

УДК 612.67-084:615.03

© А.Т. Абдрашитова, Т.Н. Панова, Т.А. Эсаулова, 2011

А.Т. Абдрашитова<sup>1</sup>, Т.Н. Панова<sup>1</sup>, Т.А. Эсаулова<sup>1,2</sup>

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ МЕКСИДОЛОМ И КРЕСТОРОМ В КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России  
<sup>2</sup>НУЗ «Медико-санитарная часть», г. Астрахань

Изучены показатели оксидативного стресса, концентрация провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов-8, 10, 18), индуктора апоптоза – белка p53 у лиц, занятых на производстве по добыче газа. Комбинированное применение статинов (крестора в дозе 5 мг/сутки) в течение 18 месяцев и антиоксидантов (мексидол курсами) позволяет замедлить скорость старения работников, находящихся под влиянием вредных производственных факторов газодобывающего предприятия, путем влияния на активность ПОЛ-АОЗ и регуляцию апоптоза.

**Ключевые слова:** преждевременное старение, оксидативный стресс, апоптоз, сероводород, мексидол, крестор.

A.T. Abdrashitova, T.N. Panova, T.A. Esaulova

### THE EFFICIENCY OF COMBINED THERAPY BY MEXIDOL AND CRESTOR IN COMPLEX PROPHYLAXIS OF PRESENILATION

The indicators of oxidative stress, concentration of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines (interleukin-8, 10, 18), an inductor apoptosis – the squirrel p53 at the persons occupied on manufacture of gas production were studied. The combined application of statins (crestor in a dose of 5 mg/days) within 18 months and antioxidants (mexidol courses) allowed to decrease rate of aging of workers to be under the influence of harmful productive factors of the gas enterprise by influence the activity of the POL-AOZ and regulation apoptosis.

**Key words:** *presenilation, oxidative stress, apoptosis, hydrogen sulfide, mexidol, crestor.*

**Введение.** Актуальность медико-социального аспекта проблемы преждевременного старения (ПС), ведущего к раннему возникновению возрастной патологии, увеличению случаев временной нетрудоспособности и первичных выходов на инвалидность, требует разработки современных методов диагностики и безотлагательного внедрения в практику патогенетически обоснованной профилактики [6].

Существует огромное количество теорий старения, к основным относятся: свободно-радикальная, «перекрестных сшивок», апоптоза, теломерная и элевационная, все они, так или иначе, взаимосвязаны [7]. Повреждение ДНК связано с оксидативным стрессом, который усиливается при повреждении ДНК и снижении экспрессии антиоксидантных ферментов. Повреждение белков вызывает клеточную дисфункцию, а повреждение клеток приводит к запуску апоптоза [10]. Свободно-радикальное окисление не только вызывает старение организма, но и усугубляет течение других возрастных заболеваний, еще более ускоряя процессы старения [5, 9]. Широкое использование антиоксидантов не помогает в борьбе с пандемиями онкологических заболеваний, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и старением [4], в связи с чем обозначился особый интерес к иммуномодуляторам.

К средствам, обладающим иммуномодулирующими свойствами, отнесены статины, которые проявляют, наряду с гиполипидемическим действием, множественные плейотропные эффекты [6]. В эксперименте доказано влияние статинов на активность апоптоза, цитокиновый профиль, что позволяет рассматривать их как новый тип иммуномодуляторов и геропротекторов [2].

Воздействие неблагоприятных производственных факторов Астраханского газодобывающего предприятия сопровождается развитием ПС, появлением признаков хронической интоксикации, изменениями кардиореспираторного резерва и психосоциального статуса, показателей иммунитета, процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) [1, 8]. В этой связи патогенетически обосновано применение с целью геропротекции средств как с антиоксидантным, так и с иммуномодулирующим эффектом.

**Цель:** оценить эффективность комбинированного воздействия мексидола и крестора в комплексной профилактике преждевременного старения.

