродства гемоглобина к кислороду в активации перекисного окисления липидов при лихорадке // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1996. – Т. 121, – № 1. – С. 44 - 47.

91. Иванов В. Н., Никитина Л. П. Эритроциты - важнейший объект изучения в процессе старения организма и при атеросклерозе// Тез. и реф. докл. 5 Всесоюз. съезда геронтологов и гериатров. Тбилиси, 22 - 25 нояб. 1988 г. – Киев, 1988. – Ч.2.– С. 713.

92. Иванов Л.А. Особенности тканевого кислородного обмена в пожилом и старческом возрасте. // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Киев, 1969. –34с.

93. Изменение свойств плазматических мембран нормальных и опухолевых клеток при встраивании холестерина / Л.И. Иванова, Э.М. Халимов, А.И. Арчаков и др. // Бюл. эксп. биол. и мед. 1984. – Т. 97, – № 4. – С. 450–452.

94. Измайлов Д. М., Обухова Л. К. Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма: Материалы Междунар. симпозиума. Санкт-Петербург, 25-27 нояб. 1996 г. – СПб, 1996. – С. 45 - 46.

95. Илющенко В. Г. Биологический возраст и диспансеризация пожилых // Геронтология и гериатрия: Трудовая реабилитация пожилых. – 1988. – С. 66 - 69.

96. Каган В. Е., Орлов О. Н., Прилипко Л. Л. Проблема анализа

эндогенных продуктов перекисного окисления липидов // Итоги науки и техники. Сер. Биофизика / ВИНТИ АН СССР. – М., 1986. – Т. 18. – С. 1 - 131.

97. Влияние различных режимов гипербарической оксигенации на агрегатное состояние крови и процессы свободнорадикального окисления у больных с начальными проявлениями недостаточности кровообращения мозга. / Н.В. Казанцева и др. // Журн. неврол. и психиатрии. – 1994. – N.2. – С. 41 - 43.

98. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. – Новосибирск.: Наука, 1980. – 192 с.

99. Калиман П.А., Ганусова Г.В. Возрастные особенности действия ионов кобальта и ртути на систему микросомального окисления в печени крыс // Ускоренное старение, связь с возрастной патологией: Тез. докл. науч. конф., 13 - 15 окт. 1992 г. – Киев, 1992. – С. 67.

100. Калмыкова В.И. Перекиси липидов и антиоксиданты в патогенезе и терапии атеросклероза. // Автореф. дис.... д-ра. мед. наук. – М., 1978. – 47 с.

101. Экстремальные факторы внешней среды и старение организма / П.А. Калиман, Н.И. Буланкина, Г.В. Ганусова и др. // Цитология.– 1997.– Т. 39, № 6. – С. 475 – 476.

102. Кандул С.В., Мясников В.Г. Повышение антиокислительных свойств плазмы при старении // Тез. и реф. докл. 5 Всесоюз. съезда геронтологов и гериатров. Тбилиси, 22 - 25 нояб. 1988 г. – Киев, 1988. – Ч.1. – С. 278.

103. Караш Ю. М., Стрелков Р. Б., Чижев А. Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. – М.: Медицина. 1988. – 351 с.

104. Келети Т. Основы ферментативной кинетики. – М.: Мир. 1990. –

348 с.

105. Кения М. В., Лукаш А. И., Гуськов Е. П. Роль низкомолекулярных антиоксидантов при окислительном стрессе // Успехи соврем. биологии – 1993. – Т. 113, Вып. 4. – С. 456 - 470.
106. Клименко О.С., Сукачева Л.А. Влияние углекислоты на дыхание и фосфорилирование в тканях коры головного мозга и печени.// Укр. биохим. журн. – 1980. – Т. 52, № 2. – С. 240-244.
107. Антогонист кальция А-1 как модулятор функции глюкокортикоидных рецепторов при циркуляторной гипоксии / Л.М. Кожевникова, П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева и др. // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Материалы Всерос. конф. Москва, 2 - 4 дек. 1997 г. – М., 1997. – С. 55.
108. Система гемопоза как иммунодепрессивный фактор в процессе старения / В.А. Козлов, И.А. Орловская, Л.Н. Дубинина и др. // Продолжительность жизни: механизмы, прогнозы, пути увеличения: Тез. докл. Всесоюз. конф. 15 - 17 окт. 1991г. – Киев, 1991. – С. 61 - 62. .
109. Колчинская А. З. Система дыхания, гипоксия и возраст // Физиолог. журн. – 1981. – Т. 26, № 3. – С. 419 - 424.
110. Колчинская А.З. Адаптация к гипоксии – эффективное средство повышения работоспособности, профилактики, лечения и реабилитации. // Прерывистая нормобарическая гипокситерапия: Докл. Академии проблем гипоксии РФ. – Москва, 1997. – Т.1. – С. 126 - 145.
111. Антиоксидантная система при старении эритроцитов / Е. С. Коляго, Н. М. Титова, Г. И. Боровкова и др. Тез. и реф. докл. 5 Всесоюз. съезда геронтологов и гериатров. Тбилиси. 22 - 25 нояб. 1988 г. – Киев, 1988. – Ч.1. – С. 325 - 326.
112. Кольтовер В. К. Надежность ферментативной защиты клеток от супероксидных радикалов и старение Молекулярные и клеточные

механизмы старения: Тез. докл. Всесоюз. симпоз., 21 - 24 апр. 1981 г. – Киев, 1981. – С. 86 - 87.

113. Коркина Л.Г., Трахтман П.Е., Пагано Дж. Сравнительная характеристика оксидативного стресса при некоторых наследственных заболеваниях, отличающихся предрасположенностью к злокачественным новообразованиям и раннему старению // Вестн. Рос. АМН . – 1998.– № 7.– С. 51 - 55.

114. Коркушко О. В. Современные представления о патогенетических факторах гипоксии в пожилом возрасте // Вестн. АМН СССР. – 1990. – № 1. – С. 41 - 45.

115. Коркушко О. В., Коваленко А. Н. Система свертывания крови при старении. – Киев.: Здоровья, 1988. – 159 с.

