

чаще (OR = 3,184; 95% CI 2,516-4,030), у женщин-курильщиц – в 1,7 раза чаще (OR = 1,660; 95% CI 1,276-2,161), чем у некурящих; у мужчин-экс-курильщиков БОС формируется в 2 раза чаще (OR = 1,975; 95% CI 1,507-2,589), у женщин-экс-курильщиц – в 2,1 раза чаще (OR = 2,122; 95% CI 1,451-3,102), чем у некурящих; у периодически курящих лиц не выявлено большей вероятности развития БОС.

При анализе популяционных показателей выявлена отрицательная корреляционная связь компонентов БОС с ИКЧ: для ОФВ1 $rs = -0,242$ ($p < 0,01$), для ОФВ1/ФЖЕЛ $rs = -0,230$ ($p < 0,01$) у мужчин; для ОФВ1 $rs = -0,195$ ($p < 0,01$), для ОФВ1/ФЖЕЛ $rs = -0,104$ ($p < 0,05$) у женщин.

ИКЧ < 10 п/л в общей популяции (от 2895 респондентов с анамнезом курения) выявлен в 19,2%, при БОС (от 776 респондентов с анамнезом курения) – в 13,3% ($p < 0,001$); ИКЧ 10-24 п/л выявлен в общей популяции в 27,9%, при БОС – в 24,1% ($p < 0,05$); ИКЧ 10-24 п/л выявлен в общей популяции в 52,9%, при БОС – в 62,6% ($p < 0,001$).

При анализе распределения респондентов с БОС относительно показателя ИКЧ (рисунок) выявлены гендерные различия: ИКЧ < 10 п/л зарегистриро-



Распределение респондентов с БОС относительно показателя индекса курящего человека

ван среди мужчин в 7,5%, среди женщин – в 44,3% ($p < 0,001$), ИКЧ 10-24 п/л – среди мужчин в 21,7%, среди женщин – в 36,9% ($p < 0,001$), ИКЧ ≥ 25 п/л – среди мужчин в 70,8%, среди женщин – 18,9% ($p < 0,001$).

Выводы. Таким образом, впервые было изучено влияние курения на формирование БОС в крупном промышленном центре Западной Сибири – г. Новосибирске. Результаты исследования показали, что на формирование БОС оказывают влияние наличие анамнеза курения, интенсивность и продолжительность курения.

Проект HAPIEE финансировался грантами Wellcome Trust (064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z), National Institute of Aging (1R01 AG23522-01).

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. – М., 2012. – 80 с.
2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2011) / Edited by A.S. Belevskiy. – M., 2012. – 80 p.
3. Синопальников А.И. Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальной проблемы / А.И. Синопальников, А.В. Воробьев // Пульмонология. – 2007. – № 6. – С.78-87.
4. Sinopal'nikov A.I. The epidemiology of COPD: current state of the actual problem / A.I. Sinopal'nikov, A.V. Vorobjov // Pulmonology. – 2007. – № 6. – PP. 78-87.
5. Hankinson J.L. Spirometric Reference Values from a Sample of the General U.S. Population / J.L. Hankinson, J.R. Odencrantz, K.B. Fedan // Am J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – № 159. – P.179-187.
6. Lamprecht B. Non-reversible airway obstruction in never smokers: results from the Austrian BOLD study / B. Lamprecht [et al.] // Respir. Med. – 2008. – Vol. 102, № 12. – P. 1833-1838.
7. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic 2008: The MPOWER Package. – 2008. – 329 p.

