

Д.Ш. Альтман<sup>1,2</sup>, Е.В. Давыдова<sup>1,2</sup>, Н.Г. Кочеткова<sup>1</sup>, А.В. Зурочка<sup>3</sup>

## ТЕМПЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО СТАРЕНИЯ И МАРКЕРЫ АЛЛОСТАЗА У ВETERАНОВ АФГАНСКОГО КОНФЛИКТА С РАННИМИ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

<sup>1</sup> Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь ветеранов войн (Челябинск)

<sup>2</sup> Челябинская государственная медицинская академия (Челябинск)

<sup>3</sup> Институт иммунологии и физиологии УрО РАН (Екатеринбург)

*Исследованы темпы биологического старения организма, уровни стрессовых гормонов и регуляторных цитокинов у ветеранов войны в Афганистане и гражданских лиц с ранними формами хронической ишемии мозга. Установлено ускорение темпов старения по показателям биологического возраста, более ранний клинический дебют ранних форм хронических цереброваскулярных заболеваний, связанный с процессами посттравматической дисрегуляции церебрального и системного сосудистого тонуса, накопление «аллостатического груза» в виде гиперкортизолемии, роста регуляторных и вазоформных цитокинов у ветеранов войны в Афганистане.*

**Ключевые слова:** ветераны Афганистана, биологический возраст, гормоны, цитокины, аллостаз

## GROWTH OF BIOLOGICAL MARKERS OF AGING AND ALLOSTASIS IN VETERANS OF THE AFGHAN WAR CONFLICT WITH EARLY FORMS OF CHRONIC BRAIN ISCHEMIA

D.Sh. Altman<sup>1,2</sup>, E.V. Davydova<sup>1,2</sup>, N.G. Kochetkova<sup>1</sup>, A.V. Zurochka<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Therapeutic Hospital For War Veterans, Chelyabinsk

<sup>2</sup> Chelyabinsk State Medical Academy, Chelyabinsk

<sup>3</sup> Institute of Immunology and Physiology, Ekaterinburg

*We investigated the rate of biological aging, the levels of stress hormones and regulatory cytokines in Afghan war veterans and civilians with early forms of chronic brain ischemia. The study established acceleration of aging according to biological age indicators, earlier clinical onset of early forms of chronic cerebrovascular diseases associated with the processes of posttraumatic dysregulation of cerebral and systemic vascular tone, the accumulation of "allostatic load" in the form of hypercortisolemia, growth regulatory and angiogenic cytokines in veterans of the Afghan conflict.*

**Key words:** Afghanistan veterans, biological age, hormones, cytokines, allostasis

Пребывание на войне, пролонгированное воздействие психотравмирующих стрессоров, выходящих за рамки обычного человеческого опыта, является причинным фактором дезадаптационных расстройств у участников боевых действий после возвращения их к мирной жизни, которые принято обозначать терминологически как «военный невроз», «посттравматические стрессовые расстройства» (ПТСР, или английская аббревиатура PTSD). Негативные постстрессовые симптомы сохраняются годами и даже десятилетиями, являются результатом кумуляции травматических стрессовых воздействий [6], которые приводят к серьезным изменениям состояния гомеостаза, формированию иного состояния динамического равновесия внутренней среды организма, получившего название «аллостаза» [4, 5]. Также установлено, что посттравматические стрессовые расстройства в отдаленном периоде у участников боевых действий являются фактором патологического старения [1, 2]. В связи с этим, представляет особый интерес анализ темпов старения у ветеранов современных боевых конфликтов с ранними формами хронических цереброваскулярных заболеваний (ХЦВЗ). В основе последних, наряду с атеросклеротическими изменениями, важную роль играют процессы посттравматической дисрегуляции церебрального

и системного сосудистого тонуса, приводящие, в конечном итоге, к снижению адаптационно-компенсаторного потенциала организма в целом.

С позиций интенсивно развивающейся в настоящее время области иммунологии — нейробиологии, к основным регуляторным системам относятся не только общепризнанные нервная и эндокринная система, но и иммунная, важнейшей функцией которой является обеспечение иммунного гомеостаза. Предполагается, что после перенесенного стресса в организме образуются новые функциональные системы, обеспечивающие адаптационные реакции. Однако иммунологический компонент дисрегуляторной патологии при формировании аллостаза в отдаленные периоды после перенесенного стресса войны в мировой литературе практически не исследован. Остаются открытыми вопросы изучения баланса регуляторных цитокинов при ускоренных темпах старения ветеранов современных локальных войн с ранними формами хронической ишемии мозга.

