

**О. В. Коркушко, Э. О. Асанов, А. В. Писарук, Н. Д. Чеботарев, Н. М. Гибало**  
**УСТОЙЧИВОСТЬ К ГИПОКСИИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ С УСКОРЕННЫМ СТАРЕНИЕМ:**  
**ВЛИЯНИЕ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ**

*Государственное учреждение «Институт геронтологии АМН Украины», Киев*

Как известно, при ускоренном старении происходит частичное или более общее ускорение темпа старения [6]. Это приводит к тому, что индивидиум «опережает» средний темп старения группы здоровых людей соответствующей возрастной группы. Характерной чертой ускоренного старения является более значительное, чем при физиологическом старении, сокращение резервных возможностей функционирования организма [6, 9]. Морфологические и функциональные изменения кислород-транспортной системы организма, развивающиеся при старении по ускоренному типу, ведут к возникновению кислородной недостаточности и снижению устойчивости к гипоксии [4, 6]. Эти изменения ведут также к снижению адаптационных возможностей организма, что создает предпосылки для развития различных заболеваний и усугубления их течения.

Результаты исследований, проводившихся в Институте геронтологии АМН Украины показали, что при гипоксическом стрессе у пожилых людей, в отличие от молодых, развивается выраженная артериальная гипоксемия и увеличивается образование лактата [5]. Это отражает снижение устойчивости к гипоксии при старении. Если же старение протекает по ускоренному типу, то указанные гипоксические нарушения усиливаются [4].

Для коррекции возрастных изменений организма, снижения темпов старения, профилактики возраст-зависимых заболеваний применяют препараты, которые носят название геропротекторов [1, 6, 9]. В отличие от гериатрических средств, предназначенных для лечения заболеваний у пожилых людей или улучшения качества их жизни, геропротекторы могут и должны применяться уже в молодом и зрелом возрасте [6, 9].

В настоящее время известно несколько десятков веществ, которые обладают свойствами геропротекторов. Одним из таких препаратов является янтарная кислота [3, 6, 7–9, 13].

Янтарная кислота обладает выраженным антигипоксическим действием. Она является мощным регулятором защитных сил организма, улучшает энергетический обмен, активизирует иммунитет, повышает работоспособность, способствует выведению из организма токсических веществ [6, 7–9, 13]. Основным фармакологический эффект янтарной кислоты обусловлен ее способностью усиливать компенсаторную активацию аэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в митохондриях, а также увеличивать внутриклеточный фонд макроэргических соединений [6, 7–9].

О значении янтарной кислоты указывают также данные о снижении при старении в тканях активности сук-

цинатдегидрогеназы [13]. Это приводит к уменьшению окисления янтарной кислоты, что существенно отражается на митохондриальной энергетике в пожилом возрасте [13]. Воздействия, активирующие систему образования и использования янтарной кислоты, обладающей антиоксидантными свойствами, могут особенно эффективно повышать функциональные возможности организма. Так, например, скормливание янтарнокислого натрия крысам с 20-месячного возраста в течение 1,5 лет (300 мг/кг курсами по 10 дней с 1-месячными перерывами) приводило к увеличению средней (на 6,2 %,  $p < 0,05$ ) и максимальной (на 12,3 %) продолжительности их жизни. При этом в 2 раза снижалась частота развития спонтанных опухолей и в 1,7 раза — их множественность [9].

В связи с этим, обоснованным является применение янтарной кислоты у людей пожилого возраста с ускоренным старением. В частности, не изучено влияние янтарной кислоты на устойчивость к гипоксии у людей пожилого возраста с ускоренным старением дыхательной системы.

#### **Объект и методы исследования**

Обследованы практически здоровые пожилые люди в возрасте от 60 до 74 лет (30 человек) с ускоренным старением дыхательной системы. Все обследованные были разделены на две группы: основную (14 чел.) и контрольную (14 чел.). Основная группа получала янтарную кислоту («бурштинова кислота» «Элит-Фарм», Украина) ежедневно в течение 10 дней, по 0,5 г 3 раза в день. Обследуемые люди контрольной группы (12 чел.) получали плацебо. В исследование не включались лица с патологией сердечно-сосудистой, дыхательной эндокринной и других систем организма. Участие в исследовании было добровольным.