**Материалы и методы.** Обследовано 100 работников ООО «Газпром добыча Астрахань», все лица мужского пола, средний возраст  $43,51 \pm 9,22$  лет, средний стаж работы в контакте с сероводородом  $12,34 \pm 8,51$  лет. Группу контроля составили 30 работников производственно-строительной компании (ПСК) преимущественно рабочих специальностей, не имеющих контакта с сероводородом, средний возраст –  $40,13 \pm 10,11$  лет, стаж –  $10,32 \pm 7,44$  лет. Группы по возрасту и стажу достоверно не отличались друг от друга ( $p > 0,05$ ). Критериями исключения для обеих групп служили состояния, способные вызвать активацию апоптоза и дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушения тиреоидного статуса и ультразвуковые признаки патологии щитовидной железы, опухоли различной локализации, заболевания крови, хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, перенесенные острые заболевания в ближайшие 3 месяца, контакт с инфекционными больными в течение месяца.

Для оценки эффективности комбинированного воздействия антиоксидантов и статинов в комплексной профилактике ПС лица основной группы методом случайной выборки были рандомизированы в две подгруппы. В первую вошли 70 рабочих, средний возраст которых составлял  $44,73 \pm 5,12$  лет, средний стаж работы –  $11,44 \pm 4,61$  лет, во вторую были включены 30 рабочих среднего возраста  $42,41 \pm 7,33$  лет, со средним стажем  $8,52 \pm 5,11$  лет. Достоверно подгруппы по возрасту, стажу, распространенности вредных привычек и профессиональной принадлежности не отличались ( $p > 0,05$ ). Вошедшим в первую подгруппу был назначен крестор в дозе 5 мг/сутки на протяжении 18 месяцев и курсовой прием мексидола (по 5 мл внутривенно в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 125 мг 3 раза в сутки в течение месяца дважды в год), вошедшим во вторую подгруппу были даны рекомендации по оптимизации образа жизни. Через 18 месяцев у обследуемых обеих подгрупп значительных изменений характера питания, двигательной активности не выявлено. Процент лиц, имеющих вредные привычки, не уменьшился. Отсутствие изменений в образе жизни пациенты связывают с характером работы (ранний подъем в 5 часов, поздний ужин после 20 часов, «снятие стресса» алкоголем или табакокурением).

Всем обследованным было проведено исследование биологического возраста по методике Научного центра клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения Российской академии медицинских наук [3] с определением коэффициента скорости старения (КСС). При КСС от 0,95 включительно до 1,05 включительно делают заключение о соответствии скорости старения норме, при КСС менее 0,95 включительно – о замедлении старения, при КСС более 1,05 – об ускорении старения. Изучение концентрации интерлейкина (ИЛ) – 8, 10, 18 и белка p53 выполнялось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью реагентов ООО «Цитокин» г. Санкт-Петербург, ЗАО «БиоХимМак», г. Москва. Изучение показателей оксидативного стресса: супероксиддисмутазы (СОД), аскорбиновой кислоты (КА), токоферола (ТФ), активности каталазы (АК), малонового диальдегида (МДА) выполнено на спектрофотометре DU – BSCMAN – COULTER (США). Материалы исследований обработаны статистическими методами с использованием прикладного пакета программ Microsoft Excel XP, Statistica 7.0. Проводилось вычисление критерия Стьюдента (t) для оценки достоверности различий. Для проверки корреляционной связи использовался метод Пирсона.

**Результаты и обсуждение.** При изучении показателей ПОЛ-АОЗ в основной и контрольной группах выявлено наличие выраженного дисбаланса у работников газодобывающего предприятия. Среди иммунологических показателей в основной группе выявлен дисбаланс оппозиционных цитокиновых пулов и высокая активность индуктора апоптоза – белка p53 (табл. 1). При изучении процессов старения выяснилось, что в основной группе КСС ( $1,07 \pm 0,05$ ) достоверно превышает ( $p < 0,05$ ) показатель контрольной ( $0,97 \pm 0,02$ ).

