

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(21)

2019 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 12.04.19
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 110 экз.
Усл. печ. л. 20,5. Уч.-изд. л. 11,8.
Зак. 20.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент, научный редактор),
А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Велякин (к.б.н., доцент),
А.В. Воропаева (к.м.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.),
В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь),
А.В. Жарикова (к.м.н.), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор),
И.Н. Коляда (к.м.н.), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент),
А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарович (к.м.н., доцент),
С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Я.Л. Навменова (к.м.н.),
Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор),
Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.),
А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент),
И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент),
А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор),
А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент),

Редакционный совет

В.И. Жарко (Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск),
О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск),
С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург),
Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва),
Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва),
А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва),
М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург),
Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва),
К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург),
Н.Г. Кручинский (д.м.н., Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск),
Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург),
Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск),
В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск),
В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2019

№ 1(21)

2019

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Редакторская колонка

- А.В. Рожко, Е.Л. Богдан**
 ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» в системе минимизации медицинских последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС 6

Обзоры и проблемные статьи

- Е.М. Бредихин, А.В. Величко**
 Субклинический синдром Кушинга. Современные подходы к диагностике и лечению 11
- Г.Н. Фильченков, Е.Г. Попов, И.А. Чешик, Е.Ф. Конопля**
 Физиология стероид-транспортных белков крови в процессе старения (обзор) 21

Медико-биологические проблемы

- О.Н. Антипенко**
 Эффективность нового ферроцианид-содержащего сорбента 30
- К.Н. Буздалькин**
 Метод оперативной оценки доз облучения персонала, ожидаемых в результате ингаляции радионуклидов при тушении пожаров 36
- Н.Г. Власова**
 Радиационные аварии 43
- Е.А. Дрозд, Н.Г. Власова**
 Метод индивидуализации дозы внутреннего облучения населения, проживающего на загрязненной территории, при недостатке или отсутствии данных СИЧ-измерений 51
- Д.В. Кононенко, Т.А. Кормановская**
 Оценка риска для здоровья населения субъектов Российской Федерации при равномерном пожизненном облучении радоном 56

Editorial column

- A.V. Rozko, E.L. Bogdan**
 SI «The republican research center for radiation medicine and human ecology» in a system of minimizing the consequences of the chernobyl accident

Reviews and problem articles

- E.M. Bredihin, A.V. Velichko**
 Subclinical Cushing syndrome. Modern approaches to diagnosis and treatment
- G.N. Filchenkov, E.H. Popoff, I.A. Cheshyk, E.F. Konoplya**
 Physiology of steroid-specific transport proteins during aging (review)

Medical-biological problems

- O.N. Antipenko**
 The efficacy of the new ferrocyanide-containing sorbent
- K.N. Bouzdalkin**
 A method for rapid assessment of radiation exposure of personnel is expected as a result of the inhalation of radionuclides in case of fighting fires
- N.G. Vlasova**
 The radiation accidents
- E.A. Drozd, N.G. Vlasova**
 A method of internal dose individualization to population living on a contaminated territory in the absence of data from WB-measurements
- D.V. Kononenko, T.A. Kormanovskaya**
 Risk assessment for the population of the regions of the Russian Federation from constant lifelong exposure to radon

- Т.А. Кормановская, Н.А. Королева, Е.С. Кокоулина, Т.А. Балабина**
Природное облучение работников неураниевых отраслей промышленности в Российской Федерации 62
- Е.Ф. Мицура, Л.И. Волкова**
Значение гематологических показателей в диагностике наследственного сфероцитоза у детей первого года жизни 68
- И.В. Орадовская, Т.Т. Радзивил**
Мониторинг иммунного статуса персонала Сибирского химического комбината при наличии хронических заболеваний. Зависимость от возраста, сроков контакта с факторами профвредности и дозы облучения 73
- И. М. Хмара, Н.А. Васильева, Н.С. Корытко**
Композиция тела у женщин с нормальной и избыточной массой тела в различные периоды репродуктивного здоровья 86

Клиническая медицина

- В.В. Зарецкий, С.А. Игумнов, Н.В. Коренский, Ю.В. Блыш**
Био-психо-социальные особенности отклоняющегося поведения у подростков, характеризующихся сочетанным употреблением психоактивных веществ 98
- М.В. Белевцев, М.Г. Шитикова, И.Е. Гурьянова, С.О. Шарапова, Ю.С. Жаранкова, А.С. Купчинская, С.Н. Алешкевич, А.П. Саливончик, И.С. Сакович, Е.А. Полякова, Т.А. Углова, О.В. Алейникова**
Иммунологические и генетические особенности общей варибельной иммунной недостаточности (ОВИН) у детей и взрослых в Республике Беларусь 104
- Е.В. Власова-Розанская**
Медицинская реабилитация пациентов с системной красной волчанкой 112
- Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Ж.Н. Пугачева, А.А. Ковалевич, Л.А. Смирнова**
Иммунофенотипические маркеры CD56, CD117, CD33, CD20 и их роль при моноклональной гаммапатии неопределенного генеза и множественной миеломе у пациентов гомельского региона 117

Clinical medicine

- T.A. Kormanovskaya, N.A. Koroleva, E.S. Kokoulina, T.A. Balabina**
Natural exposure of the workers of the non-uranium branches of industry in the Russian Federation
- E.F. Mitsura, L.I. Volkova**
The importance of hematological indicators in the diagnostics of hereditary spherocytosis in children of the first year of life
- I.V. Oradovskaya, T.T. Radzivil**
Monitoring of the immune status of personnel of Siberian chemical plant in the presence of chronic diseases. Dependence on age, terms of contact with factors of professional harm and dose of radiation
- I.M. Khmara, N.A. Vasilyeva, N.S. Korytko**
Body composition in women with different weight during different periods of reproductive health