116. Коркушко О.В. Иванов Л.А. Гипоксия и старение. – Киев: Наукова думка. – 1980. – 274 с.

117. Коркушко О. В. Современные представления о патогенетических факторах гипоксии в пожилом возрасте // Вестн. АМН СССР. – 1990. – № 1. – С. 41 - 45.

118. Корман Д. Б., Потапов С. П. Уровень двойных связей в липидах плазмы и эритроцитов человека // Патолог. физиология и эксперим. терапия. – 1995. – № 4. – С. 7 - 10.

119. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / Под ред. Е. А. Коста. – М.: Медицина 1975. – С. 22 - 150.

120. Крайнова Н.Н. Структурно-функциональные изменения гемоглобина и мембран эритроцитов при нарушении кислородного режима: Автореф. дис. ... канд. биолог. наук. / Рост. гос. мед. ин-т. – Ростов-н/Д, 1993. – 20 с.

121. Кудряшов Ю. Б., Гончаренко Е. Н., Сюэ Юй – хуа. О влиянии окисленной олеиновой кислоты на количество форменных элементов крови и изменение эритрограмм крыс. – Научн. докл. высш. шк. Биолог. науки. –

1963. – № 2. – С. 109 - 114.

122. Кузьмина Е. И., Добротина Н. А., Недугова П. П. Комплексное исследование хемилюминесценции сыворотки крови и гиперлипопротеидемии у больных атеросклерозом // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 36 - 39.

123. Кузнецова М. Л., Решетникова С. Н. Эффективность интервальной нормобарической гипокситерапии у пожилых людей // Актуальные проблемы гастроэнтерологии и сочетанной патологии в геронтологии: Материалы 33 конф. Межрегионар. ассоциации гастроэнтерологов. – М., 1995. – С. 117 - 119.

124. Лакин Г. Ф. Биометрия: Учеб. для биол. спец. вузов. - 3 изд. – М.: Высш. шк. – 1980. – 293 с.

125. Лебкова Н.П., Чижов А.Я. Внутриклеточная трансформация жирных кислот в углеводы – основной механизм энергопродукции при гипоксии / Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Материалы Всерос. конф. Москва, 2 - 4 дек. 1997 г. – М., 1997. – С. 70 - 71.

126. Лебкова Н.П., Чижов А.Я., Бобков Ю.И. Субклеточные механизмы адаптации к прерывистой нормобарической гипоксии // Прерывистая нормобарическая гипокситерапия: Докл. Академии проблем гипоксии РФ / Под ред. Н. А. Агаджаняна, Р. Б. Стрелкова, А. Я. Чиждова. – М., 1997. – Том 1. – С. 179 – 186.

127. Функциональная активность фракционированного хроматина печени крыс при старении / Е. Л. Левицкий, Ю. И. Губский, Н. Б. Гольдштейн и др. // Тез. и реф. докл. 5 Всесоюз. съезда геронтологов и гериатров. Тбилиси, 22 - 25 нояб. 1988 г. – Киев. 1988. – Ч.1. – С. 378.

128. Лидер В. А. К вопросу о роли витаминов К и Е в регуляции структуры биомембран митохондрий и эритроцитов в зависимости от возраста // Тез. и реф. докл. 5 Всесоюз. съезда геронтологов и гериатров.

Тбилиси, 22 - 25 нояб. 1988 г. – Киев, 1988. – Ч.1. – С. 383 - 384.

129. Литошенко А. Я. Возрастные особенности содержания аденозинтрифосфатов в регенерирующей печени крыс // Укр. биохим. журн. – 1981. – Т. 53, № 6. – С. 111 - 113.

130. Влияние препаратов-биоантиоксидантов на систему крови у животных с синдромом перекисидации / Г. А. Лобань, Т. В. Новосельцева, И. Ю. Жовтий и др. // Биоантиоксиданты: Тез. докл. 2-й Всесоюз. конф. – Черногоровка. – 1986. – Т.1. – С. 145 - 146.

131. Лукьянова Л.Д. Механизмы резистентности организма к гипоксии // Первый российский конгресс по патофизиологии, Москва, 17-19 окт. – 1996 г. – М., 1996. – С. 122.

132. Лукьянова Л. Д. Механизмы резистентности организма к гипоксии // Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы. Эксперим. и клин. аспекты: Тез. докл. 1 Рос. Конгресса по патофизиологии. Москва, 17 - 19 окт. 1996 г. М.; 1996. – С. 122.

133. Лукьянова Л.Д. Клеточные механизмы резистентности организма к гипоксии // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Материалы Всерос. конф. Москва, 2 – 4 дек. 1997 г. – М., 1997. – С. 74 - 75.

134. Львов С.Н. Перекисное окисление липидов в тканях животных при адаптации к острой гипоксии в условиях измененной газовой среды и охлаждения. – СПб., 1995. – 21 с.

135. Адаптация к высотной гипоксии позволяет ограничить активацию перекисного окисления липидов при воспалении и стрессе/ В. В. Малышев, Л. С. Васильева, С. Б. Белогоров и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1995. – Т. СХІХ, № 6. – С. 590-593.

136. Взаимосвязь процессов эритропоза, эритролизиса и перекисного окисления липидов мембран эритроцитов / А. Г. Марачев, Г. Н. Корнев, Г. Н. Дегтева и др. // Вестн. АМН СССР. – 1983. – № 11. – С. 65 - 73.

137. Нарушение системного транспорта кислорода и липидной пероксидации при терминальных состояниях, вызванных острой кровопотерей и пути их коррекции / В.В. Марченко, С.Б. Матвеев, Г.В. Будко и др. Первый российский конгресс по патофизиологии, Москва, 17-19 окт. – 1996 г. – М., 1996. – С. 123.
138. Маршак М.Е. Регуляция дыхания // Физиология дыхания. – Л., – 1973. – С. 256-286.
139. Маршак М.Е. Физиологическое значение углекислоты. – М.: Медицина, 1969. – 257с.
140. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. – М.: Наука, 1981. – 277 с.
141. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. – М.: Медицина, 1984. – 269 с.
142. Меерсон Ф.З. Общий механизм адаптации и профилактики. – М.: Медицина, 1973. – 366 с.
143. Влияние антиоксиданта на резистентность нетренированного организма к максимальной физической нагрузке / Ф.З. Меерсон, С.И. Красиков, В.М. Боев и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1982. – Т. XCIV, №7. – С. 17-19.
144. Меерсон Ф.З. Основные закономерности индивидуальной адаптации // Физиология адаптационных процессов: Руководство по физиологии. – М., 1986. – С. 222-250.
145. Гериатрические аспекты внутренних болезней. / А.С. Мелентьев, В.С. Гасилин, Е.И. Гусев и др. – М., 1995. – 394 с.
146. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В. В. Меньшиков., Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая / Под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина. – 1987. – С. 124 - 130.
147. Мечников И.И. Эпюды о природе человека: 1908 собр. соч. – М.,

1966. – 124 с.

