

ЕРМАКОВА ЕКАТЕРИНА ЮРЬЕВНА

**ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И
БАРЬЕРНАЯ ФУНКЦИЯ КОЖИ В УСЛОВИЯХ
СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА**

03.00.04-БИОХИМИЯ

14.00.16 - ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Ермакова' with a long horizontal stroke at the end.

Челябинск-2005

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и в лаборатории патофизиологии старения Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Мещанинов Виктор Николаевич**;

член-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор **Ястребов Анатолий Петрович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Бышевский Анатолий Шулимович**

доктор медицинских наук, профессор **Теплова Светлана Николаевна**

Ведущая организация:

Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа)

Защита состоится « 11 » июля 2005 года, в « 10 » часов на заседании диссертационного совета Д 208.117.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

Автореферат разослан « 11 » июня 2005 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Л.В. Кривохижина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Старение населения является характерным демографическим показателем всех экономически развитых стран. В России доля лиц в возрасте 60 лет и старше за период 1970-2000 увеличилась с 12% до 18,5%, а доля лиц 75 лет и старше - с 2,5% до 4,1% населения страны (Анисимов В.Н., 2003; Донцов В.И., Крутько В.Н., 2003; Рыжак Г.А., 2004; Lippman R.D., 2004). В условиях постарения населения приоритетной задачей геронтологии является не столько увеличить продолжительность жизни, сколько повысить её качество (Blatt T., 2001; Хавинсон В.Х., 2003; Mundt C., 2003).

Значительный вклад в процесс продления и повышения качества жизни вносит состояние отдельных органов, в частности кожных покровов, что имеет большое биологическое и эстетическое значение (Смирнова И.О., 2004; Rostan E.F., 2002; Fitzpatrick R.E., 2002).

Кожа непосредственно подвержена внешним влияниям, наиболее значимым из которых является ультрафиолетовое излучение (УФИ) (Pathak M.A., 2001; Dalle СМ., 2002). В настоящее время в связи прогрессирующим разрушением озонового слоя стратосферы резко увеличился на Землю поток ультрафиолетовой радиации (Rhie G., 2001). Именно УФИ ответственно за регрессивные изменения в эпидермисе и дерме, развивающиеся раньше, чем в других органах (нередко в молодом возрасте) (Кветной И.М., 2004; Emerit I., 1999). Выявление таких изменений представляется актуальным и перспективным для более глубокого понимания патогенеза ассоциированных со старением дерматозов и совершенствования методов профилактики преждевременной или ускоренной инволюции кожи (Семкин В.И., 2002; Bissett D.L., 1996; Kohen R., 2002).

Находящаяся в центре внимания исследователей свободнорадикальная теория старения раскрывает роль системы перекисного окисления липидов/антиоксидантной активности (ПОЛ/АОА) в механизмах ускоренного старения (Эмануэль Н.М., 1984; Мещанинов В.Н., 1997, 1999; Кольтовер В.К., 2000). Однако существуют пробелы в понимании вклада ПОЛ в возрастные изменения отдельных органов, в т.ч. кожи, влияние на её функции (Перламутров Ю.Н., 2001; Chan E.L., 2003). С другой стороны, в современной научной литературе недостаточно освещены вопросы роли свободнорадикальных процессов в коже и их вклад в процессы старения всего организма (Tahara S., 2001).

Цель исследования: выявить возрастные различия в системе ПОЛ/АОА, структурных и функциональных параметров кожи организма в условиях старения и при коррекции.

Задачи исследования.

1. Исследовать состояние системы ПОЛ/АОА в крови, состояние ПОЛ/АОА и морфологических параметров в коже крыс разного возраста.
2. Исследовать состояние системы ПОЛ/АОА в крови, состояние ПОЛ/АОА и морфологических параметров в коже крыс разного возраста в условиях УФО.
3. Исследовать состояние системы ПОЛ/АОА в крови, состояние ПОЛ/АОА и морфологических параметров в коже крыс разного возраста при УФО и в условиях коррекции.

4. Исследовать состояние системы ПОЛ/АОА в крови, состояние ПОЛ/АОА и функциональных параметров в коже пациентов разного возраста.

5. Исследовать влияние системной антиоксидантной терапии на систему ПОЛ/АОА крови, барьерную функцию кожи и темп старения организма у пациентов разного возраста.

6. Показать вклад процессов в системе ПОЛ/АОА в коже в процессы старения организма.

Научная новизна. Получены результаты, способствующие углублению представлений о регуляции гомеостаза кожи. Раскрыты некоторые закономерности геронтогенеза при хронологическом и индуцированном ультрафиолетовым облучением (УФО) старении кожи (фотостарении).

Впервые выявлены возрастные различия некоторых показателей процессов ПОЛ/АОА в коже и крови организмов разного возраста и связанной с ними барьерной функции кожи. Показано, что концентрация продуктов ПОЛ с возрастом нарастает, а активность антиоксидантных ферментов (АОФ) снижается. Морфологический анализ показал, что индекс митотической активности и количество макрофагов с возрастом снижается. Гистохимическое исследование выявило возрастное изменение содержания гликозаминогликанов (ГАГ). Эти изменения сопровождаются изменением барьерной функции кожи: снижением влажности и повышением ее pH. Использование антиоксидантных препаратов снижает активность процессов ПОЛ в крови, улучшает барьерную функцию стареющей кожи, оказывает геропротективный эффект.

Впервые выявлены механизмы и возрастные особенности влияния УФО в динамике как модели ускоренного старения на процессы ПОЛ/АОА в коже и в периферической крови. Показано, что действие УФО в выбранной нами дозе сопровождается развитием длительной генерализованной метаболической реакцией всего организма более выраженной у старых крыс: активизацией процессов ПОЛ и связанных с ними мембранодеструктивных процессов в крови и в коже с развитием компенсаторных реакций со стороны АОФ, снижением мощности антиоксидантных систем. Под действием УФО увеличивается количество митозов в базальном слое эпидермиса и число макрофагов.

Также установлено, что прооксидантное воздействие УФВ можно корректировать витаминами-антиоксидантами. Максимальный антиоксидантный и фотопротективный эффекты наблюдались при комбинированном использовании вит. С внутримышечно и вит. А и Е на кожу.

Практическая ценность и пути реализации. Полученные данные помогут разработать комплексные клинические рекомендации для практических врачей, направленные на профилактику и коррекцию хронологического и преждевременного старения кожи. На основании результатов проведенной работы можно рекомендовать использование препарата «Триовит» при коррекции уровня ПОЛ в крови, включение витаминов-антиоксидантов в схемы лечения фотостарения, нарушений барьерной функции кожи, особенно пациенткам, находящимся в периоде постменопаузы. Также полученные данные позволят составить критерии эффективности мероприятий по улучшению барьерной функции стареющей кожи.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования использованы в подготовке курсовых работ, включены в лекционный курс и практикум при освещении следующих разделов: патофизиология старения, свободнорадикальное окисление липидов и антиокислительная защита на кафедре патологической физиологии; биохимия старения и биохимия соединительной ткани на кафедре биологической химии и на факультете усовершенствования врачей (курс геронтологии и гериатрии) Уральской государственной медицинской академии.

Результаты работы использованы для коррекции уровня ПОЛ/АОА и биологического возраста (БВ) пациентов разного возраста, консультируемых в лаборатории патофизиологии старения Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн (г. Екатеринбург). Результаты работы внедрены в практику работы врачей-дерматологов и косметологов клиники лечебной косметологии «Версаль» и медицинского центра «Бабур» (г. Екатеринбург).

Апробация работы. Материалы диссертации докладывались на:

1. 57 научной конференции молодых ученых и студентов НОМУС УГМА «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения», г. Екатеринбург, 2002 г.
2. XIX съезде физиологического общества имени И.П. Павлова, г. Екатеринбург, 2004 г.
3. Всероссийской конференции молодых исследователей «Физиология и медицина», г. Санкт-Петербург, 2005 г.
4. 60 межвузовской научно-практической конференции ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» - Екатеринбург, 2005 г.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 работ.

На защиту выносятся следующие положения: 1. Существуют общие закономерности в механизмах старения кожи и периферической крови: увеличение с возрастом интенсивности процессов ПОЛ, снижение активности АОФ и факторов неферментативной антиокислительной системы.