Чтобы оценить устойчивость к гипоксии до и после курса янтарной кислоты проводили гипоксические пробы: гипоксическую пробу на непрерывно нарастающую гипоксию (возвратное дыхание) и гипоксическую пробу с 12 %  $O_2$  в течение двадцати минут. Для проведения гипоксической пробы на непрерывно нарастающую гипоксию использовали аппаратный комплекс «Гипотрон» (Украина). В исходном состоянии (при дыхании воздухом), во время гипоксической пробы и через 5 мин после перехода на дыхание воздухом регистрировали показатели респираторной системы. Дыхательный объем (VT), частоту дыхания (f) и минутный объем дыхания (VE) регистрировали аппаратным комплексом «Гипотрон», сатурацию крови ( $SpO_2$ ) определяли пульсоксиметрическим методом с помощью монитора ЮМ-300 фирмы «ЮТАС» (Украина).

При проведении гипоксической пробы с постоянным сниженным содержанием кислорода (12 % O<sub>2</sub> и 88 % N<sub>2</sub>) регистрировали показатели кардиореспираторной системы в течение 5 мин дыхания воздухом, 20 мин дыхания гипоксической смесью и 5 мин после перехода на дыхание воздухом. Число сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД) и сатурацию крови (SpO<sub>2</sub>) регистрировали с помощью монитора ЮМ-300 фирмы "ЮТАС" (Украина). Сатурация крови определялась пульсоксиметрическим методом. Вентиляцию легких изучали с помощью газоанализатора "Охусон-4" (фирмы "Mijnhardt", Нидерланды). Регистрировали в динамике VE, f и VT.

В исходном состоянии и на 20 минуте гипоксического воздействия оценивали уровень лактата в венозной крови энзиматически — амперметрическим методом на аппарате "Super GL" (фирма "Dr. Muller", Германия).

Функциональный возраст системы дыхания определяли по спирографическим показателям по разработанной нами формуле на спирографе "Spirobank" ("Mir", Италия):

для мужчин: ФВДС =  $96,3 - 0,3 \times (MVV - VE) \times 11,3 \times ERV - 3 \times IRV - 2,5 \times MEF_{25\%-75\%}$ ;

для женщин: ФВДС =  $91 - 0,123 \times (MVV - VE) - 26,4 \times ERV - 4,5 \times IRV - 4 \times MEF_{25\% \times 75\%}$ ;

где: ФВДС — функциональный возраст дыхательной системы;

MVV-VE — резерв дыхания, л/мин;

VE — минутный объем дыхания, л/мин.;

MVV — максимальная вентиляция легких, л/мин.;

ERV — резервный объем выдоха, л;

IRV — резервный объем вдоха, л;

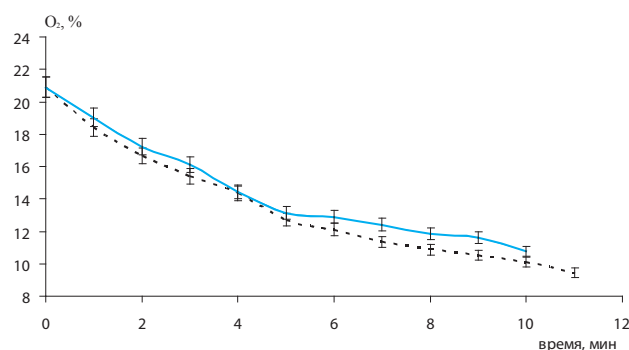
MEF<sub>25%-75%</sub> — средневыдыхаемый поток, л/с.

При этом ускоренно стареющими людьми пожилого возраста считали людей, у которых функциональный возраст системы дыхания превышал паспортный более чем на 10 лет.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы "Statistica 6.0" (StatSoft, USA).

### Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что применение янтарной кислоты приводило к повышению устойчивости к гипоксии людей пожилого возраста с ускоренным старением. Это находило отражение в



**Рис. 1. Динамика снижения кислорода во вдыхаемой гипоксической смеси при возвратном дыхании до (сплошная линия) и после (пунктирная линия) курсового применения янтарной кислоты у людей пожилого возраста с ускоренным старением дыхательной системы**

повышении переносимости гипоксического воздействия. На рисунке 1 представлена динамика снижения содержания кислорода во вдыхаемой гипоксической смеси у обследуемых людей при непрерывно нарастающей гипоксии до и после курса янтарной кислоты. Видно, что после курса медикаментозного воздействия обследуемые способны переносить более выраженную гипоксическую нагрузку. Так, если в исходном состоянии содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси на момент прекращения пробы с непрерывно нарастающей гипоксией (возвратное дыхание) у пожилых людей с ускоренным старением составляло ( $10,62 \pm 0,14$ ) %, то после курсового приема янтарной кислоты — ( $9,59 \pm 0,12$ ) %,  $p < 0,05$ . Применение плацебо не оказывало влияния на переносимость гипоксии (O<sub>2</sub> =  $10,56 \pm 0,12$  % и  $10,48 \pm 0,15$  %, до и после плацебо соответственно, ns).

Антигипоксическое действие янтарной кислоты обусловлено ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот. Сукцинат является стимулятором синтеза восстановительных эквивалентов в клетке за счет т.н. «монополизации дыхательной цепи» — феномена быстрого окисления его в цитоплазме, сопровождающегося быстрым ресинтезом АТФ. Кроме того, сукцинат положительно влияет на оксигенацию внутренней среды, стабилизирует структуру и функциональную активность митохондрий, является индуктором синтеза некоторых белков, влияет на ионный обмен в клетке [3, 7, 13].

Таблиця

**Влияние янтарной кислоты и плацебо на показатели вентиляторного ответа при гипоксической пробе на непрерывно нарастающую гипоксию у пожилых людей с ускоренным старением**

| Показатели                     | плацебо          |                  | янтарная кислота |                       |
|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------------|
|                                | до               | после            | до               | после                 |
| $\Delta SpO_2$                 | $-9,65 \pm 0,52$ | $-9,72 \pm 0,41$ | $-9,57 \pm 0,33$ | $-11,63 \pm 0,34^{*}$ |
| $\Delta f$ , мин <sup>-1</sup> | $4,10 \pm 0,15$  | $4,16 \pm 0,18$  | $4,14 \pm 0,12$  | $5,02 \pm 0,19^{*}$   |
| $\Delta VT$ , л                | $0,31 \pm 0,10$  | $0,32 \pm 0,15$  | $0,36 \pm 0,09$  | $0,42 \pm 0,08^{*}$   |
| $\Delta VE$ , л/мин            | $10,78 \pm 1,45$ | $10,83 \pm 0,22$ | $10,74 \pm 1,34$ | $12,43 \pm 0,82$      |
| $\Delta f / \Delta SpO_2$      | $-0,43 \pm 0,11$ | $-0,43 \pm 0,10$ | $-0,42 \pm 0,05$ | $-0,43 \pm 0,07$      |
| $\Delta VE / \Delta SpO_2$     | $-1,10 \pm 0,09$ | $-1,11 \pm 0,07$ | $-1,11 \pm 0,08$ | $-1,08 \pm 0,09$      |

Примечания: # — различия с показателями до лечения достоверны,  $p < 0,05$ ; \* — различия по сравнению с плацебо достоверны,  $p < 0,05$ ; f — частота дыхания; VT — дыхательный объем; VE — минутный объем дыхания.

С другой стороны, как показали исследования, янтарная кислота не влияет на вентиляторный ответ ( $\Delta VE/\Delta SpO_2$ ) на гипоксию у людей пожилого возраста с ускоренным старением дыхательной системы (табл.). Из таблицы видно, что после курсового применения янтарной кислоты увеличились сдвиги  $SpO_2$ . Это обусловлено тем, что после курса янтарной кислоты улучшилась переносимость гипоксии и пожилые люди с ускоренным старением смогли переносить более значительную гипоксическую нагрузку. Но на более значительную гипоксию отмечалась более выраженная реакция вентиляции. Поэтому вентиляторный ответ на непрерывно нарастающую гипоксию после курсового применения янтарной кислоты у пожилых людей с ускоренным старением практически не изменился.

Отсутствие влияния янтарной кислоты на вентиляторный ответ на гипоксию у пожилых людей с ускоренным старением отмечалось также и при гипоксической пробе с 12 %  $O_2$  (рис. 2).