- V.V. Zaretsky, S.A. Igumnov, N.V. Karenski, Y.V. Blysh**
The bio-psycho-social features of the adolescents with deviant behavior who using combined psychoactive substances
- M. Belevtsev, M. Shytikova, I. Gurianova, S. Sharapova, J. Zharankova, A. Kupchinskaja, S. Aleshkevich, A. Salivonchik, I. Sakovich, E. Poliarova, T. Uglova, O. Aleinikova**
Immunological and genetic features of common variable immune deficiency (CVID) in children and adults in the Republic of Belarus
- E.V. Vlasova-Rozanskaya**
Medical rehabilitation of patients with systemic lupus erthematosus
- Z.M. Kozich, V.N. Martinkov, Z.N. Pugacheva, A.A. Kavalevich, L.A. Smirnova**
Significance of the expression of tumor antigens CD56, CD117, CD33, CD20 as prognostic factors in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma

- С.А. Лихачев, Н.Н. Усова, А.Н. Цуканов, Д.А. Голубова, А.А. Мельников**
Объективизация хронического болевого синдрома у пациентов с сахарным диабетом 124
- Ya. Navmenova, I. Savasteeva, M. Rusalenko, E. Mahlina, N. Holupko, T. Gavrylenko**
Assessment of possible risk factors for the development of anxiety disorders in patients with diabetes mellitus type I 131
- Е.В. Родина, Н.И. Корженевская, Д.П. Саливончик, Д.И. Гавриленко**
Роль предикторов электрической нестабильности миокарда предсердий в ранней диагностике пароксизмальной фибрилляции предсердий и их связь со структурно-функциональными изменениями сердца 138
- А.Е. Силин, Д.К. Новик, В.Н. Мартинков, И.Н. Козарь, В.В. Кошкевич, А.В. Воропаева, А.А. Силина, И.Б. Тропашко, С.М. Мартыненко**
Молекулярно-генетическая и клинико-лабораторная характеристики пациентов с идиопатическим миелофиброзом 144
- С.А. Ходулева, И.П. Ромашевская, А.Н. Демиденко, Е.Ф. Мицура**
Клиническая манифестация иммунной тромбоцитопении у детей 150

Обмен опытом**Experience exchange**

- С.А. Иванов, В.А. Кривенчук, Д.Д. Редько, И.Д. Шляга, В.С. Волчек**
Реконструкция крыла носа носогубным лоскутом и модифицированным пазл-лоскутом: сравнительная характеристика косметических результатов 156
- S.A. Ivanou, V.A. Krivenchuk, D.D. Radzko, I.D. Shlyaga, V.S. Volchek**
Nasal ala reconstruction with nasolabial flap and with modified «puzzle» flap: comparative study of cosmetic outcomes

**ФИЗИОЛОГИЯ СТЕРОИД-ТРАНСПОРТНЫХ БЕЛКОВ
КРОВИ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ (ОБЗОР)***ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси», г. Гомель, Беларусь*

В обзоре на основе анализа экспериментального материала развивается новый подход к оценке возрастных физиологических изменений обеспечения тканей стероидными гормонами (андрогенами [А], глюкокортикоидами) посредством специфических стероид-транспортных белков крови (тестостерон-связывающего глобулина [ТеСГ] и кортизол-связывающего глобулина [КСГ, транскортин] и др.). Авторами показано, что: а) определяемые величины концентрации тестостерона (Т) венозной крови соответствуют таковым переносающего его димера ТеСГ – «функционального Т-димера» (ФТД); б) величины концентрации ФТД венозной крови «зеркально отражают» уровни концентрации «активных» молекул тестостерона ($[T_{\text{акт}}]$) артериальной крови, которые действующим механизмом могут быть высвобождены в капиллярной сети для потребления клетками-мишенями ($[T_{\text{акт}}] = [\text{ФТД}]$); в) увеличение по мере старения определяемых РИА-методом уровней содержания в крови «нефункциональных» молекул ТеСГ и КСГ ($\text{ТеСГ}_{\text{нф}}$, $\text{КСГ}_{\text{нф}}$) является следствием параллельно увеличивающегося «вброса» в капилляры олигомеризационных факторов (ОФ) – ингибиторов, снижающих количество молекул функциональных димеров этих транспортных протеинов. Авторами впервые установлено, что концентрация тестостерона [Т] в артериальной крови взрослых мужчин в пересчёте на единицу объёма вдыхаемого в покое воздуха не зависит от возраста и в период от 25 до 85 лет поддерживается на уровне $T_{\text{сп}} \sim 46 \text{ пМ/см}^3$; причём, если величина концентрации «свободного» тестостерона [T_{free}] уменьшается при старении в $\sim 2,3$ раза, то при оценке на 1 единицу потребляемого в 1 дыхательном цикле воздуха ($V_{\text{в}}$) снижение оставляет $\sim 33\%$. Авторами обоснованно предлагается расчёт показателя [$T_{\text{акт}}$] делением величины [ФТД] на величину $V_{\text{в}}$ для обнаружения гипогонадизма или предрасположенности к его возникновению у пожилых пациентов.

Ключевые слова: андрогены (тестостерон), глюкокортикоиды (кортизол), тестостерон-связывающий глобулин, транскортин (глюкокортикоид-связывающий глобулин)

Известно, что старение человека сопряжено с изменениями в эндокринной системе организма, в частности, показана связь этого процесса с возрастными изменениями транспорта стероидных гормонов в кровообращении [1]. С возрастом концентрация кортизола (К) в венозной крови снижается, а гормон-связывающая ёмкость переносающего этот глюкокортикоидный гормон белка транскортина (КСГ) увеличивается [2]. Аналогичная картина при старении наблюдается также в отношении андрогенового гормона тестостерона (Т) и переносающего его тестостерон-

связывающего глобулина (ТеСГ, в англоязычной литературе это SHBG [sex hormone binding globulin]) [3-9]. То есть два разных по функциональным и концентрационным значениям звена гормональной системы в зависимости от возраста имеют схожие закономерности проявления. Ряд исследователей считает, что КСГ и ТеСГ регулируют высвобождение в кровь «свободного» гормона-стероида (К и Т, соответственно до 10% и $\sim 2...5\%$ от их общего содержания), в том числе путём изменений в циркуляторном русле соотношений концентраций гормонов и транспортных белков [4].