2. Возрастная инволюция кожи характеризуется морфологическими изменениями ее структурных компонентов, которые имеют специфические черты при хронологическом и фотостарении. Нарушение процессов в системе ПОЛ/АОА является одним из общих механизмов хронологического и фотостарения кожи.

3. Действие УФИ на кожу приводит к формированию длительной генерализованной метаболической реакции организма и морфологическим изменениям в коже, что может быть скорректировано использованием антиоксидантных препаратов.

4. Системная антиоксидантная терапия (препарат «Триовит») снижает интенсивность процессов ПОЛ в крови, изменяет активность АОФ, улучшает барьерные функции стареющей кожи и снижает темп старения организма по показателю БВ. Выраженность вышеперечисленных воздействий зависит от возраста организма.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 147 страницах текста, содержит 37 таблиц и 10 рисунков. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, двух глав собственных исследований и их обсуждения, выводов и списка литературы, содержащего 79 работ на русском, 93 работы на иностранных языках и 1 ссылку на источник из электронных ресурсов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследования были проведены на 230 крысах линии Вистар зрелого (8-10 месяцев, массой 200 - 250 г) и старого (20 - 22 месяца, массой 400 - 450 г) возрастов. Животные содержались в стандартных условиях лабораторного вивария при естественном освещении и сбалансированном рационе.

Каждая возрастная группа крыс была разделена на 10 подгрупп: контрольные животные, животные после УФО (забой через 12 часов после последнего облучения), животные через месяц после УФО, животные через два месяца после УФО и 6 подгрупп с использованием различных протекторов. Для моделирования преждевременного (ускоренного) старения кожи использовали УФО с помощью лампы Medicor (Budapest. Type: Q - 139, 220V, 50-60Hz, 1,1A, 250VA, max 30 rain) со спектром излучения в УФ-А диапазоне. Облучение всех животных проводилось трижды в день 3 дня подряд (разовая поглощенная доза 30 МДж на кв. см) (Dalle CM., 2002).

Для коррекции уровня ПОЛ у животных внутримышечно использовались 0,001мг/г массы тела 3,44%-го ретинола ацетата (витамина А); 0,08 мг/г 5%-го токоферола ацетата (витамина Е); 0,2 мг/г 5%-ой аскорбиновой кислоты (витамина С) (Giacomoni P.U., 2000). Также корректоры использовались наружно: крем с УФ-фильтром (оксибензон) и витаминами А, Е концерна «Калина» (г. Екатеринбург); 3,44%-ый масляный раствор витамина А и 5%-ый раствор витамина Е.

Для гистологического исследования кусочки кожи фиксировали в 10% нейтральном формалине (рН 7,2), срезы окрашивали гематоксилином и эозином, на эластик по Вейгерту с докраской пикрофуксином по Ван-Гизону на коллагеновые волокна. Для оценки содержания кислых и нейтральных ГАГ в коже использовали окраску по Хейлу и PAS-реакцию с реактивом Шиффа. Морфометрическое исследование в каждом препарате включало подсчет индекса митотической активности (количество митозов на 100 клеток базального слоя эпидермиса) и количества макрофагов на 100 эпидермоцитов.

В клинической части исследования принимали участие 81 пациент женского пола зрелого (от 30 до 55 лет) и пожилого возрастов (от 60 до 70 лет). Отбор пациенток осуществлялся на базе клиники лечебной косметологии «Версаль» и медицинского центра «Бабур» г. Екатеринбурга.

Формирование исследуемых групп пациенток произведено на основании классификации возрастных периодов человека в соответствии с рекомендациями ВОЗ, при этом у пациенток учитывали фазы их репродуктивной жизни по анамнестической анкете (Сметник В.П., 2001). Все пациентки были разделены

на три группы. В первую группу наблюдений вошли женщины (30-45 лет), у которых климактерические симптомы отсутствовали (группа №1). Вторую группу наблюдений (46-55 лет) составили пациентки, находящиеся в перименопаузе (группа №2), третью (60-66 лет) - в постменопаузе (группа №3). На время исследования все пациентки имели обычный режим труда и отдыха, типичное питание, не подвергались стрессам, использовали обычные косметические средства по уходу за кожей. К исследованию не привлекали пациенток с тяжелыми заболеваниями (недостаточность органов и систем, в фазе обострения любой патологии, недавно перенесших тяжелые психические и физические травмы, оперативные вмешательства). В исследование не включали пациенток, страдающих заболеваниями эндокринной и иммунной систем, а также хроническими воспалительными заболеваниями кожи, в том числе в стадии ремиссии, так как особенности их общего и локального нейроиммунноэндокринного статуса могли отразиться на полученных результатах. Для всех исследованных женщин определение барьерных свойств кожи проводилось в одинаковую фазу менструального цикла (7-11 день менструального цикла) с использованием многофункционального лечебно-диагностического компьютера «Гальванотерм-редуматмиолифта» фирмы «Cosmomed» (USA). Пациентки разного возраста в качестве витаминов-антиоксидантов применяли комплексный препарат «Триовит» (KRKA). Суточная доза провит. А-20 мг, вит. Е-80 мг, вит. С-200 мг, Se - 100 мкг. Курс приема составлял 1 месяц.

Кроме того, исследовали операционный материал - кожу параорбитальной области, полученную от 21 женщины, давших согласие на блефаропластику в клинике лечебной косметологии «Версаль».

ПОЛ в периферической крови оценивали по нескольким методам. Исследование ХЛ сыворотки крови проводили на хемилуминометре 1420.1 с ФЭУ-140 (МП «Конструктор», Н. Новгород). Регистрацию амплитуды и светосуммы ХЛ (S и h ХЛ) проводили по методу Я.И. Серкиз с соавт. (1984). Определение диеновой конъюгации (ДК) высших ненасыщенных жирных кислот проводили на основании методических рекомендаций двух авторов (Стальная И.Д., 1977; Каган В.Е., 1986). Определение концентрации МДА проводили по методу И.Д. Стальной (1977). Активность пероксидазы (КФ 1.11.1.7) определяли по методу Т. Попова с соавт. (1971). Активность каталазы (КФ 1.11.1.6) определяли по методу Баха-Зубковой (Бах А.Н. с соавт., 1937). Активность ферментов выражали в мккаталах на грамм белка или гемоглобина. Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) (КФ 1.15.1.1) проводили по методу С. Чевари с соавт. (1985). Единицы измерения: усл.ед/г.Нб*мин.

Учитывая способность эритроцита при активации ПОЛ и ослаблении АОА подвергаться гемолизу (Войтенко В. П., 1984, 1986), была изучена перекисная и осмотическая резистентность эритроцитов. Перекисную резистентность эритроцитов (ПРЭ) исследовали по методике Покровского А. А. с соавт. (1964). Осмотическую резистентность эритроцитов (ОРЭ) определяли на основе метода Войтенко В. П. (1984). ОРЭ и ПРЭ оценивали как величину, обратную степени гемолиза эритроцитов, и выражали в процентах гемолиза (% гемолиза).

Для оценки скорости процессов старения мы использовали МАХІ - методику определения биологического возраста (БВ) Киевского НИИ геронтологии

АМН СССР (Токарь А.В. с соавт., 1990).

Статистическая обработка данных производилась методами вариационной статистики с применением программного комплекса Stata 5.0 (Stata Corporation, USA) на ПК Pentium IV под управлением ОС Windows XP Home Edition.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ПОЛ/АОА В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И В КОЖЕ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПРИ УФО И В УСЛОВИЯХ КОРРЕКЦИИ

В литературе отсутствует единая точка зрения на закономерности изменения в процессе физиологического старения системы ПОЛ/АОА в периферической крови и в коже. Нашими исследованиями показано, что концентрация МДА больше в 1,5 раза в группе старых крыс ($p < 0,05$).

Активность ферментов СОД и пероксидазы в исследованных группах крыс статистически значимо не отличались, хотя отмечалась тенденция к снижению активности этих ферментов. Активность каталазы в группе старых крыс в 1,3 раза больше по сравнению с группой зрелых крыс ($p < 0,05$). ОРЭ в периферической крови у старых интактных крыс была в 2,1 раза ниже ($p < 0,05$), чем у зрелых животных. Это может быть связано с увеличением с возрастом содержания трудноокисляемых насыщенных фосфолипидов и других продуктов ПОЛ, что нарушает проницаемость мембраны и делает эритроциты неустойчивыми к осмотическому гемолизу. Значения ПРЭ различались в 1,1 раза, но их различия не достигали степени статистической значимости.