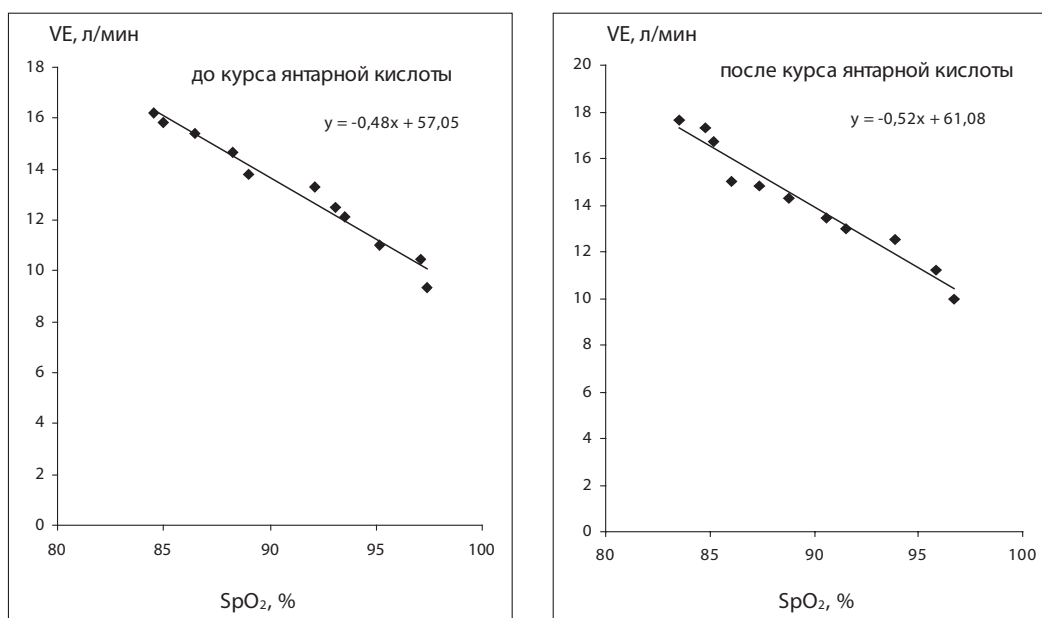


Рис. 2. Зависимость вентиляции от сатурации крови при гипоксической пробе с 12 %  $O_2$  (вентиляторный ответ) до и после курса янтарной кислоты у людей пожилого возраста с ускоренным старением дыхательной системы

Выраженная артериальная гипоксемия у людей пожилого возраста с ускоренным старением дыхательной системы, которая развивается в ответ на гипоксию, приводит к накоплению у них в крови лактата и развитию компенсированного метаболического ацидоза [4]. Это свидетельствует об активации анаэробного пути генерации энергии в условиях недостатка кислорода и отражает устойчивость к гипоксии [2, 10–13]. Поэтому улучшение доставки и(или) утилизации кислорода в тканях должно приводить к уменьшению образования лактата в условиях дефицита кислорода. Подобные изменения отражают повышение устойчивости к гипоксии.

Проведенные исследования показали, что курсовое применение янтарной кислоты у пожилых людей с ускоренным старением приводит к снижению накоплению лактата в крови при гипоксической нагрузке с 12 %  $O_2$  (до курса янтарной кислоты  $\Delta$  лактат =  $1,35 \pm 0,13$  ммоль/л, после курса янтарной кислоты  $\Delta$  лактат =  $0,58 \pm 0,12$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ).

В то же время, как показали исследования, применение плацебо не оказывало влияния на переносимость гипоксии и вентиляционное обеспечение гипоксической нагрузки.

### Выводы

1. Применение янтарной кислоты приводит к уменьшению накопления лактата в крови при гипоксической нагрузке, повышению переносимости и устойчивости к гипоксии у людей пожилого возраста с ускоренным старением дыхательной системы.