В связи с вышеизложенным, **целью** настоящего исследования явилось изучение темпов биологического старения организма, уровней гипоталамо-гипофизарных гормонов и ряда регуляторных цитокинов у ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии головного мозга.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами изучены темпы биологического старения организма, уровни гормонов оси гипофиз-надпочечники и ряд регуляторных цитокинов у ветеранов афганского конфликта, спустя 15 и более лет после ее окончания, имеющих проявления ранних форм хронической ишемии мозга. Обследовано 122 ветерана афганского конфликта, из них, с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) 1-я группа – 78 ветеранов (средний возраст  $38,99 \pm 0,48$  года), 56 человек (2-я группа) с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия – I стадии (ДЭП-I) средний возраст  $39,3 \pm 0,64$ , в группу сравнения вошли гражданские лица, не участвовавшие в военных действиях – 40 чел. (3-я группа) с НПНКМ (средний возраст  $37,8 \pm 0,67$  года) и 35 чел. (4-я группа) штатские имеющие ДЭП-I (средний возраст  $38,8 \pm 0,29$  года), группу контроля (5-я группу) составили 44 здоровых мужчин без субъективных и объективных проявлений цереброваскулярной патологии (средний возраст  $38,96 \pm 1,14$  года). Диагнозы НПНКМ и ДЭП-I были установлены в соответствии с клинической классификацией сосудистых поражений головного мозга [3], на основании клинических симптомов заболевания и данных инструментального обследования с помощью ультразвуковой доплерографии магистральных сосудов, транскраниальной доплерографии и электроэнцефалографии. Оценку биологического и кардиопульмонального возраста и темпов старения проводили согласно методике «BIOAGE» разработанной в Киевском НИИ геронтологии АМН ССР и основанной на анализе жалоб пациента, функционально-инструментальной оценке сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем. Результат анализа выражали в условных единицах возраста и сопоставляли с популяционной нормой. Для определения темпа старения индивидуума использовали шкалу оценок функционального класса (ФК) биологического возраста (БВ) и кардиопульмонального (КПВ), при этом 1ФК соответствует отклонениям БВ и КПВ от популяционного стандарта от  $-15,0$  до  $-9,0$  лет; 2ФК от  $-8,9$  до  $3,0$  лет; 3ФК от  $-2,9$  до  $+2,9$  года; 4,5 ФК от  $+9,0$  до  $+15,0$  лет. Доплерографическое исследование проведено на аппарате Rimed (Израиль) с оценкой перфузии сосудов мозга, линейной скорости кровотока, учетом доплерографических микроэмболических сигналов и оценкой функциональных проб. Иммунологическое исследование включало определение уровня TNF- $\alpha$  (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), IL1 $\alpha$ , (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург), IL-2 («Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург), RIL-2 (растворимый рецептор к IL-2), VEGF (васкулоэндотелиальный фактор роста) («Cytimmune», Финляндия) с регистрацией результатов реакции на планшетном спектрофотометре Multiscan plus (Labsystems) при длине волны 450 нм. Венозную кровь забирали утром, натощак. Статистическая обработка результатов проведена с помощью стандартных методов вариационной статистики (непараметрический модуль).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Биологический возраст (БВ) является мерой физиологического или патологического старения организма. В случае преждевременного старения биологический возраст человека опережает его календарный (паспортный) возраст. Сопоставление БВ и календарного возраста (КВ) дает объективное представление о темпах старения организма.

Результаты сопоставления КВ, БВ и КПВ у комбатантов с НПНКМ и ДЭП-I показали, что календарный возраст оказался приблизительно на 3 года меньше, чем у штатских пациентов с теми же нозологическими формами. Различия достоверны. Эта закономерность позволяет сделать заключение о более раннем начале проявлений хронической цереброваскулярной недостаточности у лиц, участвовавших в военных действиях и предположить, что в соответствии с концепцией накопления «аллостатического груза» у комбатантов происходит более ранний дебют клинической манифестации заболеваний.

Биологический возраст у комбатантов с НПНКМ и ДЭП-I в среднем на 6 лет и 3 года, соответственно, оказался выше, чем у гражданских лиц с теми же диагнозами. БВ у комбатантов с ранними формами ХЦВЗ был также достоверно выше, чем в контрольной группе.

Средние показатели КПВ отличались только у больных с ДЭП-I, которые оказались достоверно выше, как у участников военных действий, так и у штатских пациентов, в сопоставлении с КПВ у здоровых лиц контрольной группы.