Выявленные достоверные различия с контрольной группой, которая была выбрана в качестве модели реакции организма на комплексное воздействие производственных факторов, исключая хроническое воздействие сероводородсодержащего газа, свидетельствуют о возникновении у работников

газодобывающего производства дисбаланса в системе ПОЛ-АОЗ и нарушениях регуляции апоптоза. Обнаружены статистически значимые корреляционные связи между КСС и рядом показателей: концентрацией ИЛ-8 ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,01$ ), белка р53 ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,01$ ), МДА ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ), активностью СОД ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблица 1

**Концентрации основных иммунологических показателей и состояния системы ПОЛ-АОЗ в исследуемых группах**

Показатели	Основная группа (n = 100)	Контрольная группа (n = 30)	p
СОД, мкг/мл эритроцитов	45,61 ± 0,54	47,75 ± 0,85	p < 0,05
КА, ед./мл эритроцитов	44,17 ± 0,46	45,76 ± 0,61	p < 0,05
ТФ, мкмоль/л	28,44 ± 0,83	31,25 ± 1,01	p < 0,05
АК, мкмоль/л	38,16 ± 3,01	46,09 ± 2,61	p < 0,05
МДА, мкмоль/л	8,47 ± 0,31	7,71 ± 0,23	p < 0,05
ИЛ-8, пг/мл	34,94 ± 1,71	28,52 ± 2,52	p < 0,05
ИЛ-10, пг/мл	91,92 ± 1,08	92,93 ± 0,53	p > 0,05
ИЛ-18, пг/мл	277,04 ± 9,42	261,71 ± 5,31	p > 0,05
Белок р53, U/мл	2,92 ± 0,44	1,71 ± 0,32	p < 0,05

Основной патогенетический механизм ПС лиц, занятых на производстве по добыче газа, представляется нам следующим образом. Хроническое воздействие сероводородсодержащего газа в концентрации, не превышающей допустимую, приводит к нарушению дыхательных ферментов с развитием тканевой гипоксии. Гипоксия выступает в роли фактора, инициирующего ПОЛ. Окислительный стресс индуцирует провоспалительную гиперцитокинемию, в частности, повышается содержание ИЛ-8, активизирующего белок р53. Индуктор апоптоза – белок р53, действуя на рецепторный и митохондриальный пути, оказывает проапоптотное действие и запускает каскад реакций, результатом которых является гибель клетки. Старение – результат того, что в организме гибнет больше клеток, чем рождается, а отмирающие функциональные клетки заменяются соединительной тканью.

Для оценки эффективности комбинированного воздействия мексидола и крестора в комплексной профилактике ПС из основной группы были выделены две подгруппы, между которыми исходно при изучении КСС, концентрации ИЛ-8, 10, 18, белка р53 и показателей оксидативного стресса статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

При обследовании на фоне терапии в первой подгруппе обнаружено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение КСС (с  $1,07 \pm 0,01$  до  $1,04 \pm 0,01$ ), концентрации белка р53, ИЛ-8, улучшение показателей ПОЛ-АОЗ. Во второй подгруппе через 18 месяцев обнаружено недостоверное по сравнению с исходными показателями ( $p > 0,05$ ) увеличение КСС (с  $1,09 \pm 0,01$  до  $1,11 \pm 0,03$ ), концентрации белка р53, ИЛ-8, усугубление оксидативного стресса. Однако при сравнении с показателями первой подгруппы выявлена достоверно большая концентрация белка р53, ИЛ-8, наблюдается ускорение скорости старения и нарастание дисбаланса в системе ПОЛ-АОЗ (табл. 2).