Наши исследования показали, что имеются возрастные отличия показателей ПОЛ в коже зрелых и старых животных. Концентрация ДК в коже при старении возрастает в 1,3 раза ($p < 0,05$), в то же время, активность ферментов каталазы и пероксидазы имеет тенденцию к снижению.

Гистологическое исследование кожи крыс разного возраста выявило особенности ее строения при хронологическом старении. Морфометрический анализ показал, что индекс митотической активности снижается с возрастом более, чем на 51,9% ($p < 0,05$), а количество макрофагов, при сравнении с группой зрелых крыс, уменьшилось на 38,6% на 100 клеток эпидермиса кожи старых крыс ($p < 0,05$). Изменение иммунной активности кожи отражает фундаментальные процессы, происходящие при хронологическом старении всего организма.

Сразу после УФО, что соответствует реактивной стадии воздействия УФИ, наблюдалось резкое повышение продуктов ПОЛ в плазме крови зрелых и старых крыс по сравнению с показателями в контрольных группах животных (Табл.1.). Концентрация ДК в группе зрелых крыс возросла на 244%, в группе старых крыс - на 289% ($p < 0,05$); показатель ДК/ОЛ в группе зрелых крыс увеличился на 75,5%, в группе старых крыс - на 4,3% ($p < 0,05$); показатель S ХЛ в группе зрелых крыс возрос на 139%, в группе старых крыс - на 204,7% ($p < 0,05$); показатель h ХЛ в группе зрелых крыс возрос на 162,6%, в группе старых крыс - на 207,5% ($p < 0,05$); концентрация МДА в группе зрелых крыс увеличилась на 663,6%, в группе старых крыс - на 405% ($p < 0,05$). Вероятно, меньшая устойчивость старых крыс к УФО и снижение в крови с возрастом concentra-

ции антиоксидантов определяет более высокую концентрацию продуктов ПОЛ в их плазме крови. Через 1 и 2 месяца после УФО исследованные показатели ПОЛ статистически значимо снизили свои значения, но не достигли таковых в контрольных группах ($p < 0,05$), лишь концентрация МДА почти не изменяется, что свидетельствует о преимущественном накоплении вторичных продуктов ПОЛ (Табл.1.).

Сразу после УФО наблюдалось повышение активности АОФ крови зрелых и старых крыс по сравнению с контрольными группами животных. Активность СОД в группе зрелых крыс возросла на 309,4%, в группе старых крыс - на 374,6% ($p < 0,05$) (Табл.2.); активность каталазы в группе зрелых крыс повысилась на 358%, в группе старых крыс - на 256% ($p < 0,05$); активность пероксидазы в группе зрелых крыс возросла на 106%, в группе старых крыс - на 165% ($p < 0,05$).

Ферментемию можно расценить как реакцию адаптации не только органа-мишени, но и всего организма на качественно ином уровне.

Через 1 и 2 месяца после УФО все исследованные АОФ статистически значимо снизили значения своей активности, но не достигли значений контрольных групп ($p < 0,05$).

Сразу после УФО наблюдалось достоверное снижение ПРЭ в крови зрелых крыс на 36,5% ($p < 0,05$) и на 44,3% в плазме крови старых крыс ($p < 0,05$). В качестве одной из причин снижения резистентности эритроцитов, особенно выраженной у старых животных, может выступать активация ПОЛ и снижение АОА в крови, также наиболее характерные для старых животных.

Оксидативный стресс в условиях УФО изменяет спектр ненасыщенных жирных кислот липидов мембран: уменьшается процентное содержание легкоокисляемого фосфатидилэтаноламина, увеличивается содержание трудноокисляемых лизофосфатидилхолина и сфингомиелина (Мещанинов В.Н., 1999). Это ведет к нарушению ионной проницаемости мембран и снижению резистентности эритроцитов. ОРЭ также снижается после УФО, что, вероятно, связано с образованием окисленного холестерина, увеличивающего жесткость мембраны эритроцитов и уменьшающего возможность деформации при движении по мелким сосудам.

С другой стороны, активность ПОЛ является важнейшим фактором регуляции иммунного ответа. Активация лимфоцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, фагоцитарная реакция макрофагов сопровождается усилением метаболизма клеток и высвобождением АФК, которые разрушают клеточные мембраны, участвуют в килинге бактерий и, что важно при УФО, задействованы в реализации противоопухолевой защиты (Анисимов В.Н., 2003).

Сразу после УФО наблюдалось значительное повышение концентрации продуктов ПОЛ в коже зрелых и старых крыс по сравнению с контрольными группами животных. Концентрация ДК в группе зрелых крыс возросла на 493,8%, в группе старых крыс - на 285,7% ($p < 0,05$) (Табл.3.); показатель ДК/ОЛ в группе зрелых крыс уменьшился на 9,6%, в группе старых крыс - на 17% ($p < 0,05$); показатель S ХЛ в группе зрелых крыс увеличился на 150,1%, в группе старых крыс - на 55,3% ($p < 0,05$); показатель h ХЛ в группе зрелых крыс возрос на 451,2%, в группе старых крыс - на 118,6% ($p < 0,05$).

Табл.1. Динамика показателей ПОЛ в плазме крови зрелых и старых крыс после УФО, М±т

Показатель	Группа контроля		Сразу после УФО		1 мес после УФО		2 мес после УФО	
	зрелые	старые	зрелые	старые	зрелые	старые	зрелые	старые
ДК, ммоль/л	0,18± 0,014 (1,2,3)	0,19± 0,006 (23,24,25)	0,62± 0,044 (1,4,5)	0,74± 0,023 (23,26,27)	0,29± 0,027 (2,4)	0,47± 0,023 (24,26,28)	0,3± 0,034 (3,5)	0,3± 0,008 (25,27,28)
ДК/ОЛ	0,49± 0,085 (6)	0,93± 0,021 (29)	0,86± 0,076 (6,7)	0,97± 0,006 (29,30)	0,6± 0,047 (7)	0,94± 0,01 (31)	0,68± 0,078 (30,31)	0,72± 0,055 (30,31)
БХЛ, усл.ед.	5055,3± 701,45 (8,9,10)	4206,3± 265,50 (32)	12085,5± 1057,00 (8,11,12)	12819,5± 1091,19 (32,33,34)	8811,5± 266,13 (9,11)	5273,3± 364,47 (33)	8482,7± 365,09 (10,12)	5164,3± 414,27 (34)
пХЛ, усл.ед.	44,1± 5,50 (13,14,15)	40± 1,21 (35)	115,8± 9,69 (13,16,17)	123± 16,59 (35,36,37)	87,9± 3,63 (14,16)	46,6± 4,39 (36)	81,8± 4,06 (15,17)	46± 4,39 (37)
МДА мкмоль/л	0,11± 0,019 (18,19,20)	0,17± 0,013 (38,39,40)	0,84± 0,043 (18,21,22)	0,86± 0,036 (38,41,42)	0,61± 0,042 (19,21)	0,57± 0,034 (39,41)	0,62± 0,029 (20,22)	0,49± 0,036 (40,42)

10

Табл.2. Динамика показателей АОА в крови зрелых и старых крыс после УФО, М±т

Показатель	Группа контроля		Сразу после УФО		1 мес после УФО		2 мес после УФО	
	зрелые	старые	зрелые	старые	зрелые	старые	зрелые	старые
СОД, усл. ед./г НЬ*мин	119,04± 5,349 (1,2,3)	116,18± 4,358 (14,15,16)	487,28± 13,572 (1,4,5)	551,48± 18,566 (14,17,18)	346,73± 26,07 (2,4)	344,26± 11,548 (15,17)	303,48± 17,996 (3,5)	401,53± 26,055 (16,18)
Каталаза, мккат/г НЬ	0,31± 0,01 (6,7,8)	0,41± 0,03 (19,20,21)	1,73± 0,187 (6,9,10)	1,46± 0,193 (19,22,23)	0,88± 0,199 (7,9)	0,80± 0,082 (20,22)	0,78± 0,117 (8,10)	0,68± 0,043 (21,23)
Пероксидаза, мккат/г НЬ	27,66± 4,95 (11,12,13)	24,0± 1,479 (24,25,26)	56,99± 4,239 (И)	63,75± 5,412 (24)	56,28± 6,222 (12)	54,95± 3,523 (25)	55,2± 5,275 (13)	52,17± 4,964 (26)