При определении темпов индивидуального старения нами установлено, что первый и второй функциональные классы биологического возраста, которые отражают оптимальный, низкий темп старения, реже всего обнаруживаются у участников боевых действий с НПНКМ и с ДЭП-I. Эти классы регистрируются приблизительно у 1/4 (18,7 %) комбатантов, что существенно реже, чем у лиц, не участвовавших в войне с теми же диагнозами (у 48 %) и в контрольной группе (у 57 %).

Третий функциональный класс БВ, означающий точное соответствие темпа старения среднему популяционному уровню, также реже наблюдался у комбатантов с НПНКМ (приблизительно у 1/3 ее состава), что вдвое реже, чем в группе «мирных» с НПНКМ. Достоверных отличий по частоте выявления третьего функционального класса в других сравниваемых группах не обнаружено.

Напротив, четвертый и пятый функциональные классы БВ, характеризующие опережение популяционного уровня темпа старения, встречался более чем у 40 % состава групп участников войны в Афганистане с НПНКМ и ДЭП-I, т.е. в 4–5 раз чаще, чем у гражданских лиц с теми же диагнозами и вдвое чаще, группы контроля.

Приведенные данные характеризуют, вероятно, большую «изношенность» функциональных систем у участников военной кампании в Афганистане и, соответственно, более ранние в сравнении с другими обследованными, проявления «болезней регуляции» и возрастных изменений.

Определение кардиопульмонального возраста (КПВ) показало отсутствие достоверных отличий по темпу старения на уровне кардиореспираторной системы у пациентов с НПНКМ и ДЭП-I в сопоставлении с контрольной группой. Так же как нет существенных различий в этих группах в зависимости от участия в военных действиях. Самые оптимальные функциональные классы КПВ (первый и второй) встречались у 20 – 30 % пациентов во всех сравниваемых группах и в контроле. Третий функциональный класс КПВ обнаружен в разных сравниваемых группах с частотой от 15 до 25 %. Пессимальные функциональные классы КПВ (четвертый и пятый) регистрировались у мужчин во всех пяти сравниваемых группах более чем у половины состава.

Объективным показателем течения генерализованного адаптационного синдрома в условиях нормы и при патологии, маркером нарастания «аллостатического груза» и дизрегуляторных расстройств, состояния оси гипофиз-надпочечники является уровень стрессовых гормонов, приведенный в таблице 1.

Из таблицы 1 следует, что достоверных различий по уровню АКТГ в сыворотке крови обследуемых пациентов с начальными формами ХЦВЗ в сопоставлении с контрольной группой не выявлено.

Значимо повышенным оказался уровень кортизола у комбатантов с НПНКМ в сопоставлении с гражданскими лицами с тем же диагнозом, а также в сравнении с группой участников боевых действий с клинической картиной ДЭП-I.

Высокий уровень кортизола установлен у гражданских лиц с ДЭП-I, который достоверно превышал показатели пациентов с НПНКМ не только аналогичного контингента, но и в группе ветеранов.

Анализ уровней регуляторных цитокинов показал, что наибольшей вариабельностью в разных группах пациентов в количественном содержании отличается TNF $\alpha$ . Достоверно минимальный уровень этого цитокина был выявлен в контрольной группе (0,3 пг/мл). Максимальный базовый уровень TNF $\alpha$  отмечен у участников боевых действий с диагнозом НПНКМ (3,49 пг/мл), у пациентов всех остальных групп этот показатель был достоверно, вдвое – втрое меньше. TNF $\alpha$  является полифункциональным цитокином, обладающим провоспалительным, апоптогенным действием, участвует в развитии стресс-индуцированных реакций. Изменение его количества на системном уровне

может вносить определенный вклад в развитие эндотелиальной дисфункции и прогрессии атеросклеротических изменений сосудов при ХЦВЗ.

При анализе количества IL-1 $\alpha$  в сыворотке крови в разных группах пациентов выявляется максимум базового уровня этого цитокина у больных с ДЭП-I, как в группе пациентов гражданских профессий, так и у участников боевых действий. Рост уровня этого цитокина в крови отражает активацию антиген-представляющих клеток и является маркером провоспалительных иммуноопосредованных событий.

Количество вазоформного цитокина VEGF оказалось максимальным также у пациентов-участников боевых действий с диагнозами НПНКМ и ДЭП-I, а минимальным у пациентов гражданских профессий с ДЭП-I, различия в уровне этого цитокина между 1-й и 4-й, 2-й и 4-й группами достоверны. Селективный рост базового уровня VEGF у пациентов – участников боевых действий с хронической цереброваскулярной патологией представляет особый интерес как возможный маркер прогрессии эндотелиальной дисфункции в этой группе в сопоставлении с больными, ранее не принимавшими участия в боевых действиях.