Однако с учётом потребностей человека в двигательной, а также половой активности, «свободных» андрогенов (А, [в основном >95% это Т]) явно недостаточно для обеспечения нормального функционирования, в том числе мышц, тем более, что в артериальном кровообращении мышцы, как органы расположены «первыми после лёгких», т. е. требуют максимального снабжения андрогенами-анаболиками и кислородом (особенно постоянно сокращающееся сердце). Видимо, и те публикации, в которых утверждается, что рабочие органы потребляют из крови лишь «свободный» (несвязанный с белками) Т будут подвергнуты перепроверке. Учитывая, что старение человека после его полового созревания, несомненно, является одной из «вялотекущих патологий», сопряженной во многом с возрастными изменениями «стероидного статуса» организма, и, принимая во внимание изложенное выше, мы в данной работе сделали анализ возрастных изменений с позиции ранее опубликованного материала [5]. При этом мы опирались на наиболее объективные (по нашему мнению) экспериментальные данные работ [3, 5, 6]: в плазме (и сыворотке) венозной крови присутствуют так называемый «общий тестостерон» (plasma total testosterone, в концентрациях [Т], или синонимично: [РТТ], [Т_{total}], [Т₁]), и с разной степенью сродства связывающие его белки – ТеСГ, альбумин (Алб), орозомукоид (Орм). Константа сродства ТеСГ к Т (константа ассоциации, K_a) составляет 10⁹ М⁻¹, что на три и четыре порядка выше, чем таковых у Орм и Алб [4]. Очевидно, Орм и Алб не могут конкурировать с ТеСГ за взаимодействие с Т. Кроме того, величина [ТеСГ], определённая разными методами [3] в возрастной период от 25 до 50 лет, примерно вдвое выше по отношению к концентрации молекул Т в венозной крови (таблица). Позже эти данные получили подтверждение, так как было установлено, что в венозной крови молекулы ТеСГ циркулируют в виде димерных комплексов [5]. В других исследованиях показано, что одна молекула Т «объ-

единяет» две молекулы ТеСГ в димерный комплекс «ТеСГ-Т-ТеСГ» [6-8]. Обосновано, что этот димерный комплекс является ключевым компонентом венозной крови, который определяет и формирует уровень образования биологически активных «свободных» молекул Т в артериальной крови [5, 6]. На основании приведенного выше изложим наше видение последовательности событий и превращений циркулирующих ТеСГ-комплексов в венозной и артериальной крови человека. Так, венозная кровь при прохождении семенников и сетчатой зоны надпочечников получает насыщение андрогенами (А), причём согласно [8] это обеспечивается трансформацией димеров «ТеСГ-Т-ТеСГ» в гомодимеры «2ТеСГ+2Т». Далее при оксигенации в лёгочных капиллярах и в присутствии «растворяющегося» при вдохе О₂ в крови происходит «полимеризация» двух гомодимеров ТеСГ в тетрамерную макромолекулу – тетрамер «4ТеСГ+4Т» [5-11]. По аналогии как 2,3-дифосфогицерат действует на тетрамер гемоглобина, процесс образования и функции тетрамеров ТеСГ, вероятно, инициируется пока неизученным модулятором его конформации (НМК), который, возможно, является пептидом, встраиваемым в тетрамер ТеСГ и соответствует OF [5, 6, 10, 11]. Из тетрамерного комплекса «4ТеСГ+4Т» при прохождении артериальной крови в тканях «по сигналу из клеток-мишеней» НМК «выжимает» две молекулы Т. В результате образуются комплексы «4ТеСГ+2Т». В то же время не потреблённый клетками-мишенями тестостерон оказывается в пуле так называемых «свободного» [«free Т», T_{free} ~2...5% от общего Т крови] или свободно обмениваемого [«freely exchangeable Т», T_{exch} ~10...30% от общего Т крови] и может со слабым «сродством» связываться орозомукоидом, альбумином (и даже эритроцитами) [4].

В процессе превращения артериальной крови в венозную происходит «деполимеризация» тетрамера ТеСГ – диссоциация на два димерных комплекса «ТеСГ-Т-ТеСГ», которые способны увеличивать свя-

зывание молекул Т в венозной крови [10]. В итоге «кругооборот» «ТеСГ-Т-ТеСГ» заканчивается перед следующей оксигенацией венозной крови в лёгочных капиллярах [5, 12]. Механизм взаимопревращения молекул ТеСГ («гетеродимеры» → «гомодимеры» → «тетрамеры») обеспечивает поставку и потребление в тканях до 50% от общего (T_t) количества молекул андрогенов, поступающих в артериальную кровь, а, соответственно, в венозную кровь в виде комплекса «ТеСГ-Т-ТеСГ» может возвращаться лишь половина от исходного пула T_t в артериальной крови из лёгких. Это объясняет ранее сделанный вывод о том,

что концентрация «ТеСГ-Т-ТеСГ» в венозной крови есть «зеркальное отражение» количества Т, доступного для потребления тканями из артериальной крови, т.е. «активного» тестостерона ($[T_{акт}]$) [5, 6]. Следовательно, мы имеем основание присвоить комплексу «ТеСГ-Т-ТеСГ» аббревиатуру ФТД (функциональный Т-димер).

В связи с вышеизложенным представляет интерес анализ экспериментальных данных работ [3, 13-18] «с позиции» функции ФТД при старении мужского организма (таблица).