А.В. Герасимов, В.П. Костюченко, Д.К. Гармаева, С.А. Федорова

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЛУНА-ФАЗНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ОРГАНОВ У КРЫС

УДК 616-018:612.085 (571.16)

В модельном эксперименте на крысах с целью верификации лунасенсорной теории старения мозга методами световой микроскопии в гипоталамусе, ответственном за механизмы старения, биоритмы, гомеостаз и репродукцию, в шишковидной железе, а также в органах, взаимосвязанных с ними на системном уровне, впервые исследованы морфологические маркеры лунафазных изменений. Сделан вывод о возможной активизации в полнолуние гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, гликогенолиза, водно-электролитного обмена и сердечной деятельности, в новолуние – пейсмейкеров биологических ритмов – супрахиазматических ядер гипоталамуса и шишковидной железы, тонуса парасимпатического отдела автономной нервной системы, секреции инсулина и инсулиноподобного белка.

Ключевые слова: крысы, гипоталамус, эндокринные железы, почки, семенники, продолговатый мозг, сердце, железы пищеварительной системы, лунный цикл.

In order to verify the lunasensor theory of brain aging presumptive functionally related morphological markers sensitive to the changes of the moon phases were selected in the model experiment on rats using methods of quantitative light microscopy. Histological evidences of the ability of morphological markers to change some of its properties in various phases of the moon were obtained.

Keywords: rat, hypothalamus, endocrine glands, kidneys, testes, medulla, heart, digestive system, lunar cycle.

ГЕРАСИМОВ Александр Владимирович – д.м.н., доцент, проф. Сибирского ГМУ (Томск), a_gerasimov@sibmail.com; **КОСТЮЧЕНКО Витта Петровна** – к.м.н., ст. препод. Сибирского ГМУ; **ГАРМАЕВА Дарима Кышектовна** – д.м.н., проф. Медицинского СВФУ им. М.К. Аммосова, dargib6@mail.ru; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. лаб. Ин-та естеств. наук СВФУ, зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН, sardaanafeodorova@mail.ru.

Введение. Согласно лунасенсорной теории старения мозга [9, 10], в шишковидной железе под влиянием гравитационного поля Луны возможно лунафазное смещение мозгового песка, оказывающее влияние на секрецию пинеальных гормонов и активность гипоталамических нейроэндокринных клеток, ответственных за механизмы старения, биоритмы, гомеостаз и репродукцию.

Биологическими часами организма

являются супрахиазматические ядра (СХЯ) гипоталамуса. Они воздействуют на выработку мелкоклеточными ядрами гипоталамуса гонадолиберина, активность гонадотропных эндокриноцитов (ГЭ) гипофиза и интерстициальных эндокриноцитов (ИЭ) семенников, проецируют влияние в паравентрикулярные ядра (ПВЯ) гипоталамуса, оказывают воздействие на реабсорбцию воды в почках, через «преавтономные» нейроны проецируют влияние в за-

дни ядра блуждающего нерва (ЗЯБН) продолговатого мозга, сердце, поджелудочную железу, изменяя функциональное состояние сердечных клеток пейсмекеров, А- и В-клеток островков, содержание гликогена в клетках различных тканей. Пинеальные гормоны также воздействуют на ГЭ гипофиза, кортикостероциты клубочковой зоны коры надпочечников, реабсорбцию натрия в почках, контролируемую эпителиальными клетками плотного пятна (ПП) юкстагломерулярного комплекса. К тестостерону ИЭ чувствительны извитые семенные каналы семенников и эпителиоциты гранулярных отделов (ГО) исчерченных протоков поднижнечелюстных слюнных желёз [4–6].

Изменения физиологических показателей у животных и человека, ультраструктуры пинеалоцитов (Пц) у крыс в различные фазы лунного цикла отражены в ряде работ [8, 12]. Поиск морфологических маркёров лунафазных изменений органов, ответственных за механизмы старения, биоритмы, гомеостаз и репродукцию, на светооптическом уровне не проводился. Учитывая, что ранее у крыс в нейросекреторных ядрах гипоталамуса, шишковидной и слюнных желез были отмечены зависящие от светового режима морфологические изменения [1–3, 7, 8, 11], роль светового фактора необходимо было исключить. Для максимально возможного снижения роли суточных и сезонных биоритмов [8] важно было осуществлять взятие материала в одно и то же время суток и содержать животных в условиях заданного режима освещённости среды. Для исключения различий, связанных с полом и возрастом [12], — использовать молодых половозрелых самцов.