Примечание к таблицам — Цифры в скобках — парастатистически значиморазличающихся показателей, ($p < 0,05$)

Сразу после УФО наблюдалось повышение активности АОФ в коже зрелых и старых крыс по сравнению с контрольными группами животных. Активность каталазы в группе зрелых крыс возросла на 374,6%, в группе старых крыс - на 401,4%; активность пероксидазы в группе зрелых крыс повысилась на 146,2%, в группе старых крыс - на 175,5% (Табл.4) ($p < 0,05$). Такое повышение активности АОФ, с одной стороны, имеет адаптивное значение, а с другой стороны, может свидетельствовать об интенсивности цитолиза под действием УФО. Через 1 и 2 месяца после УФО все исследованные показатели ПОЛ/АОА статистически значимо снизили свои значения, но не достигли таковых в контрольных групп ($p < 0,05$). В группе зрелых крыс снижение показателей более выражено, что связано с большей эффективностью компенсаторно-приспособительных процессов в этом возрасте.

Таким образом, УФО оказывает значительный и длительный прооксидантный эффект на кожу и организм в целом.

Направление изменений в системе ПОЛ/АОА в группе старых крыс подобно изменениям в группе зрелых крыс свидетельствует о том, что данное воздействие находится в пределах их адаптационных возможностей.

После УФО в коже крыс вне зависимости от возраста отмечался отек всех слоев кожи. В дерме, преимущественно периваскулярно, определялись мононуклеарные воспалительные инфильтраты, в сосудах - пристеночное стояние лейкоцитов. Это связано с экспрессированием кератиноцитами антигена HLA-DR и продуцированием цитокинов (эпидермально-клеточный фактор, интерлейкин-1, интерферон- α , простагландины и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), стимулирующих хемотаксис лейкоцитов (Kondo S., 2002).

При гистохимическом исследовании выявлено увеличение содержания нейтральных и кислых ГАГ с накоплением в стенке сосудов и периваскулярных пространствах преимущественно кислых ГАГ. Все это свидетельствовало о формировании острого экссудативного воспаления в коже облученных крыс.

Морфометрический анализ показал, что в реактивной стадии после УФО статистически значимо увеличивалось количество митозов.

В группе зрелых крыс индекс митотической активности увеличился с $4,6 \pm 1,49$ на 68,6% и составил $14,7 \pm 0,93$ ($p < 0,05$). В группе старых увеличение было менее выражено: с $2,3 \pm 0,07$ до $5,2 \pm 1,05$ ($p < 0,05$), что на 56,3% больше, чем в контрольной группе старых крыс. Также наблюдалось преимущественное увеличение количества макрофагов в группе зрелых крыс. Так число клеток в группе зрелых крыс возросло на 65,5% с $6,0 \pm 0,40$ до $17,4 \pm 0,77$ клеток. В группе старых крыс увеличение составило 28% до $6,36 \pm 1,05$ клеток на 100 исследованных клеток кожи старых крыс ($p < 0,05$).

С целью профилактики преждевременного старения кожи в наших исследованиях мы применяли разные комбинации водо- и жирорастворимых витаминов и различные способы их введения. Это позволило определить максимально эффективную схему фотопротекции. Также в качестве протектора использовали крем, содержащий химический УФ-фильтр (оксibenзон).

Табл.3. Динамика показателей ПОЛ в коже зрелых и старых крыс после УФО, $M \pm t$

Показатель	Группа контроля		Сразу после УФО		1 мес после УФО		2 мес после УФО	
	зрелые	старые	зрелые	старые	зрелые	старые	зрелые	старые
ДК, ммоль/л	0,16± 0,005 (1,2,3)	0,21± 0,006 (24,25,26)	0,95± 0,015 (1,2,4,5)	0,81± 0,02 (24,27,28)	0,56± 0,021 (2,3,4,6)	0,61± 0,016 (25,27,29)	0,48± 0,012 (3,5,6)	0,54± 0,023 (26,28,29)
ДК/ОЛ	1,14± 0,026 (7,8,9)	1,22± 0,068 (30,31,32)	1,04± 0,008 (7,10)	1,04± 0,009 (30,33,34)	1,08± 0,02 (8,11)	1,06± 0,013 (31,33,35)	1,07± 0,01 (9,10,11)	1,05± 0,011 (32,34,35)
S ХЛ, усл.ед.	2933,2± 156,82 (12,13,14)	4265,4± 689,03 (36)	7336,3± 180,85 (12,15,16)	6667,5± 219,11 (36,37,38)	4854,3± 155,39 (13,15,17)	4642,7± 81,93 (37,39)	3625,4± 108,26 (14,16,17)	3880,3± 164,03 (38,39)
h ХЛ, усл.ед.	44,3± 3,48 (18,19,20)	102± 30,17 (40)	244,2± 8,34 (18,21,22)	223± 7,53 (40,41,42)	150,7± 7,92 (19,21,23)	141,9± 8,34 (41)	88,2± 2,21 (20,22,23)	108,9± 9,86 (42)

12

Табл.4. Динамика показателей АОА в коже зрелых и старых крыс после УФО, $M \pm t$

Показатель	Группа контроля		Сразу после УФО		1 мес после УФО		2 мес после УФО	
	зрелые	старые	зрелые	старые	зрелые	старые	зрелые	старые
Каталаза, мккат/г белка	1,5± 0,145 (1,2,3)	1,39± 0,206 (11,12,13)	7,12± 0,486 (1,4)	6,97± 0,494 (11)	6,31± 0,445 (2,5)	5,67± 1,151 (12)	4,05± 0,763 (3,4,5)	4,35± 0,983 (13)
Пероксидаза, мккат/г белка	69,54± 5,957 (6,7,8)	56,91± 6,985 (14,15,16)	171,21± 4,729 (6,9,10)	156,83± 5,752 (14,17,18)	145,72± 5,564 (7,9)	141,3± 4,139 (15,17)	142,24± 6,463 (8,10)	136,08± 6,622 (16,18)

Примечание к таблицам — Цифры в скобках — пары статистически значимо различающихся показателей ($p < 0,05$)

Концентрация ДК, МДА, значения показателей ДК/ОЛ, S и h ХЛ во всех группах крыс с использованием витаминов внутримышечно достоверно отличались от группы после УФО ($p < 0,05$). Минимальная концентрация ДК и минимальные значения показателей ДК/ОЛ, S и h ХЛ наблюдались у зрелых и старых крыс при комплексном использовании вит. С и Е ($p < 0,05$). Минимальная концентрация МДА наблюдалась у зрелых и старых крыс при использовании вит. Е, что 59,6% и 40,7% меньше, чем в соответствующих группах сразу после УФО (Табл.5).

Активность СОД и каталазы крови во всех группах крыс с использованием витаминов внутримышечно достоверно отличалась от таковой в группе после УФО ($p < 0,05$). Минимальная активность СОД и каталазы наблюдалась при комплексном использовании вит. С и Е, что отличалось от группы после УФО на 40% и 43,2% меньше в группе зрелых крыс, и на 45% и 32,2% меньше в группе старых крыс ($p < 0,05$) (Табл.6).

Изменение показателей ОРЭ и ПРЭ носили недостоверный характер при сравнении с группой после УФО и между собой.

Концентрация ДК в коже, значения показателей S и h ХЛ во всех группах крыс с использованием витаминов внутримышечно достоверно отличались от группы после УФО ($p < 0,05$) (Табл.7). Изменение всех вышеперечисленных показателей в группах зрелых и старых крыс с комплексным использованием вит. С и Е статистически значимо отличалось от других групп с использованием витаминов внутримышечно.