По данным таблицы на рисунках 1 и 2 построены графики возрастных измене-

Таблица – Возрастная динамика релевантных величин физиологических параметров человека

Возраст, годы*	ЖЁЛ***			плазмы $\frac{[T_{total}]}{[T_{free}]}$ крови, нМ	плазмы $\frac{[TeCG_{total}]}{[ФТД]}$ крови, нМ	[TeCG _{nf}] [♪] плазмы крови, нМ	T_{free} , пМ на 1 см ³ вдыхаемого в покое воздуха	$T_{sp} = T_t$, пМ плазмы крови в пересчёте на 1 см ³ вдыхаемого в покое воздуха
	V_b^{**} , см ³	в расчёте на 1 м ² поверхности тела						
		% V_b^i	Δ					
20÷24	520÷500	100→96	4,10	23,97	~35,5 [100%]	~11,5	—	—
25÷34		~90,17	5,73##	0,43	21÷24 (100%)	[100%]	0,83	46###
35÷44	470÷490	~86,07	4,10	23,14 0,36	~40,1 [113%] ~22,5 (93,8%)	~17,6 [153,0%]	0,72	46
45÷54	~460	~81,86	4,21	21,02 0,31	44,6 [125,6%] ~21,0 (87,5%)	~23,6 [205,2%]	0,67	46
55÷64	~420	~76,36	5,50	19,49 0,29	45,5 [128,2%] ~19,5 (81,3%)	~26,0 [226,1%]	0,69	46
65÷74	390÷395	~67,38	8,98##	18,15 0,24	48,7 [137,2%] ~18,0 (75,0%)	~30,7 [267,0%]	0,61	46
75÷84	~360	~60,48	6,90##	16,32 0,21	51,0 [143,7%] ~16,0 (75,0%)	~35,0 [304,3%]	0,58	45
85÷100	~340	~56,24	4,24	13,05 0,19	65,9 [185,6%] ~13,0 (66,7%)	~52,9 [460,0%]	0,56	38

* – Из работы [3]: # – РИА-анализ [SHBG] (sex hormone binding globulin) = [TeCGtotal] и Т = ФТД (прим. авторов).

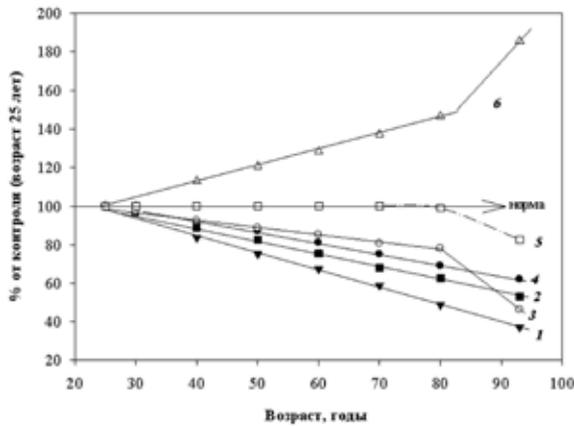
♪ – Концентрация в артериальной крови нефункционального ТеСГ-димера: [TeCGnf] = [TeCGtotal] – [ФТД].

** – V_b – объём вдыхаемого (потребляемого в одном дыхательном цикле) воздуха [17].

*** – ЖЁЛ – жизненная ёмкость лёгких, согласно [13-18]: по мере взросления до 20 лет у человека происходит увеличение ЖЁЛ, однако в последующие годы жизни её величина постепенно снижается.

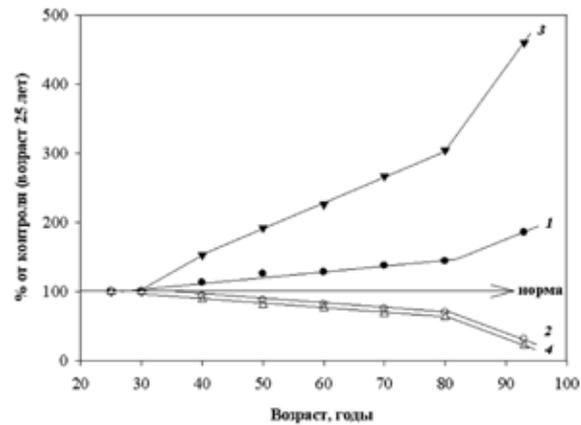
– Временное увеличение значений Δ (100% – % V_b^i) – индикация активации обменных процессов.

Алгоритм расчёта: 23,97 нМ : 520 см³ = 0,046 нМ/см³ = 46 пМ/см³.



1 – $[T_{\text{free}}]$; 2 – $[T_{\text{total}}]$; 3 – $[T_{\text{акт}}]$; 4 – ЖЁЛ;
5 – T_{sp} ; 6 – $[TeCG_t]$.

Рисунок 1 – Возрастная динамика параметров крови человека и жизненной ёмкости лёгких (ЖЁЛ)



1 – $[TeCG_{\text{total}}]$; 2 – [ФТД]; 3 – $[TeCG_{\text{nf}}]$; 4 – [FAI].

Рисунок 2 – Возрастная динамика форм TeCG в крови человека

ний $[TeCG]$, $[T]$ и других изучаемых величин у мужчин после их полового созревания в возрастной период до 100 лет, т. е. до глубокой старости (выраженные в % от контроля [за который приняты показатели в возрасте $\sim 20\div 30$ лет]). Концентрации T_t в венозной крови после полового созревания мужчин постепенно снижается (2 на рисунке 1) с 24,0 нМ до 13,0 нМ. Снижение в крови концентрации «активного» (доступного тканям тестостерона ($[T_{\text{акт}}] = [\text{ФТД}]$) до величины 13 нМ указывает на развитие у мужчин гипогонадизма. Расчёт значений соответствующих концентрационных зависимостей (таблица, рисунки 1 и 2) может быть использован в диагностико-прогностическом методе обнаружения или определения предрасположенности к возникновению гипогонадизма у обследуемых мужчин. Для этого нужно иметь «под рукой» и лист миллиметровки, где на оси абсцисс откладывается возраст пациента (по декадам = цена делений по 10 лет), а на оси ординат – концентрации молекул ФТД венозной крови и величины жизненной ёмкости лёгких (ЖЁЛ, равных объёму вдыхаемого в покое воздуха): от $\sim 520\text{-}500 \text{ см}^3$ в возрасте 25-30 лет до $\sim 360\text{-}340 \text{ см}^3$ в возрасте 75-100 лет [13-18] (V_v в таблице $[520 \text{ см}^3 \rightarrow 340 \text{ см}^3]$ и 4 на рисунке 1). Величины [ФТД] принимаются равными изме-