Цель настоящего исследования — поиск у крыс маркёров предполагаемых лунафазных морфологических изменений органов, ответственных за механизмы старения, биоритмы, гомеостаз и репродукцию.

Материал и методы исследования. Исследование выполнено в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (1977) на 5-месячных крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г ($n=20$), которые содержались в виварии в режиме свет-темнота 12–12 ч (свет с 8 до 20 ч, освещённость животных 200 лк). Органы извлекали после декапитации крыс в 11 ч ежедневно в мае–июне в различные фазы лунного цикла после 24-часовой пищевой депривации, фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине,

обезжизнили и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Маллори. Хроматофильное вещество в нервных клетках выявляли по методу Ниссля. Препараты исследовали в микроскопе «PrimoStar» с программным обеспечением «AxioVision 4.8.2» («Carl Zeiss», Германия) и цифровой фотокамерой G-10 («Canon», Япония).

Результаты и обсуждение. В СХЯ на протяжении лунного цикла морфологические изменения проявляются преимущественно в вентральных субъядрах. Ядра нейронов данной популяции, ядрышки в новолуние становятся более крупными, извилистость оболочки ядер — более выраженной, а маргинация глыбок конденсированного хроматина — менее значительной по сравнению с другими фазами лунного цикла, что подтверждает чувствительность циркадианных пейсмекеров к лунафазным изменениям (рис. 1).

Возможно, в пейсмекерах реализуется особая генетическая программа с околосекулярным периодом, запускаемая в новолуние на фоне активизации деятельности шишковидной железы. С другой стороны, в вентральных субъядрах СХЯ в новолуние чаще, чем в другие фазы лунного цикла, обнаружи-

ваются клетки в состоянии восстановления. Они имеют крупные ядрышки и тёмноокрашенные перикарионы с равномерно распределёнными глыбками хроматофильного вещества. По-видимому, пейсмекеры, наряду с околосекулярным циклом функциональной активности, в светлое время суток новолуния проявляют и более выраженную восстановительную способность.

Об активизации в новолуние деятельности шишковидной железы свидетельствует присутствие в органе в данную фазу лунного цикла крупных Пц со светлоокрашенными перикарионами, крупным ядром и ядрышками, умеренно или низко конденсированным хроматином, глубокими и узкими инвагинациями оболочки ядра («кариосомами»). В оппозитную фазу подобные клетки для шишковидной железы менее характерны. Светлые Пц в полнолуние чаще имеют небольшое сферическое или овоидное ядро с центрально расположенным ядрышком, умеренно конденсированным хроматином и неглубокими инвагинациями оболочки, а также её выпячиванием в Пц с небольшим грушевидным ядром (рис. 2).

ГЭ в передней доле аденогипофиза проявляют признаки повышенной

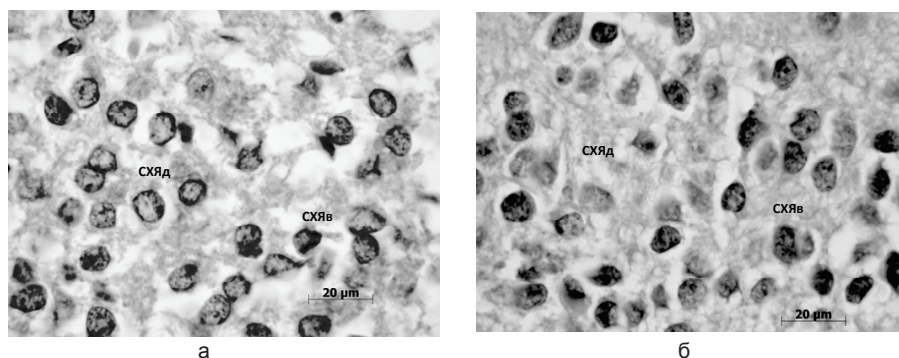


Рис. 1. Супрагипофизическое ядро в полнолуние (а) и новолуние (б): СХЯв — вентральное субъядро, СХЯд — дорсальное субъядро, стрелками обозначены инвагинации оболочки ядра. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 100, ок.10.