148. Роль свободнорадикального окисления липидов системы крови в механизмах возрастной инволюции в условиях воздействия на организм экстремальных факторов и полиорганной патологии / В.Н. Мещанинов, О.Ю. Береснева, С.В. Костюкова и др. // Вестн. Урал. гос. мед. академии. – 1997. – Вып. 5. – С. 21 - 26.

149. Мещанинов В.Н. Состояние перекисного окисления липидов системы крови в процессах возрастной инволюции организма и в условиях воздействия экстремальных факторов: Автореф. дис... д-ра. мед. наук / Челябин. гос. мед. ин-т. – Челябинск, 1999. – 35 с.

150. Мещанинов В.Н., Измайлов И.Х., Макеев О.Г. Состояние клеточных мембран кроветворных клеток костного мозга зрелых и старых мышеч в условиях нормобарической гипоксии, его коррекция // Цитология. – 1997. – Т. 39, № 6. – С. 491.

151. Мещанинов В. Н. Исследование перекисного окисления липидов кроветворной ткани в условиях изменения гемопозза при экстремальных воздействиях: Автореф. дис.... канд. мед. наук / Челябин. гос. мед. ин - т – Челябинск, 1983. – 11с.

152. Мозжухина Т.Г., Чабаный В.Н., Литошенко А.Я. Регенерирующая печень как модель ускоренного старения // Ускоренное старение, связь с возрастной патологией: Тез. докл. науч. конф., 13 - 15 окт. 1992 г. – Киев, 1992.– С. 113.

153. Мосиенко В. С., Красюк А. Н., Загоруйко Л. Н. Влияние гипоксической гипоксии на эффективность лучевой терапии злокачественных новообразований // Использование газовых гипоксических смесей для оптимизации лучевой терапии злокачественных новообразований. – Обнинск, 1984. – С. 37 - 39.

154. Мурадян Х.К., Сабко В.Е. Перекисное окисление липидов и

продолжительность жизни у дрозофил *Drosophila melanogaster* // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. – 1989. Т. – 25, № 4. – С. 431-435.

155. Ферментативные механизмы антирадикальной защиты клетки при экстремальных состояниях / В.Г. Мхитарян, М.И. Агаджанов, Д.М. Геворкян, и др. // Вестн. АМН СССР. – 1982. № 9. – С. 15-19.

156. Фармакологическая коррекция процесса липопероксидации при гипоксии и возможность повышения высотной устойчивости человека с помощью препаратов метаболического типа действия / С.Н. Нагорнев, С. И. Сытник, И. П. Боровницкий и др. // Вестн. Рос. АМН. – 1996. – № 7. – С. 53 - 60.

157. Науменко Ж.К., Александрова О.В. Влияние повышенных концентраций кислорода на свободнорадикальные процессы у больных хроническим обструктивным бронхитом с разной степенью дыхательной недостаточности. // Пульмонология. – 1996. – N.4. – С. 63 - 66.

158. Никитин В. Н., Бабенко Н. А. Липиды и липидный обмен в онтогенезе // Успехи соврем. биологии. – 1987. – Т. 108, № 3. – С. 331 - 345.

159. Новикова С. Н. Возрастные особенности энергетического обмена и белоксинтезирующей функции печени крыс после острого кровопускания: Автореф. дис... канд. мед. наук / Киев. мед. ин-т. – Киев, 1978. – 22 с.

160. Новиков В. Э. Изучение влияния перекисного окисления липидов на проницаемость мембран эритроцитов по кислороду // Проблемы молекулярной биологии и патологии сельскохозяйственных животных. – М., 1982. – С. 29 - 31.

161. Обухова Л. К. Кинетика старения и направленный поиск геропротекторов среди антиоксидантов: (эксперим. исслед.): Автореф. дис... д - ра биолог. наук / АН СССР, Ин-т хим. физики. – М., 1982. – 43 с.

162. Обухова Л. К. Свободнорадикальные механизмы старения в биологической эволюции // Итоги науки и техники. Сер. Общие проблемы

биологии / ВИНТИ – М., 1986. – Т. 5. – С. 36 - 68.

163. Защита клеток крови производными 3-оксипиридина в условиях гипотонического гемолиза и при механической травме / Л.К. Обухова, А.Б. Цыкин, В.И. Кузмин и др. // Изв. АН СССР, Сер. Биология. – 1979. № 4, – С. 548-549.

164. Устойчивость к гипоксии у здоровых и больных пороками сердца по данным газообмена и дыхания / Г.Н. Окунева, Е.Е. Литасова, Л.Б. Илюхина и др. Первый российский конгресс по патофизиологии, Москва, 17-19 окт. – 1996 г. – М., 1996. – С. 123.

165. Олефиренко В.Т., Жиров В.П. Клинико-физиологические предпосылки использования „сухих” углекислых ванн в бальнеотерапии. // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. – 1983. – N.1. – С. 68 -72.

166. Павлов А.Д. Эритропозтин: молекулярно-генетические аспекты // Первый российский конгресс по патофизиологии, Москва, 17-19 окт. – 1996 г. – М., 1996. – С. 94.

167. Падалко В.И., Козлова Е.В. Моноксигеназная система печени крыс при экспериментальном продлении жизни путем ограничения калорийного питания // Ускоренное старение, связь с возрастной патологией: Тез. докл. науч. конф., 13 - 15 окт. 1992 г. – Киев, 1992. – С. 126.