ряемой РИА-набором $[T_t]$ в венозной крови [6]. Разделив величину [ФТД] на значение V_v , получаем удельное $[T_{\text{акт}}]$ (обозначим его T_{sp}) и сравниваем с нормальными показателями, которое у здоровых мужчин ~ 46 пмоль на 1 мл вдыхаемого в покое воздуха. Если определяемая величина T_{sp} находится ниже значения 45 пмоль/л, то диагностируем преодоление критического порога, то есть развитие гипогонадизма.

Результаты анализов указывают, что $\sim 98\%$ T венозной крови находится в составе ФТД и динамика $[T_t]$ в крови численно соответствует таковой ФТД. Динамика [ФТД] сопоставлена с таковой определяемых РИА-методом концентраций общего содержания в плазме крови димерных молекул TeCG [$TeCG_{\text{total}}$ или $TeCG_t$] (таблица, также 1 и 2 на рисунке 2) свидетельствует, что, начиная с 25-летнего возраста, она неуклонно уменьшается с 24 нМ до 13 нМ, тогда как по мере старения значения $[TeCG_t]$ возрастают с 35,5 нМ до 51,0 нМ (к 80 годам). Создаётся впечатление, что уменьшение [ФТД] (3 на рисунке 2) является одной из причин старения, возможно, сопряжённой с падением интенсивности синтеза T в сетчатой зоне надпочечников и в тестикулярных клетках Лейдига, коррелируя как с возрастным снижением $[T]$, так и с увеличением в циркуляторном русле количества «свободных» нефункциональных молекул TeCG ($[TeCG_{\text{nf}}] = [TeCG_t] - [\text{ФТД}]$).

Ранее [5, 6] отмечена неправомерность традиции оценивать уровень циркулирующих «свободных» андрогенов в кровообращении по индексу «свободного» гормона (free androgen index, FAI), принимаемому равным отношению величины концентрации общего тестостерона [Т] к величине концентрации [ТеСГ]. Поясним эту мысль простейшим примером. Так, согласно [6], в венозной крови взрослых мужчин наблюдается варьирование концентраций: Т $11 \leftrightarrow 33$ нМ (при $T_{cp} \sim 22$ нМ) и ТеСГ $17 \leftrightarrow 71$ нМ (при $TeCГ_{cp} \sim 44$ нМ). Отсюда FAI [%] может составлять $(22:44) \times 100 = 50$. Это значение FAI согласуется с результатами исследований [7], в которых показано, что потребление Т тканями-мишенями приводит к заметному снижению его общей концентрации в венозной крови (по сравнению с артериальной), причём величина этой артерио-венозной разницы = FAI. Следовательно, более правильным будет считать FAI индексом количества андрогенов возможных к высвобождению в свободной форме из ТеСГ и целевой или «эстафетной» передачи в клетки через мембранные рецепторы к ТеСГ (именно в этом смысле FAI отражает общее количество биологически активного гормона) [5, 6].

Учитывая вывод работы [6]: ([ФТД] венозной крови = [Т] артериальной крови), нами, чтобы определить потребление тканями Т из артериальной крови при старении, а также в определённой мере оценить уровни синтеза Т в организме, проанализирована возрастная динамика объёмов в покое вдыхаемого в одном дыхательном цикле воздуха, и она сопоставлена с изменениями при старении релевантных эндокринных параметров. Этот подход был выбран исходя из соображений, что комплекс ФТД в венозной крови «превращается» сначала в гомодимер, затем в тетрамер, а уже из тетрамерного комплекса ТеСГ в присутствии O_2 в лёгких формируется пул (до 50%) артериального $T_{акт}$ («доступного» для клеток-мишеней) [6]. Мы рассчитали (таблица) нормированные на объём вдыхаемого в по-

кое воздуха возрастные показатели [Т]. Как следует из нормированных данных (таблица), синтез молекул Т в организме в пересчёте на единицу V_B обеспечивает равномерное количество их поступления в артериальную кровь и с возрастом практически не изменяется (5 на рисунке 1). Исключением является период с 85 до 100 лет жизни мужчин. В этот период, согласно [3], происходит весьма существенное снижение T_{free} в венозной крови, и в то же время при расчёте на объём вдыхаемого лёгкими воздуха величина T_{free} уменьшается только на 33%. Результаты проделанной работы подтверждают сделанные ранее [5, 6, 11, 12] выводы о том, что лёгочная ткань является «первоначальной мишенью» для стероидных гормонов, а лёгкие – один из главных «столпов» эндокринной системы организма, поскольку объём потребляемого (вдыхаемого в покое) воздуха «регулирует» уровень способного к высвобождению и потреблению тканями тестостерона из артериальной крови. Вместе с этим становится понятным, насколько практически важно для поддержания здоровья сохранение функции лёгочной ткани, поскольку это максимально увеличивает продолжительность жизни человека.