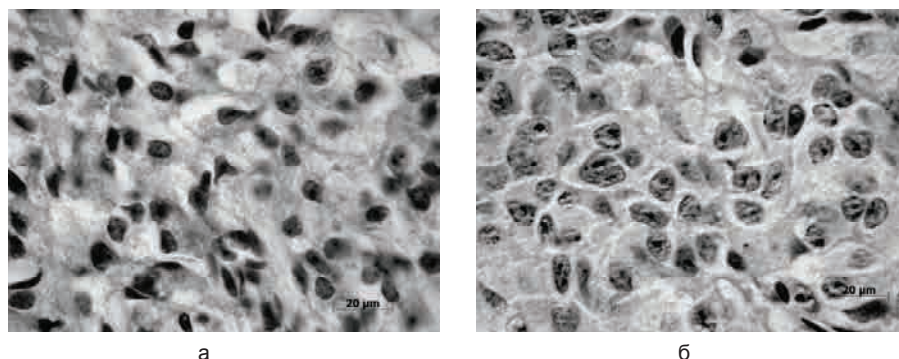


Рис. 2. Шишковидная железа в полнолуние (а) и новолуние (б). Окраска гематоксилином и эозином. Об. 100, ок.10.

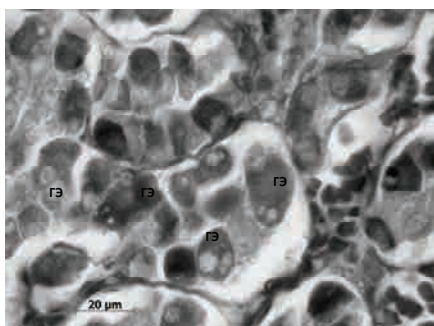


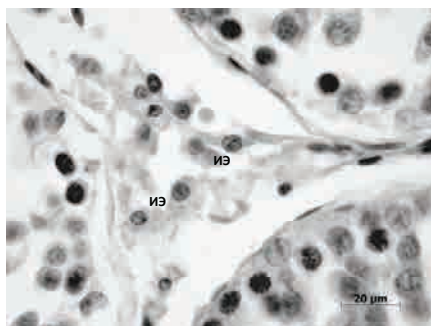
Рис. 3. Передняя доля гипофиза в полнолуние: ГЭ – гонадотропные эндокриноциты. Окраска по Маллори. Об. 100, ок.10.

функциональной активности, наоборот, в полнолуние. В данную фазу они приобретают более крупные размеры, увеличивается макула, оттесняющая ядро на периферию, цитоплазма содержит эндокринные гранулы (рис. 3).

Очевидно, в полнолуние на фоне угнетения активности Пц шишковидной железы в ГЭ активизируется выработка лютеинизирующего гормона, поскольку в аналогичную фазу в семенниках ИЭ также приобретают более крупные размеры. Заметно увеличиваются по сравнению с новолунием их ядра, ядрышки, снижается число глыбок конденсированного хроматина в ядрах, увеличиваются светлые вакуоли в оксифильно окрашенной цитоплазме.