168. Антиокислительная активность липидов в процессе старения мышц и при воздействии геропротектора – антиоксиданта / Н. П. Пальмина, Л. К. Обухова, Т. В. Бунто и др. // Изв. АН, Сер. Биология – 1979. – № 2. – С. 290 - 293.

169. Паранич А. В., Чайкина А. А., Ионов И. А. Особенности состава флюоресцирующих липопигментов в печени и мозге крыс разного возраста // Физиол. журн. – 1989. – № 5. – С. 37 - 42.

170. Харман Д. Свободнорадикальная теория старения: Ч. 1: Как все начиналось. Беседу вел Р. Пассватер // Косметика и медицина. – 1998. – № 2.

– С. 7 - 13.

171. Петяев М. М. Биофизические подходы к диагностике злокачественных опухолей. - М.: Медицина, 1972. – 240 с.

172. Пименов Ю. С. Морфофункциональное состояние крови людей при старении: Автореф. дис... д-ра биолог. наук/ Санкт- Петербургский НИИ гематологии и переливания крови МЗ РФ. – СПб., 1991. – 29 с.

173. Покровский А. А., Абраров А. А. К вопросу о перекисной резистентности эритроцитов // Вопр. питания. – 1964. – № 6. – С. 44 - 49.

174. Полунова В.М. Гипокситерапия. // Здоровье. – 1994. – № 12. – С. 31.

175. Попов Т., Нейковска Л. Метод определения пероксидазной активности крови // Гигиена и санитария. – 1971. – № 10. – С. 89 - 91.

176. Ржевская В. Н. Особенности регенерации зашитых операционных ран у больных пожилого возраста, проживающих на территории европейского севера // Тез. и реф. докл. 5 Всесоюз. съезда геронтологов и гериатров. Тбилиси, 22 - 25 нояб. 1988 г. – Киев, 1988. – Ч.2. – С. 552.

177. Ромейс Б. Микроскопическая техника. – М., 1954. – 326 с.

178. Садовникова И. П., Обухова Л. К. Восстановление кроветворения после возмущающего воздействия у мышей разного возраста и при замедлении старения // Молекулярные и клеточные механизмы старения: Тез. докл. Всесоюз. симпозиума, 21 - 24 апр. Киев. 1981г. – Киев, – 1981. – С. 153 - 154.

179. Садовникова И. П., Обухова Л. К., Бунто Т. В. Влияние возраста и антиоксиданта 2-этил-6-метил-3-оксипиридина на миграцию стволовых кроветворных клеток у мышей // Изв. АН СССР, Сер. Биология – 1981. – № 3. – С. 451 - 453.

180. Садовникова И. П. Изменение иммунного ответа при старении и влияние на него геропротекторов-антиоксидантов // Различные аспекты

биологических систем: Докл. МОИП. – М., – 1986. – С. 53 - 56.

181. Сазонов С. В., Ястребов А. П. Особенности регенераторных процессов в органах с низкой скоростью клеточного обновления при старении организма // Цитология. – 1997. – Т. 39, № 6. – С. 508 - 509.

182. Сазонов С. В., Ястребов А. П., Мещанинов В.Н. Возрастные особенности регенераторных процессов в красном костном мозге // Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии : Материалы межобл. науч. - практ. конф. – Екатеринбург, 1997. – С. 123 - 124.

183. Сакальникас Р. Г. Р., Черняускене Л. Р. Ч., Варшкявичене З. М. З. Возрастные аспекты исследования малонового диальдегида и альфа - токоферола у мужчин и женщин // Тез. и реф. докл. 5 Всесоюз. съезда геронтологов и гериатров. Тбилиси, 22 - 25 нояб. 1988 г. – Киев, 1988. – Ч.2. – С. 571.

184. Салганик Р.Ш., Шабалина И.Г., Колосова Н.Г. с соавт. Физико-химические свойства мембран и функциональное состояние митохондрий печени крыс с врождённой способностью к повышенному радикалообразованию. // Бюл. эксперим. биологии и медицины – 1995. – № 6. – С. 628 - 630

185. Сейланов А.С., Попов Г.А., Конев В.В. Связь ПОЛ с дыханием и окислительным фосфорилированием // Журн. эксперим. и клин. медицины. – 1983. – Т. 23, – № 2. – С. 108–112.

186. Середенко М. М. Возрастные особенности реакции старческого организма на недостаток кислорода во вдыхаемом воздухе: Автореф. дис... канд. мед. наук / АН УССР, Ин-т фармакологии. – Киев, 1965. – 15 с.

187. Хемилюминесценция крови в экспериментальной и клинической онкологии / Я. И. Серкиз, Е. Е. Чеботарев, В. А. Барабой и др. – Киев: Наукова думка, 1984. – 184 с.

188. Сергеев О.С., Дубишев А.В. Роль гипоксического и гиперкап-

нического стимулов для дыхания и электрической активности дыхательных нейронов крысы // Первый российский конгресс по патофизиологии, Москва, 17-19 окт. – 1996 г. – М., 1996. – С. 114.

189. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии / Под общ. ред. М. М. Середенко. - Киев: Наукова Думка, 1987. - 230 с.

190. Сидорова В. Ф. Возраст и восстановительная способность органов у млекопитающих. - М.: Медицина, 1976. – 203 с.

191. Процессы перекисного окисления липидов при гипоксии и ишемии и пути их фармакологической коррекции / А.В. Смирнов, Б.И. Криворучко, И.В. Зарубина и др. Первый российский конгресс по патофизиологии, Москва, 17-19 окт. – 1996 г. – М., 1996. – С. 204.

192. Смирнова О. И. Изменение гемолитической стойкости эритроцитов и пероксидазной активности крови при острой интоксикации некоторыми органическими перекисями // Фармакология и токсикология – 1966. – Т. 29, – № 1. – С. 96 - 98.

193. Смитненко О.В. Актуальные вопросы клиники, диагностики, профилактики и лечения заболеваний у лиц среднего и пожилого возраста // Материалы 18 юбил. науч. конф. – М., 1989. – С. 156-159.