Известно, что с возрастом количество мышечных клеток уменьшается и уже к 75÷80 годам может составлять лишь 70% от их количества в 25÷30 лет [18]. Следовательно, что в расчёте на единицу объёма вдыхаемого в покое воздуха с учётом 30%-ного снижения числа миоцитов удельное количество забираемого мышечной тканью из артериальной крови T_{sp} при старении от 30 до 80 лет может увеличиться с ~46 пмоль/л до ~60 пмоль/л, а это, возможно, обеспечивает усиление компенсации (анаболического влияния Т на оставшиеся клетки-мишени). И действительно, в возрастной период 60÷75 лет (а также в 20÷30 лет) обнаружена некоторая активация обменных процессов клеток-мишеней, тестируемая по повышению экскреции с мочой метаболитов Т: 17-кетостероидов (17-КС) – этиохоланолон, андростендион, андростерон, дегидроэпиандростерон,

эпиандростерон) [19], на что указывает и повышение значения Δ в эти сроки (таблица). В то же время на 75→80 летний возрастной период приходится наибольшая потеря массы (числа) функциональных клеток при сохранении постоянного уровня Т в артериальной крови [14].

Согласно [3] (таблица) в артериальной крови динамика $[T_{\text{free}}]$ при пересчёте на один дыхательный цикл коррелирует (совпадает) с [ФТД] и FAI – к 100-летнему рубежу они снижаются (1 на рисунке 1; 2, 4 на рисунке 2) примерно одинаково (на 46% и 40%, соответственно, т.е. в пределах ошибки методов их определения). В то же время со снижением основного обмена, мышечной массы и половой активности у мужчин до 84-летнего возраста в пересчёте на единицу объёма вдыхаемого в покое воздуха наблюдается стабильный уровень Т в крови ($T_{\text{sp}} \sim 46$ пмоль/см³). Однако возрастное снижение [ФТД] («на фоне» уменьшения числа мышечных клеток) приводит к задержке в крови Т, который по механизму обратной связи тормозит выработку рилизинг-факторов в гипоталамусе, что соответственно снижает гипофизом продукцию гонадотропинов (ЛГ, ФСГ) и, как следствие, уменьшает синтез молекул Т в тестикулах и в сетчатой зоне коры надпочечников. Об этом свидетельствуют графики, представленные на рисунках 1 и 2, наглядно показывающие, что после достижения возраста 80 лет у мужчин отмечается резкое повышение концентрации свободных молекул ТеСГ (не занятых Т-гормоном) с одновременным значительным уменьшением числа комплексов ФТД в расчёте на единицу объёма потребляемого (вдыхаемого) в покое воздуха.

Проведенный РИА-анализ показывает также, что уже после наступления половой зрелости у мужчин в крови неуклонно снижается концентрации ФТД-комплексов (таблица и 2 на рисунке 2), но возрастает содержание «свободных» молекул ТеСГ (не несущих Т). Вероятной причиной развития этого феномена с 20-25-летнего возраста может быть «генетическое» включение

синтеза пока неидентифицированного фактора (возможно, низкомолекулярного пептида?), который встраивается в молекулы ФТД, вытесняет Т и блокирует присоединение Т к ТеСГ [5, 6]. В результате этого в синтезирующих стероиды железах ограничивается новообразование гомодимерных комплексов «2ТеСГ+2Т» [5, 6].

На наличие в крови (и накопление с возрастом) неидентифицированных факторов-регуляторов поведения стероид-транспортных белков (ингибиторов связывания гормона) указывают и данные экспериментов работы [15], где установлено, что разведение сывороточных белков крови крыс с 1:15 до 1:310 увеличивает сродство (K_a) КСГ к [³H]-кортизолу: у молодых (2÷3 мес.) самцов – в 24 раза (с $40 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ до $9,5 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$), тогда как у старых (22÷24 мес.) – лишь в 9 раз. Кроме этого, обработка сывороточных белков крови старых крыс-самцов активированным углем приводила к изменению отрицательной корпоративности взаимодействия КСГ с ³H-кортизолом на противоположную с $\eta_{\text{Hill}}=0,63$ до $\eta_{\text{Hill}}=1,17$ с достоверным увеличением посадочных мест стероида на белке КСГ, тогда как у молодых особей изучаемые показатели η_{Hill} и V_{max} оставались без изменений. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что поскольку при старении у КСГ изменяется как сродство, так и кооперативность, а также значительно снижается число сайтов связывания К, то, видимо, это связано с накоплением в крови неизвестного нам фактора, способствующего переходу КСГ в «полимеризованное» состояние. Это предположение дало нам основание на проведение опытов с применением *in vivo* гемосорбции «в качестве инструмента». Кроме того, если у старых 22÷24-мес. животных параметры транскортина были: $K_a=12,5 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$, $V_{\text{max}}=8,5 \times 10^{-7} \text{ M}$, $\eta_{\text{Hill}}=1$, то после трёх применённых гемосорбций они изменились: $K_a=8,6 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$, $V_{\text{max}}=11,9 \times 10^{-7} \text{ M}$, $\eta_{\text{Hill}}=1,35$. Аналогичная трансформация параметров КСГ выявлена у больных бронхиальной астмой людей [16]. Возраст пациен-

тов на момент проведения исследования составлял 26÷35 лет; до гемосорбции параметры КСГ составляли: $K_a=3,7 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$, $V_{\text{max}}=510 \times 10^{-9} \text{ M}$, $\eta_{\text{Hill}}=1,03$; после проведения 3-х гемосорбций параметры транскортина изменились: $K_a=6,2 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$, $V_{\text{max}}=620 \times 10^{-9} \text{ M}$, $\eta_{\text{Hill}}=1,34$ [16].

На основании полученных результатов [16] авторы полагают: 1) гемосорбция способствует удалению из молекул КСГ низкомолекулярного фактора, блокирующего образование в венозной крови комплекса функциональных гомодимеров КСГ с К (ФКД) при прохождении через капилляры К-синтезирующих желез; 2) при отсутствии или недостатке в крови ФКД поступление «свободных» (способных к высвобождению из ФКД) молекул кортизола в клетки лёгкого снижается, что периодически вызывает приступы удушья у больных гормон-чувствительной бронхиальной астмой; 3) возрастное уменьшение в венозной крови [ФКД] вызывается накоплением фактора-ингибитора связывания кортикостероидов; 4) гемосорбция, способствуя образованию ФКД, приводит к заметному улучшению состояния пациентов.