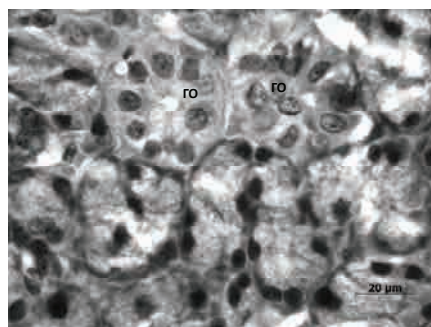
Соответственно, в полнолуние, по сравнению с другими фазами лунного цикла, наиболее выражена толщина сперматогенного эпителия в извитых семенных канальцах на участках с одинаковым проявлением фаз сперматогенеза, а в поднижнечелюстных слюнных железах – секреторная активность эпителиоцитов ГО. Диаметр просвета ГО увеличивается, ядра в эпителиоцитах смещаются в центральную часть цитоплазмы, уменьшаются размеры и число эндокринных гранул. В новолуние, очевидно, на фоне угнетения активности ГЭ гипофиза и ИЭ семенников в ГО, наоборот, наблюдается депонирование эндокринных гранул в цитоплазме эпителиоцитов (рис. 4).

Гипоталамические нейроэндокринные клетки мелкоклеточной части ПВЯ («преавтономные»), автономные преганглионарные нейроны ЗЯБН продолговатого мозга и постганглионарные нейроны в сердце проявляют морфологические признаки функциональной активности в фазу убывающей Луны и новолуние. Ядра нейронов более крупные, в перикарионах части нервных клеток отмечается очаговый (преиму-



а

б



в

г

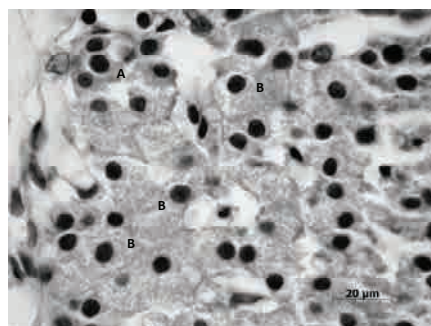
Рис. 4. Семенники и поднижнечелюстные железы: а, в – новолуние; б, г – полнолуние. ИЭ – интерстициальные эндокриноциты, ГО – гранулярные отделы. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 100, ок.10.

ущественно центральный) хроматолиз. В фазу растущей Луны и полнолуние, наоборот, их ядра более мелкие, ядрышки крупные, чаще обнаруживаются гиперхромные нейроны без сморщивания ядра. Возможно, не только на протяжении суток и сезонов года, но и лунного цикла изменяется функциональное состояние симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы со сдвигом в фазу убывающей Луны и новолуние в сторону активизации парасимпатического отдела, в фазу растущей Луны и полнолуние – симпатического отдела.

В-клетки островков поджелудочной железы в новолуние имеют более крупные ядра и неравномерно распределенные эндокринные гранулы

в цитоплазме, в полнолуние – более мелкие ядра с более конденсированным хроматином. А-клетки, располагающиеся на периферии островков, наоборот, крупнее в полнолуние. Размеры их ядер в новолуние меньше, чем в полнолуние (рис. 5).

Возможно, что в новолуние активизируется секреция не только инсулиноподобного белка в гранулярных отделах истощенных протоков поднижнечелюстных слюнных желёз, но и инсулина В-клетками островков поджелудочной железы, что благоприятствует поглощению глюкозы клетками различных тканей, синтезу и депонированию гликогена в «парасимпатическую» фазу пониженной репродуктивной активности крыс. В полнолуние,



а

б

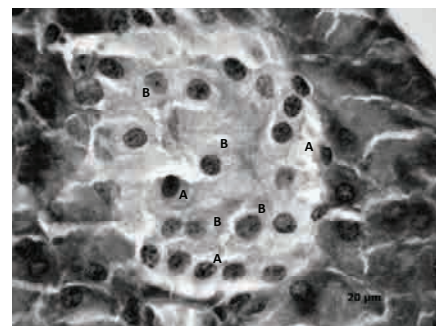


Рис. 5. Островок поджелудочной железы в полнолуние (а) и новолуние (б). А и В – А- и В-клетки. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 100, ок.10.