194. Соколовский В.В., Макаров В.Г., Тимофеева В.М. Возрастные особенности состояния антиоксидантов системы белых крыс // Журн. эволюц. биохимии и физиол. – 1988. Т. – 24, – № 5. – С. 771-775.

195. Стальная И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. - М., – 1977. – С. 63 - 64.

196. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 66 - 68.

197. Нормобарическая гипокситерапия. Метод повышения резистент-

ности организма с помощью прерывистой гипоксической стимуляции: Метод. рекомендации / Сост.: Р. Б. Стрелков, А. Г. Белых., А. А. Соболев. – М., 1988. – 289 с.

198. Стрелков Р. Б., Кучеренко Н. Г., Козлов В. М. Модифицирование кишечного синдрома с помощью газовой гипоксической смеси в различных условиях облучения животных // Радиобиология. – 1983. – Т. 23, Вып. 3. – С. 392 - 395.

199. Структурное обеспечение адаптации системы микроциркуляции к гипоксии при старении / А. С. Ступина, П. В. Белошицкий, Н. А. Межиборская и др. // Геронтология и гериатрия. – 1989: Ежегодник: Возрастн. патол. сердечно - сосудистой системы / Всес. науч. о - во геронтол. и гериатров. Ин-т геронтол. АМН СССР. – Киев. – 1989. – С. 28 - 33.

200. Сулимо-Самуйлло Э.С. Гиперкапния. – Л.: Изд-во Воен.-мед. академии Им. Кирова, 1971. – 156 с.

201. Сырнев В.А. Исследование эритродиереза при действии гипоксической гипоксии на организм // Экспериментальные исследования механизмов эритропоэза. / Под ред. Я.Г. Ужанского. – Свердловск, 1971. – С. 22

202. Тараненко Г.А., 1966. О возможной роли свободнорадикального механизма в регуляции размножения клеток // Биофизика. – 1966 – Т. 12, – Вып. 1, – С. 82-88.

203. Тен Э. В. Экспресс-метод определения активности церулоплазмينا сыворотки крови // Лаб. дело. – 1981. – № 6. – С. 334 - 335.

204. Титов С. А., Крутько В. Н. Современные представления о механизмах старения // Физиология человека. – 1996. – Т. 22, – № 2. – С. 118 - 123.

205. Тодрия Т. В. Возрастные особенности формирования кроветворного микроокружения стромальными предшественниками из костного мозга гимэктомированных мышей // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1998.

– Т.125, – № 4. – С. 457 - 459.

206. Фролькис В. В. Старение и увеличение продолжительности жизни. – Л.: Наука, 1988. – 239 с.

207. Фролькис В. В. Ускоренное старение, филогенез и этагенез // Ускоренное старение, связь с возрастной патологией : Тез. докл. науч. конф., 13 - 15 окт. 1992 г., – Киев, 1992. – С. 96.

208. Влияние сезона года на показатели перекисного окисления липидов миокарда животных с различной устойчивостью к гипоксии/ М. Л. Хачатурьян, В. М. Гукасов, П. Г. Комаров и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1995. – Т. СХХ, – № 7. – С. 87 - 90.

209. Царфис П.Г., Френкель И.Д. Биохимические основы физической терапии // Научно-технический прогресс и здоровье человека. –М., – 1991. – С. 107-109.

210. Чакина Л. А. Клинико - гематологические особенности старения: Автореф. дис... д-ра мед. наук / Куйбыш. мед. ин-т. – Куйбышев, 1970. – 32 с.

211. Чеботарев Д. Ф., Маньковский Н.Б., Фролькис В. В. Руководство по геронтологии. - М.: Медицина, 1978. – 503 с.

212. Чеботарев Д. Ф., Фролькис В. В., Коркушко О. В. Гериатрия: Учеб. пособие. – М.: Медицина, 1990. – 240 с.

213. Чукаев С. А., Белых А. Г., Гукасов В. М. Перекисное окисление липидов тканей экспериментальных животных при действии нормобарической гипоксии // Теоретические экспериментальные и прикладные исследования биологических систем: Респ. сб. науч. тр. / Под ред. Романова Ю. А. – М., 1991. – С. 125 - 128.

214. Чухриенко Н. Д., Захарцева Л. И., Клеваник В. А. Нарушение липидного обмена при ишемической болезни сердца у лиц пожилого возраста и возможности его коррекции // Тез. и реф. Докл. 5 Всесоюз. съезда геронтологов и гериатров. Тбилиси, 22 - 25 нояб. 1988 г. – Киев. 1988. – Ч.2.

– С. 713.

215. Шех В. Е. Прочность наружной мембраны митохондрий печени крыс как маркер старения организма // Ускоренное старение, связь с возрастной патологией: Тез. докл. науч. Конф., 13 - 15 окт. 1992г. – Киев, 1992. – С. 190.

216. Шкляр А. С. Влияние антиоксиданта ионола на гемокоагуляцию у больных ишемической болезнью сердца // Врачеб. дело. – 1980. – № 9. – С. 52-54.

217. Шмелева Н. И. Особенности реакции кроветворной системы животных после кровопотери в зависимости от возраста // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1977. – № 3. – С. 57 - 59.

218. Шоно Н.А. Некоторые особенности влияния стресса на активность гликолитических ферментов в печени крыс при старении // Ускоренное старение, связь с возрастной патологией: Тез. докл. науч. конф., 13 - 15 окт. 1992 г. – Киев, 1992. – С. 192.

219. Щерба М. М. Некоторые проблемы функциональной гематологии старости: Автореф. дисс... канд. мед. наук / Воен.-мед. академия им. С. М. Кирова. – Л., 1963 – 20 с.

220. Эмануэль Н. М. Антиоксиданты и увеличение продолжительности жизни // Физиолог. журнал. – 1984. – Т. 30, – № 1. – С. 1 - 8.

221. Эмануэль Н.М., Денисов Е.Г., Майзус З.К. Цепные реакции окисления углеводов в жидкой фазе. – М.: Наука, 1965. – 135 с.

222. Замедление процесса старения у лабораторных мышей при воздействии хлоргидрата 2-этил-6-метил-3-оксипиридина / Н.М. Эмануэль, Л.К. Обухова, Л.Д. Смирнов и др. / Изв. АН СССР Сер. Биология – 1977. – № 1. – С. 290 - 293.