2. Для повышения устойчивости к гипоксии, расширения адаптационных возможностей организма у пожилых людей с ускоренным старением, профилактики ускоренного старения может быть рекомендовано курсовое применение янтарной кислоты.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов, В. Н. Средства профилактики ускоренного старения (геропротекторы) [Текст] / В. Н. Анисимов // Успехи геронтологии. — 2000. — Вып. 4. — С. 55–75.
2. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника [Текст] / под общей редакцией Ю. Л. Шевченко. — СПб, ООО "ЭЛБИ-СПб", 2000. — 384 с.
3. Коваль, И. В. Современные подходы к фармакологической коррекции гипоксических состояний [Текст] / И. В. Коваль [та ін.] // Спортивна медицина. — 2008. — № 1. — С. 36–40.
4. Коркушко, О. В. Изменения вентиляции при гипоксии у пожилых людей с физиологическим и ускоренным старением дыхательной системы [Текст] / О. В. Коркушко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. — 2009. — № 3. — С. 33–35.
5. Коркушко, О. В. Вікові особливості реакції кардіореспіраторної системи на гіпоксію [Текст] / О. В. Коркушко [та ін.] // Фізіологічний журнал. — 2005. — Т. 51. — № 6. — С. 11–17.
6. Коркушко, О. В. Передчасне старіння: фактори ризику, діагностика, засоби попередження, метаболічна терапія [Текст] / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, Ю. Т. Ярошенко. — Бібліотечка практикуючого лікаря. — Київ: Тов. ДСГ Лтд, 2003. — 52 с.

7. Котляров, А. А., Смирнов Л. Д. Влияние оксиметилэтилпиридина сукцината на электрофизиологические и гемодинамические параметры сердца при торакотомии и при острой ишемии миокарда в эксперименте [Текст] / А. А. Котляров, Л. Д. Смирнов // Эксперим. и клин. фармакология. — 2004. — № 3. — С.14–17.
8. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты [Текст] / под ред. Л. Д. Лукьяновой, И.Б. Ушакова. — Москва; Воронеж: изд-во «Истоки», 2004. — 590 с.
9. Фролькис, В. В. Экспериментальные пути продления жизни [Текст] / В. В. Фролькис, Х. К. Мурадян. — Л.: Наука, 1988. — 248 с.
10. Bisgard, G. E. The role of arterial chemoreceptors in ventilatory acclimatization to hypoxia [Text] / G. E. Bisgard // Adv. Exp. Med. Biol. — 1994. — V. 360. — P. 109–122.
11. Curtis, A. S. Ventilatory response of goats to transient changes in CO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> during acute hypoxia [Text] / A. S. Curtis, R. H. Kellogg // Respiration Physiology. — 1995. — V. 24, № 2. — P. 163–171.
12. Davidson, C. Ventilatory control in normal man following five minutes exposure to hypoxia [Text] / C. Davidson, I. R. Cameron // Respiration Physiology. — 1985. — V. 60, № 2. — P. 227–236.
13. Sakamoto, M. Cardioprotective effect of succinate against ischemia/reperfusion injury [Text] / M. Sakamoto [and al.] // Surg. Today. — 1998. — № 28. — P. C.522–528.

## СТІЙКІСТЬ ДО ГІПОКСІЇ В ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ ПРИСКОРЕНИМ СТАРІННЯМ: ВПЛИВ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ

**О. В. Коркушко, Е. О. Асанов, А. В. Писарук,  
М. Д. Чеботарьов, Н. М. Гібало**

*Резюме*

Вивчено вплив курсового застосування бурштинової кислоти на стійкість до гіпоксії в людей літнього віку із прискореним старінням дихальної системи. Функціональний вік дихальної системи визначали по показниках спірографії за допомогою розробленої нами формули.

Показано, що застосування бурштинової кислоти приводить до зменшення накопичення лактату в крові при гіпоксичному навантаженні, підвищенню переносимості та стійкості до гіпоксії в людей літнього віку із прискореним старінням дихальної системи.

## THE TOLERANCE TO HYPOXIA IN ELDERLY PEOPLE WITH ACCELERATED AGING: EFFECT OF SUCCINIC ACID

**O. V. Korkushko, E. Asanov, A. V. Pissaruk,  
N. D. Chebotaryov, N. M. Gibalo**

*Summary*

The influence of the course of succinic acid on the tolerance to hypoxia in elderly people with accelerated aging of the respiratory system was studied. Functional age of the respiratory system was determined by the spirometry parameters using the formula, developed by the authors.

It was shown that the use of succinic acid decreased an accumulation of lactate in blood during hypoxic stress, increased the tolerance to hypoxia in elderly people with accelerated aging of the respiratory system.