Минимальная концентрация ДК наблюдалась в коже зрелых и старых крыс при комплексном использовании вит. С и Е, что на 53,6% и 39,5% меньше, чем в соответствующих группах сразу после УФО. Минимальное значение показателя S ХЛ отмечалось в группе зрелых и старых крыс при комплексном использовании вит. С и Е, что на 42,8% и 37,6% меньше, чем в группах сразу после УФО ($p < 0,05$). Минимальное значение показателя h ХЛ отмечалось в группах зрелых и старых крыс при комплексном использовании вит. С и Е, что на 51,1% и 51,2% меньше, чем в группах сразу после УФО ($p < 0,05$). Введение одного вит. С снижает уровень продуктов ПОЛ, хотя многими исследователями выявлены и его проокислительные свойства (Зайцев В.Г. с соавт., 2001). Очевидно, что в выбранной нами дозе вит. С выполняет функции антиоксиданта.

Таким образом, максимальное снижение активности процессов ПОЛ в плазме крови и в коже, самый выраженный фотопротективный эффект, наблюдались при совместном использовании вит. С и Е внутримышечно до УФО. Совместное применение вит. Е и С способствует усилению антиоксидантных свойств друг друга.

При использовании витаминов на кожно и в комплексе с внутримышечным введением концентрация ДК, МДА, значения показателей S и h ХЛ в плазме крови во всех группах крыс достоверно отличались от групп после УФО ($p < 0,05$) (Табл.8). Минимальная концентрация ДК наблюдалась у зрелых и старых крыс при комбинированном использовании вит. С внутримышечно и на кожном использовании вит. Е и А, что на 56,5% и 67,6% меньше, чем в соответствующих группах после УФО.

Табл.5. Изменение показателей ПОЛ в плазме крови зрелых и старых крыс при использовании протекторов внутримышечно, $M \pm t$

Показатель	Вит. С и Е в/м		Вит. Е в/м		Вит.С в/м	
	зрелые	старые	зрелые	старые	зрелые	старые
ДК, ммоль/л	0,31±0,03*	0,37±0,035*	0,32±0,031*	0,41±0,025*	0,37±0,025*	0,42±0,026*
ДК/ОЛ	0,9±0,022	0,78±0,058* (3)	1,03±0,122	0,95±0,018 (3)	0,92±0,021	0,92±0,031
S ХЛ, усл.ед.	7479,1±426,13*(1)	6608,3±684,7*	6281,6±359,33*	7121,1±607,89*	5680,5±278,29*(1)	6638,1±519,6*
h ХЛ, усл.ед.	88,1±4,5* (2,3)	61,9±7,86*	71±6,07* (2)	63,9±5,13*	61,9±2,94* (3)	60±5,19*
МДА, мкмоль/л	0,38±0,029*	0,55±0,022*	0,34±0,02*	0,51±0,035*	0,4±0,015*	0,58±0,045*

Табл.6. Изменение показателей АОА в крови зрелых и старых крыс при использовании протекторов внутримышечно, $M \pm t$

Показатель	Вит. С и Е в/м		Вит. Е в/м		Вит.С в/м	
	зрелые	старые	зрелые	старые	зрелые	старые
СОД, усл. ед/г Нб*мин	294,44±22,425*(1)	303,3±21,801*	318,46±18,145*(2)	267,05±22,88*	384,13±24,397*(1,2)	277,05±14,56*
Каталаза, мккат/г Нб	0,99±0,188*	0,99±0,196*	1,2±0,242*	0,94±0,17*	1,01±0,213*	0,87±0,145*
Пероксидаза, мккат/г Нб	41,88±5,42*	59,86±6,268	40,37±4,81 (3)	55,59±5,686	54,15±3,846(3)	57,04±4,112

Примечание к таблицам - * достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении с группой после УФО

Цифры в скобках — пары статистически значимо различающихся показателей ($p < 0,05$)

Минимальные значения показателя S ХЛ в крови зрелых и старых крыс отмечались при комбинировании кожного и внутримышечного введения витаминов, что на 53,7% и 59,4% меньше, чем в соответствующих группах после УФО ($p < 0,05$). Минимальные значения показателя h ХЛ в крови зрелых и старых крыс отмечалось также при комбинировании кожного и внутримышечного введения витаминов, что на 59,5% и 61,3% меньше, чем в соответствующих группах после УФО ($p < 0,05$). Минимальная концентрация МДА выявлена в группах зрелых и старых крыс при комбинировании способов введения протекторов, что на 73,8% и 58,1% меньше, чем в соответствующих группах после УФО.

Активность СОД и каталазы в крови во всех группах крыс достоверно отличалась от группы после УФО ($p < 0,05$) (Табл.9). Минимальная активность СОД наблюдалась у зрелых и старых крыс при комбинированном использовании вит. С внутримышечно и вит. Е и А кожно, что на 48,6% и 54,2% меньше, чем в соответствующих группах после УФО ($p < 0,05$). Минимальная активность каталазы наблюдалась у зрелых и старых крыс также при комбинировании путей введения витаминов, что на 76,9% и 50,7% меньше, чем в соответствующих группах после УФО ($p < 0,05$).

Концентрация ДК, значения показателей S и h ХЛ в коже во всех группах крыс при использовании витаминов кожно и в комплексе с внутримышечным введением достоверно отличались от группы после УФО ($p < 0,05$) (Табл.10). Концентрация ДК в каждой группе зрелых и старых крыс статистически значимо отличался от показателя в других группах. Минимальная концентрация ДК наблюдалась в коже зрелых и старых крыс при комбинировании способов введения протекторов, что на 71,5% и 63% меньше чем в соответствующих группах после УФО. Показатель ДК/ОЛ в коже достоверно отличался в группах старых и зрелых крыс с использованием комплекса вит. Е и А кожно в отдельности и в комплексе с витамином С внутримышечно. Минимальное значение показателя S ХЛ, достоверно отличающегося от показателей в других группах, отмечалось в обеих возрастных группах крыс при комбинированном использовании вит. С внутримышечно и кожном использовании вит. Е и А, что на 55,4% и 49% меньше чем в соответствующих группах после УФО ($p < 0,05$). Минимальное значение показателя h ХЛ, достоверно отличающегося от показателей других групп, отмечалось в группе зрелых и старых крыс при комбинированном использовании витаминов, что на 67,1% и 62,8% меньше, чем в соответствующих возрастных группах после УФО ($p < 0,05$).

Использованием витаминов различными способами и в разных комбинациях с целью снижения активности процессов ПОЛ после УФО достигается в той или иной степени фотопротективный эффект. Недостаточный фотопротективный эффект готового крема может быть связан с невысокой концентрацией оксibenзона (УФ-фильтра), вит. Е и А в креме, а также, возможно, с преждевременным окислением ингредиентов в самом креме. Максимальное снижение активности процессов ПОЛ в плазме крови и в коже при УФО с использованием витаминов наблюдалось при комбинированном использовании вит. С внутримышечно и кожном использовании вит. Е. и А.

Табл.7. Изменение показателей ПОЛ/АОА в коже зрелых и старых крыс при использовании протекторов внутримышечно, $M \pm t$

Показатель	Вит. С и Е в/м		Вит. Е в/м		Вит.С в/м	
	зрелые	старые	зрелые	старые	зрелые	старые
ДК, ммоль/л	0,44±0,015* (1,2)	0,49±0,022 (9,10)	0,55±0,024* (1)	0,59±0,016* (9)	0,53±0,021* (2)	0,58±0,023* (10)
ДК/ОЛ	1,08±0,017*	1,06±0,017*	1,09±0,018*	1,07±0,02	1,04±0,005	1,11±0,051
S ХЛ, усл.ед.	4189,1±58,11* (3,4)	4155,6±178,32* (11,12)	5461±91,05* (3)	5001,6±206,8* (11)	5212,1±132,47* (4)	5426,7±95,64* (12)
h ХЛ, усл.ед.	119,3±2,8* (5,6)	108,7±5,48* (13,14)	201,8±2,85* (5)	179,7±12,08* (13)	196,8±4,96* (6)	201,7±2,06* (14)
Каталаза, мккат/г Нb	3,11±0,426* (7)	3,73±0,544* (8)	3,75±0,518* (8)	3,87±0,783* (15)	6,07±0,84 (7,8)	3,66±0,769* (16)
Пероксидаза, мккат/г Нb	144,49±6,447*	176,36±14,061 (15,16)	140,68±5,239*	115,28±14,351*	134,68±4,938*	137,44±9,42