223. Эмирбеков Э.З., Львова С.П., Гасангаджиева А.Г. Влияние многократного холодового стресса на интенсивность перекисного окисления

липидов и антиоксислительную систему тканей // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1998. – Т.125, – № 4. – С. 385 - 387.

224. Ястребов А. П. К вопросу о механизме действия кобальта на эритропоэз. - Дис... канд. мед. наук / СГМИ. – Свердловск, 1965. – 300 с.

225. Ястребов А.П., Макеев О.Г. Патологическая физиология. – Екатеринбург: УрГМА, 1999. – 376 с.

226. Ястребов А. П., Юшков Б. Г., Большаков В. Н. Регуляция гемопоэза при воздействии на организм экстремальных факторов.– Свердловск: УрО АН СССР, – 1988. – 151 с.

227. Ames B. N., Shigenaga M. K., Hagen T. M. Mitochondrial decay in aging // Biochem. et biophys. acta. Mol. Basis Diseases. 1995. – Vol. 1271, – № 1. – P. 165 -170.

228. Anderson W.F. Effects of institutionalization on selfesteem // J. Gerontol. – 1967. – Vol. 22, – P. 313-317.

229. Antioxidative enzyme activities in human erythrocytes / H. R. Andersen, J. B. Nielsen, F. Nielsen et al. // Clin. Chem.- 1997. - (Apr.) – Vol. 43(4). – P. 562 -568.

230. Ando K., Beppu M., Kikugava K. Evidence for accumulation of lipid hydroperoxides during the aging of human red blood cells in the circulation // Biol. Pharm. Bull. – 1995. – (May) Vol. 18(5). – P. 659 - 563.

231. Bannister J.V., Hill H., Allen O. Chemical reactivity of oxygen-derived radicals with reference to biological system // Biochem. Soc. Trans. –1982. – Vol. 10, № 2. – P. 68–69

232. Barnett Y. A., King C. M. An investigation of antioxidant status, DNA repair capacity and mutation as a function of age in humans / Mutat. Res. DN Aging: Gen. Instab. and Aging. – 1995. – Vol. 338, № 1-6. – P. 115-128.

233. Reduced/oxidized glutathione ratio in aging human red cells/P. Battista, A. Di Luzio, P. Scchetta et al. // Quad. Sclavo diagn clin. e lab. - 1986. - Vol. 22, №

4. - P. 388 - 391.

234. Age in sex related changes of plasma membrane fluidity in isolated rat hepatocytes / A. Benedetti, G. Feretti, G. Curatola et al. // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 1988. – Vol. 156, № 2. – P. 840 - 845.

235. Neutrophil migration, oxidative metabolism, and adhesion in elderly and young subjects / D. Biasi, A. Carletto, C. Dell'Agnola et al. // *Inflammation.* – 1996. – Vol. 20, № 6. – P. 673 - 681.

236. Bortz W. M. (II). Redefining human aging // *J. Amer. Geriatr. Soc.* – 1989. – Vol. 37, №11. – P. 1092 - 1096.

237. Bryan Ch.L., Jenkinson S.G. Oxygen toxicity. // *Clin. Chest. Med.* – 1988. – Vol. 9, № 1. – P. 141 - 152.

238. Basal fat oxidation decreases with aging in women / J. Calles-Escandón, P.J.Arciero, A.W. Gardner et al. // *J. Appl. Physiol.* 1995. – Vol. 78, № 1. – P. 266 - 271.

239. Casale G. Aspetti ematologici di cronobiologia nell'anziano // *G. gerontol.* – 1987. – Vol.35, № 8. – P. 609 - 617.

240. Casale G., Benzi D., Vagni L. Studio del ritmo circadiano dei reticulociti nell'anziano // *G. gerontol.* – 1987. – Vol. – 35, № 8. – P. 625.

241. Corberand J., Laharrague P., Fillola G. Blood cell parameters do not change during physiological human aging // *Gerontology (Schweiz).* – 1987. – Vol. 33, №2. – P. 72-76.

242. Hemoglobin oxidative stress in cancer / R. F. Della, A. Granata, M. Broccio et al. // *Anticancer Res.* – 1995. - Sep-Oct. - 15(5B). – P .2089 - 2095.

243. Age related changes in rat glutathione metabolism/ C. Duncan, C. Bryan, R. Lawrence et al. // *FASEB Journal.* – 1989. – Vol. 3, № 3. – P. 681.

244. Einsele H., Clemens M. R., Remmer H. In vitro aging of red blood cells and lipid peroxidation // *Arch. Toxicol.* – 1987. – Vol. 60, № 1. – P. 163 - 166.

245. Elmadfa I., Schmidberger S., Müller H. Physical exercise and vitamin E

status in aged mice // *Age*. – 1987. – Vol. 10, № 3. – P. 107.

246. Development of T-cells from old and young mouse bone marrow within fetal thymic explant / R. Eren, D. Zharhary, L. Abet et al. // *Age*. – 1987. – Vol. 10, № 3. – P. 110.

247. Fornanini G. Biochemical modifications during the life span of the erythrocytes // *Ital. J. Biochem.* – 1967. – Vol. 16. – P. 257 - 330.

248. Frassetto L., Sebastian A. Age and systemic acid-base equilibrium: analysis of published data. // *J. Gerontol A Biol. Sci Med. Sci*, – 1996, – Vol. 1, – P. 51

249. Freedman M. L. Heme and iron metabolism in aging // *Blood Cells*. – 1987. – Vol. 13, № 1- 2. – P. 227 - 235.

250. Blood laboratory parameters of carefully selected healthy elderly people/ T . Fulop , I. Worum , P. Varga P. et al. // *Arch. Gerontol. and Geriatr*. – 1989. – Vol. 8, №2. – P. 151-163.

251. Guenard H. Vieillissement pulmonaire // *Rev. Geriatr*. –1988. Vol. –13. № 9. – P. 431-432.

252. Alteration of mitochondrial FoF1-ATP synthase during aging / F. Guerrieri, L. Muolo, I. Grattagliano et al. // *Abstr. 6ht Congr. Int. Assoc. Biomed. Gerontol*, 21-23 Aug. 1995. – Makuhari, 1995. – Vol. 18. № 3. – P. 127.