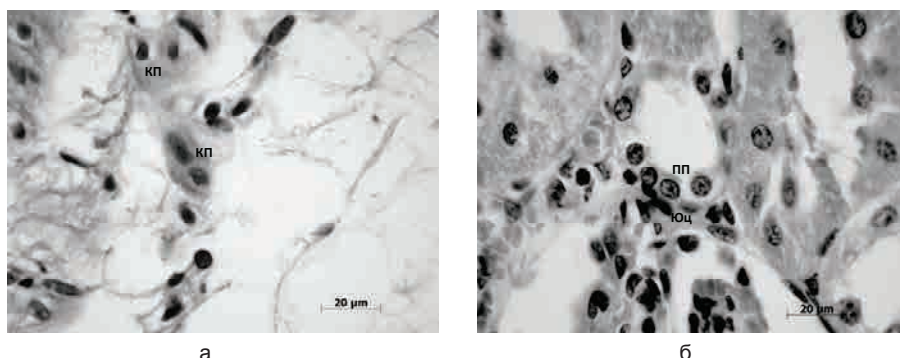


Рис. 6. Синусно-предсердный узел в новолуние (а) и корковое вещество почки в полнолуние: КП – сердечные клетки-пейсмейкеры, ПП – плотное пятно, Юц – юкстагломерулоцит. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 100, ок.10.

по-видимому, активизируется не только симпатико-адреналовая система и репродуктивная активность животных, но и секреция в кровь А-клетками островков поджелудочной железы глюкогона, расщепление гликогена.

В сердце клетки-пейсмейкеры синусно-предсердного узла в новолуние, по сравнению с полнолунием, имеют более мелкие ядра, с более конденсированным хроматином и извилистой оболочкой ядра, что свидетельствует об угнетении их функциональной активности и, очевидно, изменении ритма сердечных сокращений на протяжении лунного цикла. В новолуние, наверное, не только замедляется частота сердечных сокращений, но и снижается уровень артериального давления. Так, эпителиальные клетки ПП юкстагломерулярного комплекса почек в новолуние и фазу растущей Луны располагаются менее плотным образом (более широкие), имеют более крупные ядра с менее конденсированным хроматином. Возможно, что в данный период лунного цикла на фоне повышения содержания в плазме крови уровней адреногломерулотропного гормона и альдостерона реабсорбции натрия в почках активируется ингибирующая активность эпителиальных клеток ПП в отношении юкстагломерулоцитов, секретирующих ренин (рис. 6).

Заключение. Таким образом, впервые в эксперименте на крысах в различные фазы лунного цикла проанализированы органы, ответственные за механизмы старения, биоритмы, гомеостаз и репродукцию. По критериям структурного анализа выделены предполагаемые морфологические маркёры их лунафазных изменений и возможные клеточные и тканевые

механизмы функциональных сдвигов в организме. Морфологические признаки усиления секреции лютропина в гипофизе, тестостерона и сперматогенеза в семенниках, глюкогона в поджелудочной железе, сердечных клеток-пейсмейкеров проявляются в полнолуние. В новолуние более выражены морфологические признаки функциональной активности супрахиазматических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, шишковидной железы, парасимпатического отдела автономной нервной системы, инсулоцитов островков поджелудочной железы, эпителиоцитов гранулярных отделов поднижнечелюстных желёз, вырабатывающих инсулиноподобный белок, плотного пятна юкстагломерулярного комплекса почек, угнетения активности сердечных пейсмейкерных клеток и секреции ренина юкстагломерулярными миоцитами в почках. Лунафазные изменения, верифицированные на светооптическом уровне, подтверждают основные положения лунасенсорной теории старения мозга и требуют более детального их исследования методами количественной световой и электронной микроскопии.