Табл.8. Изменение показателей ПОЛ в плазме крови зрелых и старых крыс при использовании протекторов накожно и комбинированным способом, $M \pm t$

Показатель	Крем с фотопротектором		Вит. С (в/м) + вит. Е и А (накожно)		Вит. Е и А накожно	
	зрелые	старые	зрелые	старые	зрелые	старые
ДК, ммоль/л	0,42±0,023*(1,2)	0,5±0,092*(10)	0,27±0,018 (1)	0,24±0,008*(10,11)	0,29±0,024(2)	0,34±0,023*(11)
ДК/ОЛ	0,88±0,029 (3)	1,19±0,316	0,77±0,051 (3,4)	0,95±0,015	0,96±0,023 (4)	0,98±0,064*
S ХЛ, усл.ед.	7351,4±633,84* (5)	7495,1±745,48* (12)	5584,4±358,91 (5)	5194,2±329,51* (12)	6052,3±623,8	6225,5±467,03*
h ХЛ, усл.ед.	89,8±27,27* (6,7)	69,9±7,64*	46,8±3,43 (6)	47,6±4,99*	50,4±4,55 (7)	56,7±4,36*
МДА, мкмоль/л	0,44±0,047* (8,9)	0,39±0,024*	0,22±0,021 (8)	0,36±0,025*	0,25±0,03(9)	0,43±0,034*

Примечание к таблицам —* достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении с группой после УФО.

Цифры в скобках — пары статистически значимо различающихся показателей ($p < 0,05$)

Табл. 9. Изменение показателей АОА в крови зрелых и старых крыс при использовании протекторов накожно и комбинированным способом, $M \pm t$

Показатель	Крем с фотопротектором		Вит. С (в/м) + вит. Е и А (накожно)		Вит. Е и А накожно	
	зрелые	старые	зрелые	старые	зрелые	старые
СОД, усл. ед./г Нб*мин	341,87±17,315* (1,2)	394,51±30,612* (5,6)	250,26±16,706* (1)	252,46±10,929* (5,7)	240,78±15,643* (2)	187,17±6,363* (6,7)
Каталаза, мккат/г Нб	0,81±0,248*(3,4)	0,97±0,163*	0,4±0,049*(3)	0,72±0,085*	0,5±0,053*(4)	0,62±0,04*
Пероксидаза, мккат/г в	54,18±6,673	54,76±3,544 (8)	40,11±3,272*	40,24±3,475* (8)	37,68±4,072*	40,97±5,548*

Табл.10. Изменение показателей ПОЛ/АОА в коже зрелых и старых крыс при использовании протекторов накожно и комбинированным способом, $M \pm t$

Показатель	Крем с фотопротектором		Вит. С (в/м) + вит. Е и А накожно		Вит. Е и А накожно	
	зрелые	старые	зрелые	старые	зрелые	старые
ДК, ммоль/л	0,52±0,015* (1,2)	0,56±0,01* (14,15)	0,27±0,019* (1,3)	0,3±0,018* (14,16)	0,32±0,011* (2,3)	0,34±0,011* (15,16)
ДК/ОЛ	1,05±0,007 (4,5)	1,08±0,021	1,1±0,015* (4)	1,1±0,016*	1,11±0,025* (5)	1,09±0,013*
S ХЛ, усл.ед.	4708,7±153,27* (6,7)	4219,1±150,88* (17,18)	3266,4±113,26* (6,8)	3403,2±86,23* (17,19)	3547,9±106,43* (7,8)	3717,7±77,77* (18,19)
h ХЛ, усл.ед.	143,5±7,55*(9,10)	123,9±9,83*(20,21)	80,2±3,48*(9)	83±2,71*(20)	88,5±2,21*(10)	90,8±3,63*(21)
Каталаза, мккат/г Нб	4,49±0,968*	6,38±1,182 (22)	2,56±0,418*	2,42±0,353*(22)	2,53±0,32*	3,31±0,386*
Пероксидаза, мккат/г Нб	137,52±2,922* (11,12)	146,68±4,08	87,7±10,194* (11,13)	143,2±9,25	111,34±6,918* (12,13)	142,32±5,521

Примечание к таблицам — * достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении с группой после УФО.

Цифры в скобках — пары статистически значимо различающихся показателей ($p < 0,05$)

При гистологическом исследовании кожи крыс после УФО с использованием различных протекторов выявлено некоторое ослабление экссудативной реакции по типу умеренного серозного воспаления, пристеночного стояния лейкоцитов не выявлено. Морфометрический анализ показал, что в реактивной стадии после УФО при использовании в качестве протекторов витаминов А, Е, и С (внутримышечно и наочно) имела тенденция к уменьшению количества макрофагов и снижению числа митозов.

Вероятно, выявленные нами общие закономерности изменения процессов ПОЛ/АОА в крови и в коже крыс при физиологическом и ускоренном старении свидетельствует о единстве механизмов их геронтогенеза.

2. СИСТЕМА ПОЛ/АОА В КРОВИ И В КОЖЕ, ПОКАЗАТЕЛИ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ КОЖИ И ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ КОРРЕКЦИИ

Предпосылками и обоснованием для применения витаминных комплексов в гериатрии в качестве средств, нормализующих реактивность организма и ослабляющих интенсивность процессов старения, являются данные исследователей, указывающие на снижение содержания многих витаминов в организме старых людей и животных (Подколзин А.А. с соавт., 2002). Использование селена обусловлено его участием в образовании активного центра ряда селеносодержащих ферментов, в том числе, глутатионпероксидазы. К настоящему времени экспериментально показано наличие синергичного действия селена и витаминов А, С, В₁ и В₁₂ (Тутельян В.А. с соавт., 2002).

В результате наших исследований выявлено, что процессы ПОЛ имеют возрастные особенности: концентрация ДК, показатели ДК/ОЛ, пХЛ имеют наименьшие значения в группе женщин без климактерических симптомов, наибольшее - в группе женщин в постменопаузе ($p < 0,05$). Так, например, концентрация ДК в группе женщин №3 на 11,4% больше, чем в группе №2 и на 40,9% больше, чем в группе №1 ($p < 0,05$). Показатель амплитуды ХЛ в группе женщин №3 на 26,5% больше, чем в группе №2 и на 21,6% больше, чем в группе №1 ($p < 0,05$). Под влиянием антиоксидантной терапии в группе №1 наблюдалось статистически значимое снижение показателей ДК на 18,1%, S ХЛ на 4,6% ($p < 0,05$) (Рис.1). На фоне приема антиоксидантного препарата в группе №2 наблюдалось статистически значимое снижение концентрации ДК на 15,3%, S ХЛ на 2% ($p < 0,05$).

Показатель S ХЛ находится в обратной пропорциональной зависимости от содержания в крови антиоксидантов. В группе №3 эффект антиоксидантной терапии был наиболее выражен: наблюдалось статистически значимое снижение концентрации ДК, показателей S и h ХЛ на 29,1%, 11,9% и 11,7% соответственно ($p < 0,05$). Это свидетельствует о большей эффективности коррекции комплексом витаминов-антиоксидантов и селеном ПОЛ у женщин в постменопаузе.

Исследование показателей антиоксидантной защиты не выявило возрастных особенностей в группах исследуемых женщин, лишь показатель ОРЭ имел статистически значимые различия между группами №2 и №3 ($p < 0,05$). Под влиянием антиоксидантной терапии в группе №2 и №3 наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение активности каталазы на 39,7% и 51,1%

(Рис.2) и повышение активности пероксидазы на 35,3% и 17,5% соответственно (Рис.3).