253. Hadnagy Cs. A study on erythropoiesis in the elderly // *Rom. J. Gerontol. and Geriatr*. – 1986. – Vol. 7, № 1. – P. 43 - 55.

254. Red blood cell aging – membrane skeleton alteration and IgG receptor expression / K. L. Halbhube, N. Zimmermann, H. Oehring et al. // *Folia histochem. et cytobiol.* – 1987. – Vol. 25, № 2. – P. 137-142.

255. Harrison D.E., Archer J.R. Biomarkers of aging: tissue markers. Future research needs, strategies, directions and priorities // *Exp. Gerontol*. – 1988. – Vol. 23, № 4-5. – P. 309 - 321.

256. Harman D. The aging process. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA Biol. Sci. – 1981. – Vol. 78, N.11. – P. 7124-7128.
257. Harman D. Free radical theory of aging: current status // Lipofuscin, 1987: State Art.: Proc. Int. Symp., Debrecen, 26-30 Aug., 1987. – Amsterdam, 1988. – P. 3-27.
258. Harman D. Free radical theory of aging: History. // Free Radicals and Aging / Eds. I. Emerit, B. Chance. – Basel, Birkhauser, 1992. – P. 1 – 10.
259. Harman D. Aging and disease: Extending functional life span.// Abstr. 6ht Congr. Int. Assoc. Biomed. Gerontol, 21-23. Aug. 1995.– Makuhari, – Vol. 18. № 3. – P. 136-137.
260. He Xuemin, Qin Dean. Effect of human erythrocyte aging on the membrane structure and composition // J. East China Norm. Univ. – 1988. – №2. – P. 4.
261. Honda S., Matsuo M. Relationships between the cellular glutathione level and in vitro life span of human diploid fibroblasts // Exp. Gerontol. – 1988. – Vol. 23, № 2. – P. 81 - 86.
262. Imanishi H. Glutathione metabolism in red cell aging// Mech. Ageing and Dev. – 1985. - Vol. 32, № 1. - P. 57 - 62.
263. Judkiewicz L., Ciszewski R., Bartosz G. The effect of donor age on the packing susceptibility of erythrocytes // Mech. Ageing and Dev. – 1988. Vol. – 46, № 1-3. – P. 83-87.
264. Kalra J. Cunningham T. A., Prasad K. Superoxide anion production by human phagocytes in blood: variation with aging // Klin. Biochim. – 1989. – Vol. 22, № 3. – P. 257.
265. Kalous M., Drahota Z. The role of mitochondria in aging. // Physiol. Res. – 1996. – Vol. 45, № 5. – P. 351 - 359.
266. King C. M., Barnett Y. A. Oxidative stress and human ageing // Biochem. Soc. Trans. – 1995. – Vol. 23, № 2. – P. 375.

267. Korkusko O. V., Ivanov L. A., Pisaruk A. V. Sauerstofftransportfunktion und Energieumsatz von Erythrozyten beim Altern des Menschen // Z. Alternsforsch. – 1989. – Vol. 44, № 2. – C. 73 - 79.
268. Red cell superoxide dismutase activity in newborn/ M. Legge, M. Brian, C. Winterbourn et al.// Austr. Paediatr. J. – 1977. – Vol. 13. – P. 25 - 28.
269. Lipschitz D. A., Udupa K. B. Age and hematopoietic system // J. Amer. Geriatr. Soc. – 1986. – Vol. 34, №6. – P. 448 - 454.
270. Lizada M. C. C., Yang S. F. Sulfite-induced lipid peroxidation // Lipids. – 1981. – Vol. 16, №3. – P. 189 - 194.
271. Lutzak-Mann C. Some aspects of phosphorus metabolism in bone marrow // Biochem. J. – 1952. – Vol. 52. – P. 356 - 364.
272. Macejka J., Bergendi L., Balaz V. Formation of reactive oxygen metabolites and activity of antioxidant enzymes in human blood cells as a function of age // Biologia. – 1988. – Vol. 43, №8. – P. 723 - 730.
273. Effect of age on some properties of mice erythrocytes / M. Magnani, L. Rossi, V. Stocchi et al. // Mech. Ageing and Dev. – 1988. – Vol. 42, № 1. – P. 37-47.
274. Morfologia krwi u osob po 90 roku zycia / G. Michalska, K.Potocka – Ptazak, J.Kocemba // Prz. Lek. – 1997. – Vol. 54, № 7 - 8. – P. 540 - 542.
275. Montanari G., Giamberardino M.A., Corbucci G.G. et al. // Int. J. Tissue React. – 1996. Vol. – 18. № 1. – P. 33-41.
276. Nagy I., Derecskel B., Lustylk G. Age-depending changes in the colloid osmotic pressure of the rat brain and liver // Age.– 1987.– Vol. 10, № 3, – P. 112.
277. Nevo W., Beit-Or A., Eilam Y. Slowing down aging of cultured embryonal chick chondrocytes by maintenance under lowered oxygen tension // Mech. ageing and Dev. – 1988. – Vol. 45, № 2. – P. 157 - 165.
278. Decline of blood haemoglobin in the aged: A longitudinal study of an urban Swedish population from age 70 to 81/ H. Nilsson-Ehle, O. J. B. Gyde, N.

Y. Haboubi et al. // Brit. J. Haematol. – 1989. – Vol. 73, № 1. – P. 134 - 135.

279. Age related changes in oxidized proteins / C.N. Olivier, Ahn Bongwhan, E. J. Moerman et al. // J. Biol. Chem. – 1987. – Vol. 262, № 12. – P. 5488 - 5491.

280. Comparative study of the presence of oxidative stress in sportsmen in competition and aged people, as well as the preventive effect of Selenium administration / R. Olinescu, D. Talaban, S. Nita et al. // Rev. Roum. med. interne. – 1995. – Vol. 33, № 1 - 2. – P. 47 - 54.