Литература

1. Герасимов А.В. Функциональная морфология нейронов супрахиазматических ядер гипоталамуса крыс после комбинированного воздействия рентгеновского излучения и света / А.В. Герасимов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2003. – Т. 43, № 4. – С. 389–395.
2. Герасимов А.В. Функциональная морфология нейронов супрахиазматических ядер гипоталамуса крыс после комбинированного воздействия рентгеновского излучения и света / А.В. Герасимов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2003. – Т. 43, № 4. – С. 389–395.
3. Герасимов А.В. Морфологические изме-

нения в эпифизе у крыс при длительном освещении ярким светом / А.В. Герасимов, С.В. Логвинов, В.П. Костюченко // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2010. – Т. 150, № 7. – С. 97–99.

Gerasimov A.V. Morphological changes in the pineal gland of rats after prolonged illumination with bright light / A.V. Gerasimov, S.V. Logvinov, V.P. Kostyuchenko // Bulletin of experimental biology and medicine - 2010. - V. 150, № 7. - P. 97-99.

3. Логвинов С.В. Ультраструктура пинеалоцитов у крыс при воздействии света и радиации / С.В. Логвинов, А.В. Герасимов, В.П. Костюченко // Морфология. – 2004. – Т. 125, № 1. – С. 71–75.

Logvinov S.V. Ultrastructure of pinealocytes in rats when exposed to light and radiation / S.V. Logvinov // Morphology. - 2004. - V. 125, № 1. - P. 71-75.

4. Логвинов С.В. Циркадианная система и адаптация. Морфофункциональные и радиобиологические аспекты / С.В. Логвинов, А.В. Герасимов. –Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2007. – 200 с.

Logvinov S.V. Circadian system and adaptation. Morpho-functional and radiobiological aspects / S.V. Logvinov, A.V. Gerasimov. - Tomsk: Publishing house "Print Manufactory", 2007. - P. 200.

5. Хмельницкий О.К. Функциональная морфология эндокринной системы при атеросклерозе и старении / О.К. Хмельницкий, А.С. Ступина. – Л.: Медицина, 1989. – 248 с.

Khmelitsky O.K. Functional morphology of the endocrine system at atherosclerosis and aging / O.K. Khmelitsky, A.S. Stupina. - L.: Meditsina, 1989. – p.248.

6. The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons // R.Buijs, S. la Fleur, J. Wortel [et al.] // Comp. Neurol. – 2003. – Vol. 464, № 1. – P. 36–48.

7. Logvinov S. V. Plasticity of secretory neurons in the supraoptic and paraventricular nuclei of the hypothalamus on exposure to light / S.V. Logvinov, A.V. Gerasimov, V.P. Kostyuchenko // Neuro-science and Behavioral Physiology. – 2006. – Vol. 36, № 5. – P. 463–466.

8. Martinez-Soriano F. Influence of light/dark, seasonal and lunar cycles on serum melatonin levels and synaptic bodies number of the pineal gland of the rat / F. Martinez-Soriano, A. Ruiz-Torner, E. Armananzas [et al.] // Histol. Histopathol. – 2002. – Vol. 17. – P. 213–222.

9. Olovnikov A. Lunasensor, infradian rhythms, telomeres, and the chronomere program of aging / A.Olovnikov // Annals N.- Y. Acad. Sci. – 2005. – Vol. 1057. – P. 112–132.

10. Olovnikov A.M. Hypothesis: Lifespan is regulated by chromomere DNA of the hypothalamus / A.M.Olovnikov // J. Alzheimer's Disease. – 2007. – Vol.11. – P.241-252.

11. Ultrastructural study of the distribution of calcium in the pineal gland of the rat subjected to manipulation of the photoperiod / M. Pizarro, F. Pastor, G. Lopez [et al.] // Histochemistry. – 1989. – Vol. 92, № 2. – P.161–169.

12. Zimecki M. The lunar cycle: effects on human and animal behavior and physiology / M. Zimecki // Postepy Hig. Med. Dosw. – 2006. – Vol. 60. – P. 1-7.