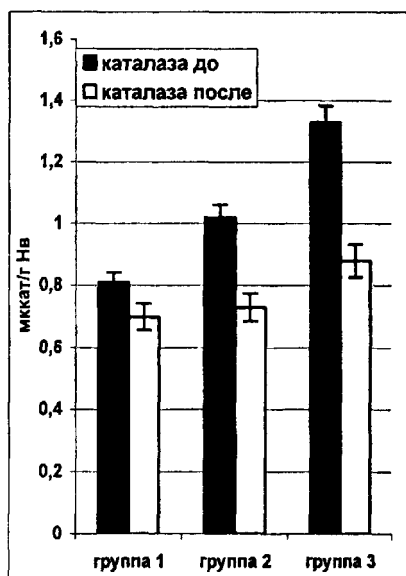


Рис. 1. Изменение концентрации ДК на фоне системной антиоксидантной терапии

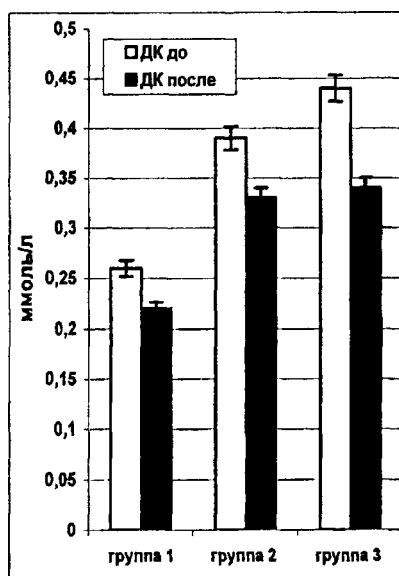


Рис. 2. Динамика активности каталазы на фоне системной антиоксидантной терапии

Очевидно, витамины и микроэлемент селен в примененных дозах обладали избирательным действием на различные звенья антиоксидантной защиты, что сопровождалось ингибированием процессов ПОЛ. После антиоксидантной терапии ОРЭ достоверно снизилась в группе №1, что свидетельствует о стабилизирующем действии выбранной терапии на клеточные мембраны.

При исследовании концентрации общего белка в водном экстракте кожи женщин трех возрастных групп обнаружено статистически значимое снижение с возрастом количества белка ($p < 0,05$). Это может быть связано с увеличением с возрастом количества «сшивок» между белковыми структурами в дерме. Кожа век морфологически построена по типу «тонкой» кожи, возрастные изменения в которой наступают быстрее (Марголина А.А., 1999).

В результате исследования кожи век женщин выявлено, что процессы ПОЛ имеют возрастные особенности. Концентрация ДК в группе женщин №1 на 24,25% меньше, чем в группе №2 и на 28,6% меньше, чем в группе №3, что говорит о нарастании интенсивности процессов ПОЛ в коже век женщин с возрастом ($p < 0,05$). Это может быть связано с влиянием эстрогенов на тканевые редокс-системы глутатиона кожи (Сергеев В.П. с соавт., 1999).

Кожа является органом, наиболее подверженным возрастным изменениям, что, прежде всего, отражается на ее барьерной функции.

Нашими исследованиями выявлены возрастные особенности показателей влажности, жирности и pH кожи. Показатель влажности в группе женщин без климатерических симптомов (группа №1) в 1,24 больше, чем в группе № 2 и в 1,4 раза больше, чем в группе №3 ($p < 0,05$). Под влиянием антиоксидантной терапии во всех группах обследуемых наблюдалось статистически значимое увеличение влажности кожи на 9,5%, 12,2% и 20,7% соответственно. Максимальная выраженность эффекта отмечалась в группе №3, что вероятно связано с тем, что в данной возрастной группе запас природных антиоксидантов в коже минимальный и интенсивность процессов ПОЛ наиболее выражена.

Показатель pH кожи также отличался в разных возрастных группах. Его значение было максимально в группе №3 и минимально в группе № 1, что соответствует современным представлениям об изменении pH кожи с возрастом. Лишь в группе №2 он отвечал среднестатистической норме - 5,5. Под влиянием антиоксидантной терапии во всех группах обследуемых наблюдалась нормализация pH кожи ($p < 0,05$): увеличение на 5,5% в группе №1, уменьшение на 6,9% в группе №3.

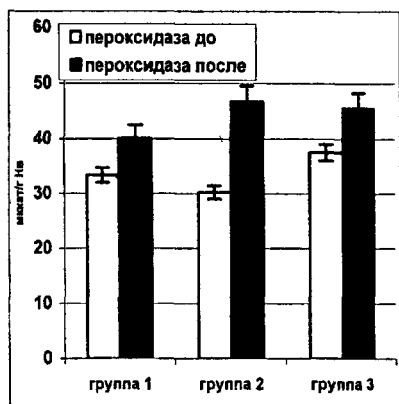


Рис. 3. Динамика активности пероксидазы на фоне системной антиоксидантной терапии

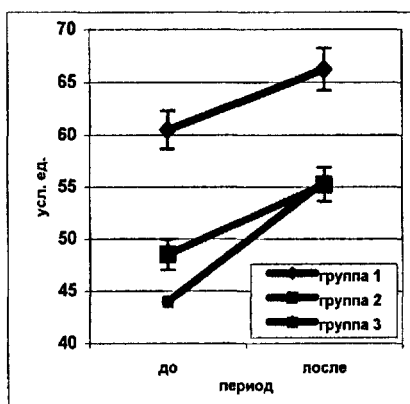


Рис. 4. Влажность кожи женщин разного возраста на фоне системной антиоксидантной терапии

Таким образом, показатели барьерной функции кожи имеют возрастные особенности и успешно корректируются на фоне приема комплекса витаминов-антиоксидантов с селеном, что, несомненно, свидетельствует об участии антиоксидантных механизмов в процессах изменения барьерной функции кожи при старении. Влияние на барьерную функцию кожи через модулирование процессов ПОЛ/АОА в крови убедительно свидетельствует о взаимосвязи гомеостаза кожи и крови.

Наиболее наглядным образом все вышеописанные изменения биохимических показателей проявлялись в изменении темпа старения на фоне приема комплекса витаминов-антиоксидантов с селеном (Рис.5.). Максимальное снижение отклонения БВ от ДБВ было отмечено у пациентов группы №1 и составило $1,5 \pm 0,97$ года в среднем ($p < 0,05$). Во всех возрастных группах наблюдалось

изменение распределения женщин по функциональным классам старения: уменьшение числа лиц, относящихся к 4 и 5 функциональным классам, увеличение числа лиц, относящихся к 1,2 и 3 функциональным классам старения.

Таким образом, выбранный нами комплекс витаминов-антиоксидантов с селеном оказал геропротективный эффект.

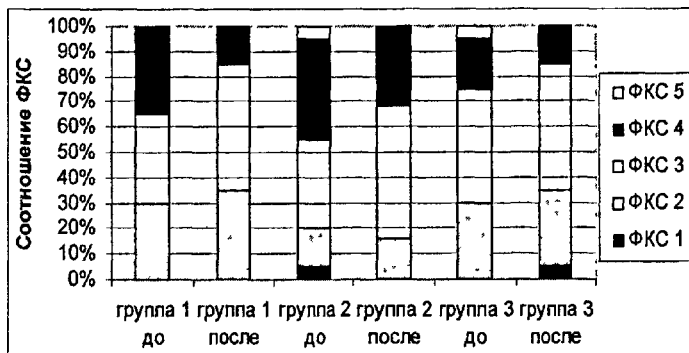


Рис. 5. Распределение женщин по темпу старения на фоне системной антиоксидантной терапии

Результаты собственных исследований позволили нам предложить схему, демонстрирующую связь системы ПОЛ/АОА в коже и в крови, а также ее роль в процессах старения кожи и организма в целом (Рис.6).

ВЫВОДЫ

1. При исследовании системы ПОЛ/АОА в крови и в коже крыс зрелого и старого возраста выявлена однотипная динамика, заключающаяся в увеличении с возрастом концентрации продуктов ПОЛ, снижении активности АОФ и показателей, косвенно характеризующих обеспеченность эритроцитов жирорастворимыми антиоксидантами. Указанные метаболические нарушения сопровождались морфологическими изменениями в виде уменьшения индекса митотической активности кератиноцитов и числа макрофагов в коже при старении.

2. В условиях УФО в крови и коже крыс наблюдалась активация процессов ПОЛ с развитием компенсаторных реакций со стороны АОС в течение двух месяцев после воздействия. Морфологическая картина кожи крыс, подвергнутых УФО, соответствовала таковой при серозном воспалении с увеличением индекса митотической активности и числа макрофагов. У старых животных биохимические и морфологические изменения, вызванные УФИ, носили менее выраженный характер, чем у зрелых.