Проведенное нами исследование связывания [3H]-тестостерона в венозной крови мужчин показало, что в возрасте 25 лет $K_a=3,8 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$, $V_{\text{max}}=71,6 \times 10^{-8} \text{ M}$, $\eta_{\text{Hill}}=1,43$ при значении ФТД= $35,8 \times 10^{-8} \text{ M}$, а к возрасту 60 лет старение привело к $K_a=4,3 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$, $V_{\text{max}}=169 \times 10^{-9} \text{ M}$, $\eta_{\text{Hill}}=1,22$ при [ФТД]= $19,5 \times 10^{-9} \text{ M}$ [5, 6, 10-12]. Эти оределённые нами параметры связывания Т молекулами ТеСГ хорошо согласуются с данными, изложенными выше, показывающими, что процесс старения мужчин сопровождается уменьшением образования ФТД (2 на рисунке 2) и кооперативности ($\downarrow \eta_{\text{Hill}}$) андроген-транспортного белка крови (т.е. образование гомодимеров понижено). При этом РИА-методом определяется увеличение общего количества молекул ТеСГ ($\text{TeСГ}_t - 1$ на рисунке 2) и не несущих Т (нефункциональных) молекул ТеСГ ($\text{TeСГ}_{\text{нр}}$, таблица). Итак, в артериальной крови одновременно могут присутствовать раз-

ные по форме и степени олигомеризации молекулы ТеСГ, а также Алб и Орм, которые связывают «свободный» и «обмениваемый» Т, например, если он вытесняется из ТеСГ (под действием его модулятора [10, 11]. В то же время только комплексы ФТД (загруженные А-лигандом) при фактор-регулируемом образовании из них комплексов-тетрамеров единственно способны передавать на потребление органам в капиллярах до 50% переносимого артериальной кровью Т-гормона, что происходит через специализированный ФТД-рецептор [RТеСГ, 174 кДа] на плазматических мембранах клеток [5, 6]. Этот процесс облегчается «вбросом» в кровь клетками-мишенями вышеупомянутого модулятора конформации ФТД и ведёт к «выталкиванию» Т из ФТД. Модулятор, видимо, «играет роли» и ингибитора обратного связывания Т с ТеСГ, и блокатора центра посадки гормона на транспортном белке [5, 6, 10]. Синтез OF на генетическом уровне, как можно наблюдать, включается сразу после завершения полового созревания и уже в период с 20-25 летнего возраста заметно проявляется уменьшением количества ФТД в кровообращении (таблица и 2 на рисунке 2).

Заключение

На основании проведенного анализа результатов заключаем: а) существующие аббревиатуры форм циркулирующего в крови А-гормона (T_{exch} , T_{free}) не отражает их истинной картины присутствия, взаимодействия, взаимообмена и передачи А в клетки-мишени, поэтому пул определяемого в крови TeСГ_2 -связанного Т правильно называть «функциональный Т-димер» (ФТД); б) величины [ФТД] в венозной крови «зеркально отражают» уровни концентрации «активных» молекул тестостерона ($[T_{\text{акт}}]$) артериальной крови, которые действующим механизмом могут быть высвобождены в капиллярной сети для потребления клетками-мишенями ($[T_{\text{акт}}] = [\text{ФТД}]$); в) увеличение по мере старения определяемых РИА-методом уровней содержания в крови «нефункциональных» молекул ТеСГ ($\text{TeСГ}_{\text{нр}}$) является следствием параллельно

увеличивающегося «вброса» в капилляры фактора (OF), снижающего количество молекул ФТД.

Выводы

1. Возрастное снижение в венозной крови человека функционально активных в передаче гормона димерных ТеСГ-комплексов с Т ([ФТД]) и параллельное увеличение [ТеСГ], не несущих Т, вызываются фактором, накапливающимся при старении – низкомолекулярным ингибитором связывания андрогена.

2. Возрастное снижение в венозной крови концентрации функциональных комплексов кортикостероидов с димерами транскортина ([ФКД]) обусловлено накапливающимся при старении фактором-ингибитором связывания кортикостероида.

3. Концентрация тестостерона [Т] в артериальной крови взрослых мужчин в пересчёте на единицу объёма вдыхаемого в покое воздуха не зависит от возраста и в период от 25 до 85 лет поддерживается на уровне ~ 46 пМ/см³.

4. Величина $[T_{\text{free}}]$ уменьшается при старении в $\sim 2,3$ раза, в то время как при расчёте на 1 единицу потребляемого в 1 дыхательном цикле воздуха снижение оставляет $\sim 33\%$.

5. После проведенной гемосорбции у больных с гормон-чувствительной бронхиальной астмой: а) увеличивается кооперативность гормон-транспортных белков крови (так как промотируется образование их гомодимеров) и б) ускоряется (при оксигенации в лёгких) образование функциональных тетрамеров (ФКД, ФТД), таким образом, обеспечивается передача большего числа молекул гормонов в клетки-мишени и снимаются приступы удушья; аналогично действует гемосорбция *in vivo* у старых крыс-самцов, что улучшает их функциональное состояние.

6. Предлагаемый расчёт показателя $[T_{\text{акт}}]$ делением величины [ФТД] на величину V_b актуален в разработке диагностико-прогностического метода обнаружения гипогонадизма или предрасположенности к его возникновению у пожилых пациентов.

Библиографический список

1. The rate of change in declining steroid hormones: A new parameter of healthy aging in men? / A. Walther [et al.] // *Oncotarget*. – 2016 – Vol. 7, № 38. – P. 60844-60857.