Таблица 2

**Концентрации основных иммунологических показателей и состояния системы ПОЛ-АОЗ в подгруппах на фоне лечения**

Показатели	Первая подгруппа (n = 70)	Вторая подгруппа (n = 30)	p
СОД, мкг/мл эритроцитов	46,52 ± 0,81	44,41 ± 0,71	p < 0,05
КА, ед./мл эритроцитов	44,71 ± 0,58	43,15 ± 0,73	p > 0,05
ТФ, мкмоль/л	30,11 ± 1,21	26,62 ± 1,39	p > 0,05
АК, мкмоль/л	38,84 ± 0,92	36,22 ± 1,31	p > 0,05
МДА, мкмоль/л	7,73 ± 0,25	8,91 ± 0,53	p < 0,05
ИЛ-8, пг/мл	29,15 ± 1,23	35,24 ± 2,02	p < 0,05
ИЛ-10, пг/мл	92,11 ± 0,56	90,83 ± 1,01	p > 0,05
ИЛ-18, пг/мл	260,44 ± 7,93	279,64 ± 12,62	p > 0,05
Белок р53, U/мл	1,83 ± 0,27	3,04 ± 0,32	p < 0,05

**Заключение.** Таким образом, выявлено, что в патогенезе преждевременного старения лиц, занятых на производстве по добыче газа, одним из ведущих факторов является оксидативный стресс и нарушение регуляции апоптоза. Уменьшение выраженности дисбаланса в системе ПОЛ-АОЗ, достоверное снижение концентрации белка р53, ИЛ-8 и коэффициента скорости старения на фоне приема

крестора и мексидола свидетельствует об эффективности комбинации антиоксидантов и статинов в профилактике преждевременного старения.

### Список литературы

1. Абдрашитова, А. Т. Изменения темпа старения и основных иммунологических показателей у лиц, подверженных длительному контакту с сероводородом / А. Т. Абдрашитова, Т. Н. Панова, И. А. Белолопапенко // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 7. – С. 10–16.
2. Беленков, Ю. Н. Иммунорегулирующие свойства статинов в лечении дилатационной кардиомиопатии / Ю. Н. Беленков, С. Н. Татенкулова, В. Ю. Мареев и др. // Сердечная недостаточность. – 2008. – Т. 9. – № 6 (50). – С. 268–273.
3. Горелкин А. Г. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МКИ<sup>6</sup> А 61 В 5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / А. Г. Горелкин ; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. – № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.10. Бюл. № 12.
4. Казимирко, В. К. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В. К. Казимирко, В. К. Мальцев, В. Ю. Бутылин и др.; под ред. В. К. Казимирко, В. И. Мальцева, В. Ю. Бутылина, Н. И. Горобец. – Киев : Морион, 2004. – 160 с.
5. Максимов, С. А. Темпы старения и антиоксидантный статус, работающих в условиях производственного воздействия ксенобиотиков / С. А. Максимов // Бюллетень Сибирской медицины. – 2007. – № 2. – С. 110–113.
6. Пристром, М. С. Старение физиологическое и преждевременное. Место статинов в предупреждении преждевременного старения / М. С. Пристром, В. Э. Сушинский, И. И. Семенов // Медицинские новости. – 2009. – № 6. – С. 25–30.
7. Хавинсон, В. Х. Свободнорадикальное окисление и старение / В. Х. Хавинсон. – СПб. : Наука, 2003. – 327 с.
8. Эсаулова, Т. А. Особенности формирования экологически обусловленной патологии у работников крупного газоперерабатывающего производства. Профилактика. Реабилитация : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т. А. Эсаулова. – Астрахань, 2009. – 40 с.
9. Balaban, R. S. Mitochondria, oxidants and aging R. S. Balaban, S. Nemoto, T. Finkel // Cell. – 2005. – Vol. 120. – P. 483–495.
10. Finch, C. E. The genetics of aging / C. E. Finch, G. Ruvkun // Ann. Rev. Genomics Hum. Genet. – 2001. – Vol. 2. – P. 435–462.

**Абдрашитова** Аделя Тафкильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Панова** Тамара Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Эсаулова** Татьяна Алексеевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, заведующая терапевтической службой НУЗ «Медико-санитарная часть», г. Астрахань, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. 8-908-611-02-39, e-mail: esaulovat@mail.ru.