3. Изменение комплекса показателей системы ПОЛ/АОА крови и кожи крыс, вызванное УФО, поддавалось коррекции препаратами антиоксидантного действия. Наиболее выраженным корректирующим воздействием в обеих возрастных группах обладало комбинированное применение витаминов-антиоксидантов (витамин С внутримышечно и витамины А и Е наочно).

4. При исследовании системы ПОЛ/АОА в крови и в коже женщин разного возраста выявлена однотипная картина, заключающаяся в усилении с возрастом процессов ПОЛ. Указанные метаболические нарушения сопровождались изменением барьерных свойств кожи.

5. Системная антиоксидантная терапия (препарат «Триовит») снижала интенсивность процессов ПОЛ, модулировала активность АОФ, стабилизировала клеточные мембраны, улучшала барьерные функции кожи, что может обуславливать снижение темпа старения организма. Наиболее выраженное корректирующее влияние системной антиоксидантной терапии на перечисленные показатели отмечалось в группе женщин, находившихся в постменопаузе.

6. Таким образом, система ПОЛ/АОА кожи вносит более существенный вклад в процессы ПОЛ/АОА всего организма женщин пожилого и крыс старого возрастов, влияет на его темп старения.

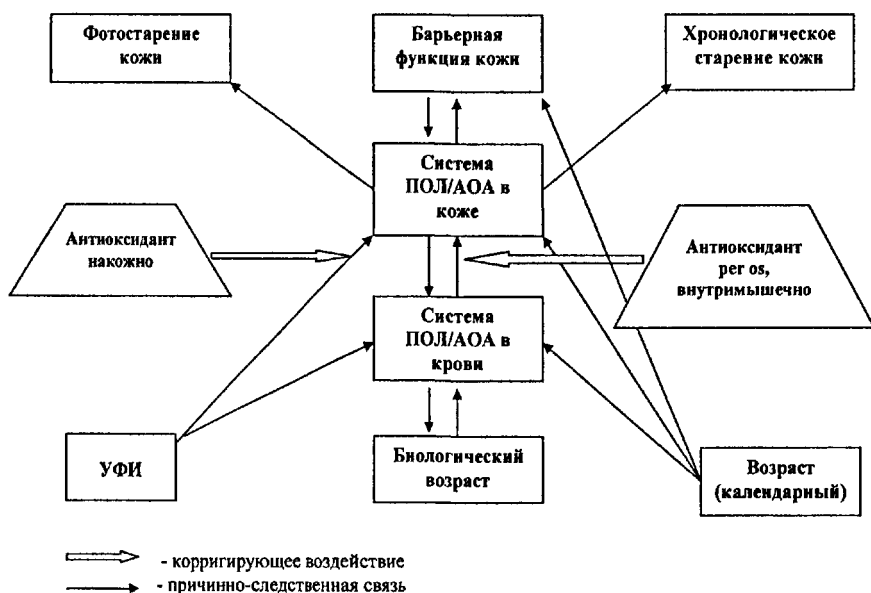


Рис.6. Связь системы ПОЛ/АОА в коже и в крови при хронологическом и Фотостарении

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Соколова М.А. Изменение показателей ПОЛ/АОА при действии на кожу ультрафиолетового излучения и экспериментальной эндотоксинемии [Текст] / М.А Соколова, В.Н. Мещанинов, А.П. Ястребов, Е.Ю. Ермакова // Вестник УГМА - Екатеринбург, 2002. - В. 12. - С. 20-23.
2. Ермакова Е.Ю. Изменение показателей ПОЛ при действии на кожу ультрафиолетового излучения и экспериментальной эндотоксинемии [Текст] / Е.Ю.Ермакова // 59 межвузовская научно-практическая конференция ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения»: материалы конференции. - Екатеринбург, 2004. - С. 209-212.
3. Соколова М.А. Изменение показателей перекисного окисления липидов при действии на кожу ультрафиолетового излучения [Текст] / М.А Соколова, В.Н. Мещанинов, Е.Ю. Ермакова, М.В. Попугайло, О.А. Гребенюк, А.П. Ястребов // третий российский конгресс по патофизиологии с международным участием «Дисрегуляционная патология органов и систем»: тезисы докладов. - М, 2004. - С. 143.
4. Ермакова Е.Ю. Изменение показателей перекисного ПОЛ/АОА в коже при действии ультрафиолетового излучения с использованием различных протекторов [Текст] / Е.Ю. Ермакова // XIX съезд физиологического общества им. И.П. Павлова: материалы съезда. - Екатеринбург, 2004. - С. 91-92.
5. Ермакова Е.Ю. Результаты использования биорегулируемой низкочастотной электромагнитотерапии в качестве протектора при ультрафиолетовом облучении кожи [Текст] / Е.Ю. Ермакова // Третья Всероссийская научно-практическая конференция: материалы конференции. - Волгоград, 2004. - С. 113-115.
6. Ермакова Е.Ю. Изменение показателей ПОЛ/АОА в сыворотке крови при действии ультрафиолетового излучения с использованием различных протекторов [Текст] / Е.Ю. Ермакова // V Международная медицинская конференция студентов и молодых ученых «Молодежь-медицине будущего»: материалы конференции. - Днепропетровск, 2004. - С. 91.
7. Ермакова Е.Ю. Влияние системной антиоксидантной терапии на показатели барьерной функции кожи женщин разного возраста [Текст] / Е.Ю. Ермакова // Всероссийская конференция молодых исследователей «Физиология и медицина»: материалы конференции. - СПб, 2005. - С. 40.
8. Ермакова Е.Ю. Влияние системной антиоксидантной терапии на показатели ПОЛ/АОА и темпа старения женщин разного возраста [Текст] / Е.Ю. Ермакова, В.Н. Мещанинов // Состояние и перспектива социально-медицинской с ветеранами и участниками вооруженных конфликтов 60-летию Великой Победы посвящается. V всероссийская научно-практическая конференция: материалы конференции. - Екатеринбург, 2005. - С. 132-135.
9. Ермакова Е.Ю. Влияние ультрафиолетового излучения и эндотоксинемии на кожу [Текст] / Е.Ю. Ермакова, М.А. Соколова, В.Н. Мещанинов // Альманах «Геронтология и гериатрия» - М., 2005. - С. 132-134.
10. Ермакова Е.Ю. Результаты использования различных протекторов при ультрафиолетовом облучении крыс разного возраста [Текст] / Е.Ю Ермакова, В.Н. Мещанинов // Межрегиональная научно-практическая конференция «Новая идеология в единстве фундаментальной науки и клинической медицины»: материалы конференции. - Самара, 2005. - С. ИЗ.
11. Ермакова Е.Ю. Влияние системной антиоксидантной терапии на показатели ПОЛ/АОА в плазме крови женщин разного возраста [Текст] / Е.Ю Ермакова // 60 межвузовская научно-практическая конференция ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения»: материалы конференции. - Екатеринбург, 2005. - С. 248-249.

ОСНОВНЫЕ УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

<i>АОА</i> -	антиокислительная активность
<i>АОЗ</i> -	антиокислительная защита
<i>АОФ</i> -	антиокислительные ферменты
<i>БВ</i> -	биологический возраст (биовозраст)
<i>ДК</i> -	диеновые конъюгаты
<i>ГАГ</i> -	гликозаминогликаны
<i>МДА</i> -	малоновый диальдегид
<i>ОЛ</i> -	общие липиды
<i>ОРЭ</i> -	осмотическая резистентность эритроцитов
<i>ПОЛ</i> -	перекисное окисление липидов
<i>ПОЛ/АОА</i> —	перекисное окисление липидов / антиокислительная активность
<i>ПРЭ</i> -	перекисная резистентность эритроцитов
<i>СОД</i> -	супероксиддисмутаза
<i>СОЭ</i> -	скорость оседания эритроцитов
<i>СРО</i> -	свободнорадикальное окисление
<i>ХЛ</i> -	хемилюминесценция
<i>УФИ</i> -	ультрафиолетовое излучение
<i>УФО</i> -	ультрафиолетовое облучение
<i>БХЛ</i> -	светосумма хемилюминесценции
<i>h ХЛ</i> -	амплитуда индуцированной хемилюминесценции

12 ИЮЛ 2005