Известно, что растворимые рецепторы способствуют более длительной циркуляции интерлейкинов в кровотоке, что может определять превалирование процессов позитивной активации лимфоцитов, зависящих от IL-2. По данным литературы, связывание соответствующим рецептором интерлейкина-2 не только продляет период его полужизни в кровотоке, но в результате фиксации комплекса рецептор-цитокин на различных клетках-мишенях активирует их. Уровень IL-2 у обследуемых пациентов не отличался в разных группах, вместе с тем, уровень растворимого рецептора к нему (IL-2R) был достоверно повышен у участников военных действий с НПНКМ и ДЭП-I в сравнении с другими группами.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом можно заключить, что у участников войны в Афганистане с клинической картиной ранних стадий ХЦВЗ на уровне целостного организма формируется ускоренный темп старения (по показателям биологического возраста). Более ранний по возрасту клинический дебют НПНКМ, опережающий темп старения участников боевых действий с ранними формами ХЦВЗ позволяют

Таблица 1

Уровень сывороточного АКТГ и кортизола

Показатель	Участники боевых действий		Гражданские лица		5-я группа Контрольная	p
	1-я группа НПНКМ	2-я группа ДЭП-I	3-я группа НПНКМ	4-я группа ДЭП-I		
АКТГ, пкг/мл	3,1 ± 0,29	3,38 ± 0,29	3,20 ± 0,4	3,25 ± 0,3	2,29 ± 0,96	
Кортизол, пкг/мл	0,32 ± 0,01	0,26 ± 0,01	0,25 ± 0,02	0,35 ± 0,08	0,29 ± 0,06	0,017 <sub>1-2}</sub> 0,029 <sub>1-3}</sub> 0,02 <sub>2-4}</sub> 0,02 <sub>3-4}</sub>

связать эти временные характеристики у комбатантов с перенесенным в прошлом военным стрессом. Отсутствие изменений КПВ у участников военных действий при общем опережающем темпе старения организма дает основание предполагать, что выявленное изменение БВ определяется иным типом регуляции и формированием состояния аллостаза. Установленное нами изменение нейро-эндокрино-иммунного регуляторного комплекса, у ветеранов с ранними формами ХЦВЗ, выражающееся в росте уровня стрессовых гормонов (кортизола), регуляторных и вазоформных цитокинов (TNF $\alpha$ , VEGF, sIL-2R) позволяет предполагать триггерное значение «аллостатического груза» в более ранней по возрасту клинической манифестации ХЦВЗ у участников боевых действий. Таким образом, ускорение темпов биологического старения организма, гиперкортизолемиа, рост уровня регуляторных цитокинов является свидетельством накопления «аллостатического груза» у ветеранов приводит к более ранней манифестации клинических форм ХЦВЗ, увеличивает вероятность срыва регуляторных механизмов на уровне целостного организма.

#### Сведения об авторах

**Альтман Давид Шурович** – начальник ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь ветеранов войн», Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздравсоцразвития

**Давыдова Евгения Валерьевна** – ассистент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздравсоцразвития, кандидат медицинских наук (454128, г. Челябинск, пр-кт Победы, д. 315, кв. 76; сот. тел.: 8-908-0609-206; e-mail: dav-zhenya@yandex.ru)

**Кочеткова Наталья Геннадиевна** – заведующая лабораторией преждевременного старения, врач терапевт-иммунолог ЧОКТГ ВВ, кандидат медицинских наук

**Зурочка Александр Владимирович** – ведущий научный сотрудник ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, доктор медицинских наук, профессор

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мякотных И.С., Оранский И.Е., Мохова Е.Т. Проблемы старения. — Екатеринбург, 1999. — 324 с.
2. Пшенникова М.Г. Феномен стресса, эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патол. физиология и эксперимент. мед. — 2001. — № 2. — С. 26—40.
3. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1985. — № 9. — С. 1281—1288.
4. Felten D., Maida M.E. Psychoneuroimmunology // in book: Encyclopedia of the human brain // Ed.-in- chief V.S. Ramachandran. — 2002. — Vol. 4. — P. 103—127.
5. McEwen B., Lupien S. Stress: hormonal and neural aspects // in book: Encyclopedia of the human brain // Ed.-in- chief V.S. Ramachandran. — 2002. — Vol. 4. — P. 463—474.
6. Stampfer H.G. «Negative symptoms»: a cumulative trauma stress disorder // Aust. N. Zeal. J. Psychiatry. — 1990. — Vol. 24, № 4. — P. 516—528.