2. Дильман, В.М. Большие биологические часы (введение в интегральную медицину) / В.М. Дильман. – Москва : Знание, 1982 – 208 с.

3. Oddens, B. Androgens and the aging male / B. Oddens, A. Vermeulen, eds. – N.-Y.: Parthenon Publishing Group, 1996. – 255 p.

4. Розен, В.Б. Основы эндокринологии / В.Б. Розен; под ред. О.В. Смирновой. – М.: МГУ, 1994. – 384 с.

5. Попов, Е.Г. Андрогены, андроген-специфичные белки и ионизирующая радиация: монография / Е.Г. Попов; под ред. В.Г. Гавриленко. – Минск : Издательство «Право и экономика», 2013. – 221 с.

6. Физиология стероид-транспортных белков крови (обзор) / Е.Г. Попов [и др.] // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 13-23.

7. Testosterone response after resistance exercise in women: influence of regional fat distribution / B.C. Nindl [et al.] // *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.* – 2001. – Vol. 11, № 4. – P. 451-465.

8. Resolution of the human sex hormone-binding globulin dimer interface and evidence for two steroid-binding sites per homodimers / G.V. Avvakumov [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 37. – P. 34453-34457.

9. Size isomers of testosterone-estradiol-binding globulin exist in the plasma of individual men and women / S.M. Khan [et al.] // *Steroids*. – 1985. – Vol. 45, № 5. – P. 463-472.

10. Попов, Е.Г. Анализ молекулярных характеристик сексстероид-связывающего гликопротеина крови человека и возможности их фармакологической коррекции / Е.Г. Попов, Л.Ф. Клундук // *Вопр. Биол. Мед. Фарм. Химии (Москва)*. – 2001. – № 3. – С. 50-54.

11. Попов, Е.Г. Молекулярные характеристики тестостерон-связывающего глобулина крови и возможности их регуляции / Е.Г. Попов, А.Н. Капич // *Биомедицинская Химия*. – 2008. – Т. 54, № 3. – С. 349-360.

12. Попов, Е.Г. Влияние ионизирующей радиации на кооперативные характеристики андроген-специфичных белков / Е.Г. Попов, Г.Н. Фильченков // Экологический Вестник (Минск). – 2011. – № 1 (15) – С. 47-55.

13. Злыгостев, А.С. Дыхательный аппарат в процессе старения / А.С. Злыгостев // Геронтология и гериатрия. [Электронный ресурс]. – Москва, 2018. – Режим доступа: <http://gelib.ru/books/item/f00/s00/z0000006/st010.shtml>. – Дата доступа: 25.06.2018.

14. Nieschlag, E. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations / E. Nieschlag [et al.] // J. Androl. – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 135-137.

15. Фильченков, Г.Н. Взаимодействие глюкокортикоидных гормонов с транспортными белками крови, плазматическими мембранами и цитоплазмой клеток печени при старении: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.04 / Г.Н. Фильченков. – Минск, 1988. – 139 л.

16. Гемосорбция как метод коррекции нарушений обмена кортикостероидов при

старении и в условиях развития патологии / А.П. Амвросьев [et al.] // Доклады АН БССР. – 1987. – Т. 31, № 10. – С. 948-951.

17. Михайлова-Лукашева, В.Д. Когда человек стареет. Дыхательный аппарат в процессе старения / В.Д. Михайлова-Лукашева // [Электронный ресурс]. – Мн., 2018. – Режим доступа: <http://fb10.online/b/625692/read#t10>. – Дата доступа: 26.12.2018.

18. Хасис, Г.Л. Показатели внешнего дыхания здорового человека / Г.Л. Хасис. – Кемерово : Кемеровское книжное издательство, 1975. – Ч. 2. – 160 с.

19. Ундрицов, В.М. Возрастные изменения мышечной системы / В.М. Ундрицов, И.М. Ундрицов, Л.Д. Серова // Руководство по геронтологии под ред. акад. В.Н. Шабалина – М.: Изд-во «Цитадель Трейд», 2005. – С. 486–499.

20. Свечникова, Н.В. Железы внутренней секреции в процессе старения / Н.В. Свечникова [и др.]. – Киев: Здоров'я, 1983. – 150 с.

G.N. Filchenkov, E.H. Popoff, I.A. Cheshyk, **E.F. Konoplya**

PHYSIOLOGY OF STEROID-SPECIFIC TRANSPORT PROTEINS DURING AGING (REVIEW)

Authors develop new approaches in assessments of age-related physiological changes in supply of steroid hormones (androgens, glucocorticoids) by specific steroid transport blood proteins (testosterone-binding globulin [TeBG], cortisol-binding globulin [CBG, transcortin]). Based on the analysis authors conclude: a) existing abbreviations of circulating A-hormones (T_{exch} , T_{free}) does not reflect their true picture of presence, interaction, interchange and transmission of As in target cells, thus, blood pool of TeBG₂-bound T should more correctly be called as «functional T-dimer» (FTD); b) venous blood FTD concentration values are 'mirror' (equal to) levels of «active» testosterone molecules ($[T_{\text{act}}]$) in arterial blood (i. e. which capable to be delivered in target cells from capillaries, $[T_{\text{act}}] = [\text{FTD}]$); c) increase in blood with aging of RIA-determined «non-functional» molecules of TeBG (TeBG Γ_{nr}) caused by accumulation here the unidentified yet oligomerization factor (OF) – this inhibitor reduces number of FTD molecules. So the determination of total testosterone concentration in venous blood using RIA kits is a representative test because the value corresponds with the physiologically active A-hormones concentration in the arterial blood (that can be freed by TeBG and taken by target tissues) and 'mirror' the concentration of TeBG molecules in the circulation at puberty.

Key words: androgens (testosterone), corticosteroids (cortisol), testosterone-binding globulin, transcortin (corticosteroid-binding globulin)

Поступила 05.11.2018