281. Serum Total Antioxidant Capacity in healthy centenarians / E. Petrucci, P. Pinzani, C. Orlando et al. // Bioluminescence and Chemiluminescence. – 1997. – Vol. 12, № 1. – P. 55.

282. Qualitative and quantitative alterations of bovine serum lipoproteins with ageing / D. Quincey, D. Le Goff, J. Fresnel et al. // Comp. Biochem. and Physiol. – 1987. – Vol. 88, № 3. – P. 929 - 937.

283. Rattan S.I.S Cellular and molecular determinants of aging // Indian J. Exp. Biol. – 1996. – Vol. 34, № 1. – P. 1 - 6.

284. Granulopoiesis in aged people: inverse correlation between bone marrow cellularity and myeloid progenitor cell numbers/ P. Resnitzky, M. Segal, Y. Barak et al.// Gerontology (Schweiz). – 1987. – Vol. 33, №2. – P. 109 - 114.

285. Rikans L.E., Lopez T.R., Hornbrook K.R. Age and gender differences in hepatic ascorbic acid concentrations and NADPH – dehydroascorbic acid reductase activity // Mech. Ageing and Dev. – 1996. – Vol. 91, № 3. – P. 165 -169.

286. Rikans L.E., Moore D.R. Effect of aging on aqueous-phase antioxidant in tissues of male Fisher rats. // Biochem. et biophys. acta. G. – 1988. – Vol. 132, № 3. – P. 269 - 275.

287. Rollo C.D., Carlson J., Sawada M. Accelerated aging of giant transgenic mice is associated with elevated free radical processes // Can. J. Zool. – 1996. – Vol. 74, № 4. – P. 606 - 620.

288. Semsel I., Rao G., Richardson A. Changes in the expression of superoxide dismutase and catalase as a function of age and dietary restriction. // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 1989. – Vol. 164, № 2. – P. 620 - 625.

289. Sletvold O. Circadian rhythms on peripheral blood leukocytes in aging mice // *Mech. Ageing and Dev.* – 1987. – Vol. 39, № 3. – P. 251 - 261.

290. Superoxide anion radical production in different animal species / R. S. Sohal, I. Svenson, B. H. Sohal et al. // *Mech. Ageing and Dev.* – 1989. – Vol. 49, № 2. – P. 129 - 135.

291. Stadtman E.R., Berlett B.S. Reactive oxygen-mediated protein oxidation in aging and disease. // *Chem. Res. Toxicol.* – 1997. – Vol. 10. – P. 485 - 494.

292. Sushil I. K. Evidence for membrane lipid peroxidation during the in vivo aging of human erythrocytes // *Biochem. et biophys. acta: Biomembranes.* – 1988. – Vol. 937, № 2. – P. 205 - 210.

293. Tateishi T., Yoshimine N., Kuzuya F. Serum lipid peroxide assayed by a new colorimetric method // *Exp. Gerontol.* – 1987. – Vol. 22, № 2. – P. 103 -111.

294. Unscheduled DNA synthesis and lipid peroxidation in a senescent population / J. Topinka, R. J. Šram, B. Binkova. et al. // *Mutat. Res. Environ. Mutagenes. and Related Subj.* – 1989. – Vol. 216, № 5. – P. 297.

295. Old mice recover the ability to produce IgG and high-avidity antibody following irradiation with partial bone marrow shielding / T. Tsuda, Y. T. Kim, G. W. Siskind et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1988. – Vol. 85, № 4. – P. 1169 - 1173.

296. Modificazioni reologiche e metaboliche dell'eritrocita in eta geriatrica / V.Turchetti, F. Leoncini, V. Micheli et al. // *G. gerontol.* – 1997. – Vol. 45, № 3 - 4. – P. 217 - 218.

297. Urking R., Dudas S. P. Rewiew of genetic investigations into the aging processes of Drosophila / *J. Amer. Geriart. Soc.* – 1989. – Vol. 37, № 8. – P. 757 -

773.

298. Effects of ageing, diet, and sex on plasma glucose, fructosamine, and lipid concentrations in barrier-raised Fisher 344 rats./ J. B. Van Liew, P. J. Davis, F. B. Davis et al. // J. Gerontol. – 1993. – Vol. 48 (5). – P. 184 - 190.

299. Walsh J. R. Equivocal anemia in the elderly // J. Fam. Pract. – 1989. – Vol. 28, № 5. – P. 521 - 523.

300. Wang T. P., Kagan J. Ageing of human erythrocytes: effect on photosensitised hemolysis // Chemosphere. – 1989. – Vol. 19, № 8 - 9. – P. 1345 - 1348.

301. Wiek G. Lipoproteins and immune function in the aged // J. Cell. Biochem. – 1989. – № 13. – P. 160.

302. Wolman M. Lipid pigments and aging// Folia histochem. et cytobiol. – 1987. – Vol. 25, № 2. – P. 109 - 114.

303. Woodhouse P. R., Have K. T., Plumer M. Season changes of serum lipids in aged population // Age. – 1993. – Vol. 22(4). – P. 273 - 278.

304. Lipid peroxide level in the senescence - accelerated mouse / K. Yagi, K. Yoshino, S. Komura et al. // J. Clin. Biochem. and Nutr. – 1988. – Vol. 5, № 5. – P. 21 - 27.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Искренне благодарю своего научного руководителя заслуженного деятеля
науки РФ, академика РАЕН, профессора

АНАТОЛИЯ ПЕТРОВИЧА ЯСТРЕБОВА

за выбор научной темы и руководство при выполнении диссертации

Искренне благодарю начальника Свердловского областного клинического
психоневрологического госпиталя для ветеранов войн

СЕМЁНА ИСААКОВИЧА СПЕКТОРА

за создание на базе госпиталя всех необходимых условий
для проведения исследований

Выражаю глубокую признательность своему научному консультанту
доктора медицинских наук, доцента

ВИКТОРУ НИКОЛАЕВИЧУ МЕЩАНИНОВУ

за всестороннюю помощь при выполнении работы

Благодарю всех сотрудников лаборатории патофизиологии старения госпиталя,
кафедры патофизиологии УГМА, радиоизотопной лаборатории УГМА и
морфологического отдела ЦНИЛ УГМА за помощь в работе